

**СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ 1-БЕНЗИЛ-3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНИИ**

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, Пермь; e-mail: ajm@perm.ru

Циклоконденсацией диалкилбензилкарбинолов с бензилцианидами синтезированы 1-бензил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины. Гидрохлориды полученных соединений проявили антиаритмический эффект на хлоридкальциевой модели. Максимальный антиаритмический индекс (АИ) показали изохинолины, имеющие в положении 3 фрагменты циклоалкана, такие как циклопентанон и циклогексанон, для которых АИ равны 15,5 и 16,3, что в 3 раза превышает соответствующий показатель для лидокаина.

**Ключевые слова:** циклоконденсация; диалкилбензилкарбинолы; бензилцианиды; хлориды 1-бензил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолиния; антиаритмический эффект; хлоридкальциевая модель; лидокаин.

Производным изохинолина свойственна антиаритмическая активность (АА). В качестве недавних примеров изучения этого вида действия в ряду изохинолина можно привести работы [1, 2]. В публикациях [3, 4] нами представлены результаты исследований АА в ряду 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина. Полученные результаты показывают, что поиски в данной области перспективны. Положительным свойством соединений данного ряда является то, что у многих из них антиаритмический эффект сочетается с антиги-

пертензивным действием и антиагрегантной активностью в отношении тромбоцитов.

Целью данной работы является синтез производных 1-бензил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина и изучение связи антиаритмического действия со строением. Следует отметить, что выбранные нами вещества по своей структуре близки алкалоидам ряда 1-бензилизохинолина, таким как папаверин, лауданозин и другим, а также препарату но-шпа (гидрохлорид дроптаверина).

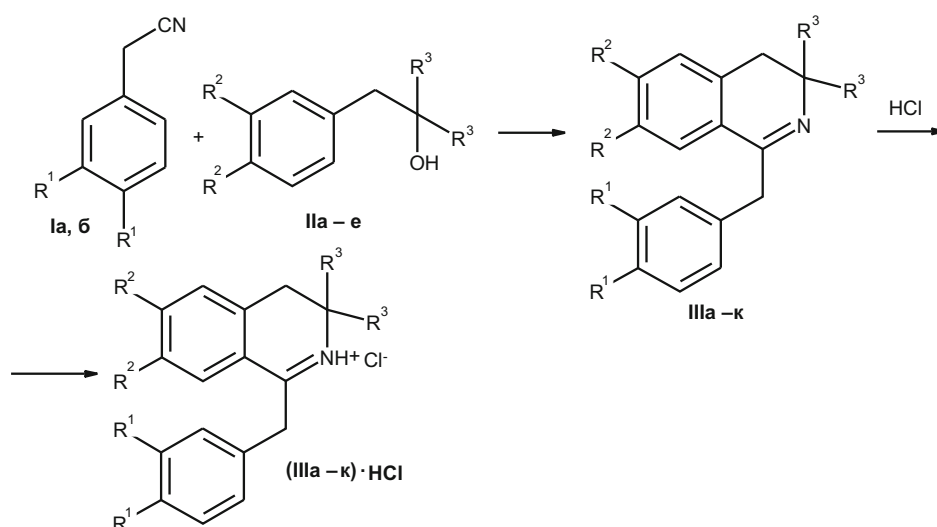


Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R <sup>2</sup>	2R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
IIIa · HCl	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> N · HCl	159 – 160	65
IIIб · HCl	H	2CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub> · HCl	148 – 149	73
IIIг · HCl	OCH <sub>3</sub>	2CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> · HCl	153 – 155	72
IIIд · HCl	OCH <sub>3</sub>	2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> · HCl	212 – 213	70
IIIе · HCl	OCH <sub>3</sub>	2C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> · HCl	183 – 185	66
IIIж · HCl	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> · HCl	229 – 230	76
IIIз · HCl	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub> · HCl	212 – 213	74
IIIи · HCl	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> · HCl	222 – 224	69
IIIк · HCl	OCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub> · HCl	162 – 164	77

