

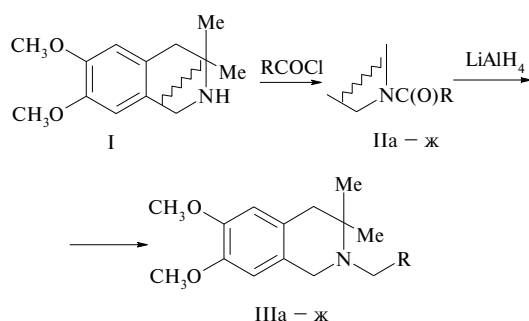
## СИНТЕЗ, АНТИАГРЕГАНТНАЯ И ГИПОТЕНЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ N-БЕНЗИЛ-3,3-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

<sup>1</sup> Институт технической химии Уральского отделения РАН, Пермь;<sup>2</sup> Пермская фармацевтическая академия

Известно, что производные N-бензил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина влияют на процессы свертывания крови [1, 2], а тиклид, представляющий собой по структуре тиофеновый аналог N-бензил-изохинолина, является избирательным антиагрегантом в отношении тромбоцитов [3, 4].

Соединения ряда 1-бензил-изохинолина обладают гипотензивными свойствами [3 – 8]. Для 2-бензил-изохинолинов, т.е. N-производных этого гетероцикла, данный вид активности не изучался. Сравнение названных производных изохинолина позволит выяснить зависимость фармакологических свойств от положения бензильного радикала в молекуле.

N-Бензилизохинолины (IIIa – ж) получены восстановлением амидов (IIa – ж) с помощью литийалюмогидрида; амиды II синтезированы бензоилированием соединения I в присутствии триэтиламина [9]:



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (а), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*n* (б), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*n* (в), C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-3,4 (г), C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>-3,4 (д), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-*o* (е), фурил-2 (ж).

Характеристики впервые полученных соединений представлены в табл. 1.

Используемые методики биологических испытаний предполагают растворимость препаратов в плазме крови. Поэтому фармакологические исследования осуществлены только для водорастворимых гидрохлоридов HCl IIIa – ж (табл. 1).

Спектры ПМР новых веществ представлены в табл. 2. Соединение IIa [9] без заместителя в фенильном цикле и все остальные амиды имеют подобные ПМР-спектры. Спектры соединений IIIa – ж отражают изменения в структуре молекулы после восстановления амидного фрагмента; при этом очень заметным становится различие в сигналах аксиальных и экваториальных протонов. Так, метиленовые группы в положении 4 (2,70 – 2,90 м.д. и 3,10 – 3,50 м.д., <sup>2</sup>J = 12 – 14 Гц) и в положении 1 (3,50 – 3,90 м.д. и

3,78 – 4,05 м.д., <sup>2</sup>J = 10 – 12 Гц) проявляются в виде двух дублетов. Метиленовая группа бензильного фрагмента также дает два дублета (3,93 – 4,18 м.д. и 4,48 – 4,60 м.д., <sup>2</sup>J = 14 – 16 Гц). Характер сигналов соответствует АВ-системе [10].

ИК-спектры амидов IIa – ж содержат полосы поглощения амидного карбонила (1640 – 1650 см<sup>-1</sup>).

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре UR-20 (ГДР) в вазелиновом масле, ПМР-спектры — на приборе “Bruker AC-200” (200 МГц, ФРГ) в растворах CDCl<sub>3</sub>, внутренний эталон — ГМДС. Соединения II д, ж, IIIa, г · HCl перекристаллизованы из этилацетата, все остальные — из изопропилового спирта. Данные элементного анализа на C, H, N и Cl соответствуют вычисленным.

N-Ароил-3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолины (IIб – ж). К смеси 2,2 г (0,01 моль) I и 0,87 мл (0,012 моль) триэтиламина в 50 мл бензола добавляют по каплям при 20° С 0,01 моль соответствующего хлорангидрида в 20 мл бензола. Реакционную смесь выдерживают 4 ч при той же температуре. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отделяют, отгоняют бензол, остающийся при этом кристаллический остаток сушат и перекристаллизовывают.

Гидрохлориды N-(CH<sub>2</sub>R)-3,3-диметил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов (IIIa – ж · HCl). К

Таблица 1

### Свойства синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Тпл., °С	Брутто-формула
IIб	87	157 – 158	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>3</sub>
IIв	58	156 – 157	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>
IIг	73	148 – 149	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>6</sub>
IIд	81	166 – 168	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>6</sub>
IIе	67	167 – 168	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO
IIж	62	136 – 137	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>
IIIa · HCl	83	189 – 191	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
IIIб · HCl	85	213 – 215	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>2</sub> · HCl
IIIв · HCl	62	188 – 189	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> · HCl
IIIг · HCl	71	102 – 103	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub> · HCl
IIIд · HCl	57	110 – 112	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub> · HCl
IIIе · HCl	78	193 – 195	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
IVж · HCl	63	103 – 105	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> · HCl

суспензии 0,19 г (0,005 моль) литийалюмогидрида в 100 мл эфира добавляют 0,01 моль соответствующего амида Па – ж. Смесь кипятят 4 ч при перемешивании, разлагают 3 мл воды. Выпавший осадок гидроокиси алюминия отделяют и промывают 2 раза по 30 мл эфира. Эфирные вытяжки объединяют, сушат NaOH и эфир наполовину отгоняют. Через оставшийся эфирный раствор пропускают сухой HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

### Экспериментальная фармакологическая часть

Антиагрегантное действие в отношении тромбоцитов изучали фотометрически по Борну и оценивали в процентах снижения оптической плотности [11]. Эффект регистрировали через 2 мин после добавления испытуемого вещества. Агрегацию тромбоцитов вызывали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 0,05 мг/мл плазмы собак. Растворителем изучаемых

Т а б л и ц а 2

#### Спектры ПМР синтезированных соединений, δ, м.д.

Соединение	(Me) <sub>2</sub>	4-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> O	1-CH <sub>2</sub>	NCH <sub>2</sub> R	R	NH <sup>+</sup> c
Пб	1,57с	2,73с	3,68с, 3,70с	4,23с	–	6,43 с (5-Н); 6,57 с (8-Н), 7,26 д (2 × 2H)	–
Пв	1,46с	2,70с	3,67с, 3,73с, 3,80с	4,20с	–	6,40 – 6,57 м (6H)	–
Пг	1,53с	2,68с	3,70с, 3,78с, 3,80с(2CH <sub>3</sub> O)	4,22с	–	6,43 с (5-Н), 6,63 с (8-Н), 6,83 м (3H)	–
Пд	1,43с	2,80с	3,66 – 3,76 (5 синглетов)	4,10с	–	6,44 – 7,47 м (4H)	–
Пе	1,48с	2,76с	3,67с, 3,69с	4,17с	–	6,42 с (5-Н); 6,71 с (8-Н), 6,05 – 7,28 м (4H), 2,13 с (CH <sub>3</sub> -Ar)	–
Пж	1,43с	2,70с	3,77с, 3,80с	4,50с	–	6,50 с (5-Н), 6,68 с (8-Н), 6,40 м, 6,80 д, 7,40 м (3H фурана)	–
Ша · HCl	1,50с, 1,75с	2,80д, 3,50д	3,67с, 3,77с	3,80д, 3,90д	3,93д, 4,60д	6,50 с (5-Н), 6,60 с (8-Н), 7,40 – 7,75 м (5H)	12,50
Шб · HCl	1,45с, 1,80с	2,76д, 3,55д	3,67с, 3,77с	3,83д, 3,94д	3,95д, 4,62д	6,52 с (5-Н), 6,63 с (8-Н), 7,53 д (2H), 7,80 д (2H)	12,60
Шв · HCl	1,48с, 1,70с	2,82д, 3,50д	3,68с, 3,78с, 3,73с	3,50д, 3,85д	3,90д, 4,62д	6,50 с (5-Н), 6,62 с (8-Н), 6,81 д (2H), 7,01 д (2H)	12,15
Шг · HCl	1,50с, 1,75с	2,80д, 3,10д	3,67с, 3,77с, 3,75с	3,80д, 3,90д	3,93д, 4,60д	6,50 с (5-Н), 6,60 с (8-Н), 6,80 д (1H), 7,0 д (1H), 6,88 с (1H)	12,80
Шд · HCl	1,56с, 1,71с	2,80д, 3,11д	3,68 – 3,77 (5 синглетов)	3,50д, 3,78д	3,85д, 4,61д	6,58 с (5-Н), 6,65 с (8-Н), 7,15 с (2H)	12,50
Ше · HCl	1,60с, 1,71с	2,90д, 3,28д	3,70с, 3,80с	3,84д, 4,0д	4,03д, 4,55д	6,52 с (5-Н), 6,64 с (8-Н), 7,23 – 7,90 м (4H), 2,25 с (Me)	12,35
Шж · HCl	1,28с, 1,70с	2,70д, 3,40д	3,66с, 3,73с	3,90д, 4,05д	4,18д, 4,48д	6,47 с (5-Н), 6,62 с (8-Н), 7,40 – 7,75 м (3H фурана)	12,70