Спектры ПМР гидрохлоридов синтезированных соединений,  $\delta$ , м.д., J, Гц

Соединение	2R <sup>3</sup>	OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> , с	1-CH <sub>2</sub> , с	Ароматические протоны, м	NH <sup>+</sup> цикла, с
Ша · HCl	1,55 (уш.с, 10H, 5CH <sub>2</sub> )	3,67 (с,3H) 3,72 (с,3H)	3,08	4,58	6,81 – 8,10 (м, 9H)	14,38
Шб · HCl	1,48 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	3,65 (с, 3H) 3,70 (с, 3H)	3,09	4,56	6,74 – 8,12 (м, 7H)	14,50
Шг · HCl	1,46 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> )	3,68 (с, 6H) 3,83 (с, 6H)	3,07	4,64	6,75 – 7,48 (м, 5H)	13,70
Шд · HCl	0,92 (т, 6H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,83 (к, 4H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), J = 7,2	3,73(с,3H) 3,82 (с, 3H)	2,99	4,72	7,00 – 7,47 (м, 7H)	13,63
Ше · HCl	0,94 (т, 6H, 2CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ) 1,76 (к, 4H, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), J = 7,2	3,80 (с, 6H) 3,67 (с, 6H)	3,12	4,62	6,77 – 7,56 (м, 5H)	13,62
Шж · HCl	1,61 (уш.с, 8H, 4CH <sub>2</sub> )	3,76 (с, 3H) 3,94 (с, 3H)	3,03	4,66	6,97 – 7,39 (м, 7H)	13,90
Шз · HCl	1,35 (уш.с, 8H, 4CH <sub>2</sub> )	3,45 (с, 6H) 3,75 (с, 6H)	3,02	4,55	6,76 – 7,49 (м, 5H)	13,85
Ши · HCl	1,34 (уш.с, 10H, 5CH <sub>2</sub> )	3,73 (с, 3H) 3,88 (с, 3H)	3,16	4,71	7,09 – 7,49 (м, 5H)	13,68

Синтез соединений Ша – к осуществлён реакцией циклоконденсации бензилцианидов Ia, б с карбинолами Па – е [3 – 5]. Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды изохинолинов Ша – к, полученные пропусканием через раствор в эфире соответствующего основания газообразного HCl. Полученные гидрохлориды (Ша – к) · HCl представляют собой желтые кристаллические вещества, растворимые в воде. Характеристики полученных веществ представлены в табл. 1. Соединение Шв (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = MeO, R<sup>3</sup> = Me) описано в работе [5].

Структура полученных соединений доказана данными спектров ПМР (табл. 2). В спектрах гидрохлоридов присутствуют синглет протонов бензильной группы CH<sub>2</sub> (4,56 – 4,71 м.д.) и мультиплеты ароматических протонов изохинолинового цикла и бензильного остатка, общая интегральная интенсивность которых соответствует количеству протонов изохинолинового

цикла и бензильного остатка. Группе NH<sup>+</sup> соответствует синглет протона в области 13,62 – 14,50 м.д. Спектры содержат также соответствующие сигналы протонов заместителей R<sup>3</sup>, OCH<sub>3</sub> и метиленовой группы в положении 4.

ИК-спектры оснований полученных соединений содержат полосы поглощения групп C=N в области 1630 – 1640 см<sup>-1</sup>.

## Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в хлороформе в концентрации 0,01 моль/л, спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ГМДС (0,05 м.д. относительно ТМС).

Вещества перекристаллизованы из 2-пропанола. Данные элементного анализа (С, Н, N и Cl) соответствуют вычисленным. Контроль за чистотой получен-

## Острая токсичность и антиаритмическая активность синтезированных соединений

Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	ЭД <sub>50</sub> , мкг/кг	Антиаритмический индекс (АИ)	Относительная активность
Ша · HCl	32,5 (26,0 – 40,0)	2,1 (1,7 – 2,5)	15,5	3,0
Шб · HCl	65,0 (53,0 – 80,0)	15,0 (12,0 – 17,0)	4,3	0,8
Шв · HCl	16,3 (13,0 – 20,0)	5,5 (4,0 – 7,5)	2,9	0,6
Шг · HCl	69,0 (50,0 – 95,0)	8,7 (6,3 – 12,0)	7,9	1,5
Шд · HCl	30,0 (24,0 – 38,0)	4,5 (3,9 – 5,0)	6,8	1,3
Ше · HCl	70,8 (59,0 – 84,0)	–	–	–
Шж · HCl	35,5 (31,0 – 40,0)	2,2 (1,6 – 3,0)	16,1	3,2
Шз · HCl	32,5 (28,0 – 38,0)	4,5 (3,7 – 5,9)	7,2	1,4
Ши · HCl	30,0 (24,0 – 38,0)	8,9 (7,8 – 10,2)	3,4	0,7
Шк · HCl	18,4 (13,0 – 25,0)	2,7 (2,0 – 3,8)	6,8	1,3
Лидокаин	32,5 (34,2 – 44,5)	7,7 (5,9 – 9,4)	5,1	1,0

ных продуктов осуществлен с помощью ТСХ в системе хлороформ — ацетон, 9:1, проявление парами йода. Основания для снятия спектров ИК получены обработкой соответствующего гидрохлорида 25 % раствором аммиака.

**1-[3,4-(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>-Бензил]-6,7-(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-3,3-(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-3,4-дигидроизохинолиния хлориды (IIIa – к).** К раствору смеси 0,033 моль соответствующих нитрила Ia, б и 0,03 моль карбинола Па – е в 100 мл бензола прибавляют при тщательном перемешивании 6 мл ледяной уксусной кислоты, а затем по каплям 12 мл концентрированной серной кислоты. В случае неактивированных карбинолов Па, б уксусную кислоту не прибавляют. Смесь интенсивно перемешивают при температуре 20 °С в течение 2 ч (соединения IIIб, г, е, з, к) или в течение 1 ч при 60 – 70 °С (все остальные), после чего выливают в 150 мл ледяной воды и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Выпавшее масло экстрагируют эфиром, сушат над NaOH, отгоняют эфир до объема примерно 200 мл и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Острую токсичность соединений определяли при внутривенном способе введения [6]. АА исследовали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3 % раствора хлорида кальция, в дозе 280 мг/кг [7]. Опыты проводились на белых мышах массой 18 – 24 г. Исследуемые вещества вводили за 2 мин до воспроизведения аритмии, их активность оценивали по способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма.

Среднесмертельную и эффективную антиаритмическую дозы определяли экспресс-методом [6].

Как видно из полученных данных (табл. 3), наиболее токсичными являются гидрохлориды IIIв и IIIк. При внутривенном введении их ЛД<sub>50</sub> составляет соответственно 16,3 и 18,4 мг/кг, т.е. они оказались более токсичными в сравнении с лидокаином. В качестве препарата сравнения использовали 2 % раствор лидокаина гидрохлорида для инъекций производства ОАО “Биохимик” (Саранск, Россия). Относительно высокую токсичность проявляют гидрохлориды изохино-

линов IIIа, д, ж – и, величины ЛД<sub>50</sub> которых оказались в пределах 30,0 – 35,5 мг/кг, что сравнимо с токсичностью лидокаина. Минимальные среднетоксические дозы обнаружены у солей соединений IIIб, е, г, ЛД<sub>50</sub> которых составляют 65,0 – 70,8 мг/кг.

Большая часть изученных соединений проявила антиаритмическую активность.

Исключение составляет соединение IIIе · HCl, для которого эффективная доза не определена, т.к. оно не обладает антиаритмическим эффектом. Наиболее активными оказались соединения IIIа, ж. Эффективные антиаритмические дозы этих веществ равны соответственно 2,1 и 2,2 мг/кг. При условии, что токсичность данных соединений находится на уровне 32,5 и 35,5 мг/кг, они проявили значительную широту терапевтического эффекта, антиаритмические индексы этих веществ равны 15,5 и 16,1.

Таким образом, их антиаритмическая активность в 3 раза превосходит активность препарата сравнения лидокаина (АИ = 5,1).

Анализ связи действия со строением показывает, что наибольший АИ наблюдается у изохинолинов, содержащих в положении 3 *спиро*-циклоалканоны. Наличие метоксигрупп в изохинолиновом цикле или в бензильном фрагменте существенной роли не играет.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. В. Аветисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(12), 5 – 7 (2000); *Pharm. Chem. J.*, **34**(12), 632 – 634 (2000).
2. С. В. Аветисян, Э. А. Маркарян, Ж. С., Арустамян Р. Э. Маркарян, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(7), 16 – 17 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **40**(7), 360 – 362 (2006).
3. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я., Сыропятов, А. Г. Михайловский, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 172 – 176 (1989); *Pharm. Chem. J.*, **23**(2), 133 – 136 (1989).
4. A. G. Mikhailovskii, B. Ya. Syropyatov, A. V. Dolzhenko, M. I. Vakhnin, *Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids*, Iridium-Press, Moscow (2001), pp. 393 – 397.
5. М. Ю. Дормидонтов, Б. Я., Сыропятов, А. Г. Михайловский и др., *Хим.-фарм. журн.*, **24**(12), 22 – 24 (1990); *Pharm. Chem. J.*, **24**(12), 882 – 885 (1990).
6. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 497 – 502 (1978).
7. В. В. Горбунова, Н. П. Горбунов, *Фармакол. и токсикол.*, **3**, 48 – 50 (1983).

Поступила 17.02.16

#### SYNTHESIS AND ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF 1-BENZYL-3,3-DIALKYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLINIUM CHLORIDES

A. G. Mikhailovskii\*, O. V. Gashkova, I. P. Rudakova, and D. A. Peretyagin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

\* e-mail: ajm@perm.ru

A series of 1-benzyl-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines have been synthesized via cyclocondensation of dialkylbenzylcarbinols with benzylcyanides. Hydrochlorides of the obtained compounds exhibit an antiarrhythmic effect on the calcium chloride model. The maximal antiarrhythmic index (AI) was observed for isoquinolines with spiro-cycloalkane fragments such as cyclopentanone and cyclohexanone at position 3, for which AI reaches 15.5 and 16.1, respectively, which is about three times better than the value for lidocaine.

**Keywords:** cyclocondensation; dialkylbenzylcarbinols; benzylcyanides; 1-benzyl-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolinium chlorides; antiarrhythmic effect; calcium chloride model; lidocaine.