Т а б л и ц а 3

#### Антиагрегантные и гипотензивные свойства гидрохлоридов Ша – ж

Соединение	R	Торможение агрегации тромбоцитов, %		Гипотензивный эффект		
		контроль опыт	% торможения ( <i>p</i> <)	максимальное снижение АД, мм рт. ст. (время регистрации, мин.)	<i>p</i> <	длительность действия, мин
Ша · HCl	Ph	91,2 ± 2,12 68,7 ± 2,79	22,5 (0,001)	21 (60)	0,05	120
Шб · HCl	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br- <i>n</i>	98,7 ± 0,56 86,2 ± 4,37	12,5 (0,02)	–	–	–
Шв · HCl	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe- <i>n</i>	91,2 ± 2,12 68,6 ± 2,77	22,5 (0,05)	68 (2)	0,05	60
Шг · HCl	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (MeO) <sub>2</sub> – 3,4	91,2 ± 2,12 46,7 ± 3,85	44,5 (0,05)	30 (2)	0,05	60
Шд · HCl	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (MeO) <sub>3</sub> – 3,4,5	98,7 ± 0,56 67,5 ± 2,41	31,2 (0,001)	–	–	–
Ше · HCl	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me- <i>o</i>	91,2 ± 2,12 67,9 ± 5,18	23,3 (0,001)	80 (2)	0,05	5
Пж · HCl	фурил-2	98,7 ± 0,56 77,0 ± 1,36	21,7 (0,05)	12 (2)	0,05	5
Папаверин	–	95,4 ± 1,87 22,6 ± 0,05	71,7 (0,001)	25 (2)	0,05	2

веществ служил изотонический раствор хлорида натрия. Вещество, растворенное в 0,2 мл этого раствора, добавляли к 3 мл плазмы крови собак. Все вещества испытывали в концентрации 0,2 мг/мл плазмы крови.

Гипотензивное действие изучено на кошках массой 2,5 – 3,5 кг, наркотизированных внутривенно мединалом в дозе 400 мг/кг. Все вещества испытаны в дозе 5 мг/кг при внутривенном введении.

Каждое соединение изучали на 7 животных.

Препаратом сравнения служил папаверин.

Опыты обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, изученные соединения обладают слабым антиагрегантным действием. Так, наиболее активное вещество IIIг, содержащее в бензильном фрагменте три метокси-группы, по силе действия уступает папаверину.

Большинство изученных соединений (кроме IIIб, д) обладает гипотензивным действием. Соединения

IIIв, е превосходят папаверин по степени снижения АД и длительности действия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ger. Offen. № 3407995(1985); *Chem. Abstr.*, **104**, 95460 с (1986).
2. Заявка Франции № 2426040 (1978); *РЖ Химия*, 21095 (1980).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства. Пособие для врачей.*, Т. 1, 2, Торгсин, Харьков (1997).
4. *Энциклопедия лекарств*, Изд. седьмое, Ю. Ф. Крылов (гл. ред.), Изд-во РЛС-2000, Москва (2000).
5. М. Ю. Дормидонтов, Б. Я. Сыропятов, Р. З. Даутова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **24**(12), 22 – 24 (1990).
6. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 172 – 176 (1989).
7. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, В. С. Шкляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(8), 21 – 23 (1998).
8. А. Г. Михайловский, Ю. С. Бубнов, Б. Я. Сыропятов, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(3), 15 – 18 (1999).
9. А. Г. Михайловский, Б. Б. Александров, М. И. Вахрин, *Химия гетероцикл. соед.*, № 6, 780 – 783 (1993).
10. Дж. Бранд, Г. Эглинтон, *Применение спектроскопии в органической химии*, Мир, Москва (1967), сс. 67 – 75.
11. *Методические указания по исследованию свертывающей системы крови*, Медгиз, Ленинград (1965), сс. 80 – 81.

Поступила 15.11.01