

А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова, С. В. Чащина, А. С. Юсов

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ 1-ХЛОРМЕТИЛ- И 1-ДИХЛОРМЕТИЛ-3,3-ДИАЛКИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНИЯ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, Пермь; e-mail: neorghim@pfa.ru

Циклоконденсацией диалкилбензилкарбинолов с хлорацетонитрилом или дихлорацетонитрилом синтезированы соответствующие 1-хлорметил- и 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины. Гидрохлориды полученных соединений были испытаны на антиаритмическое, противосудорожное и анальгетическое действие. Водорастворимые гидрохлориды 1-хлорметилизохинолинов показали антиаритмическую активность, наибольший антиаритмический индекс 14,8. Эти же соединения активны в отношении коразоловых судорог. Анальгетический эффект 1-дихлорметилизохинолинов оказался на уровне метамизола натрия.

Ключевые слова: циклоконденсация диалкилбензилкарбинолов с хлорацетонитрилом и дихлорацетонитрилом; хлориды 1-хлорметил- и 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолиния; антиаритмическая активность; наибольший антиаритмический индекс 14,8; противосудорожный и анальгетический эффекты.

Ранее мы изучали разнообразные виды биологической активности 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов, в частности, антиаритмическую и противосудорожную [1, 2]. Антиконвульсанты известны и среди других производных изохинолина [3, 4]. Среди 3-алкил- и 3,3-диалкилизохинолинов известны также анальгетики [5, 6]. С целью изучения связи действия со строением представляет интерес дальнейшая модификация структуры изохинолина. В частности, известны 1-хлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, влияющие на артериальное кровяное давление и свёртываемость крови [7]. Потенциально возможно получение аналогичных соединений, содержащих 2 и более атома хлора. Целью данной работы является синтез 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и обобщение данных по фармакологическому действию названных моно- и дихлорпроизводных.

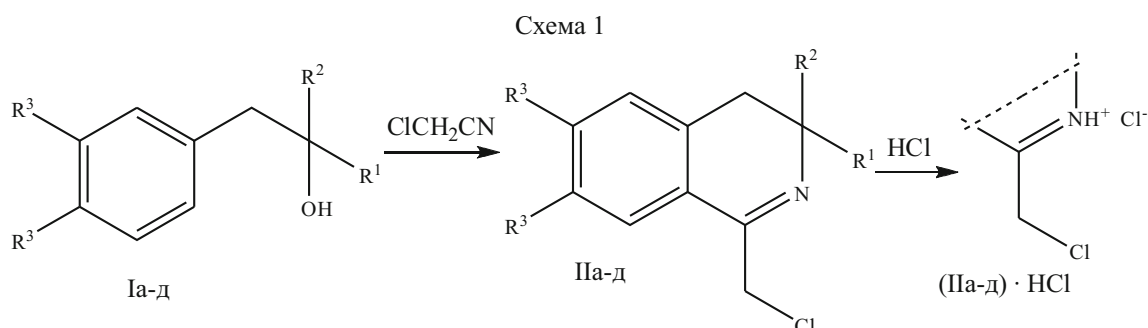
1-Хлорметилизохинолины Па-д синтезированы ранее [7] реакцией соответствующего карбинола Ia-д с хлорацетонитрилом. Водорастворимые гидрохлориды (Па-д) HCl получены пропусканием сухого HCl через раствор соответствующего основания в этилацетате (схема 1).

Аналогично из карбинолов Ia, б, г, д – ж получены гидрохлориды (Ша-е) · HCl (схема 2).

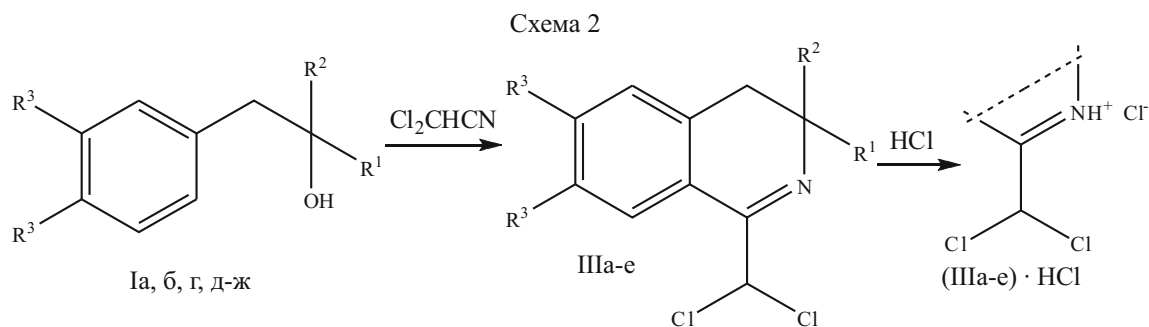
Синтезированные гидрохлориды (Ша-е) · HCl представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, труднорастворимые в воде. Характеристики новых веществ представлены в табл. 1. Основания полученных соединений, образующиеся при обработке гидрохлоридов (Ша-е) · HCl 10 % раствором NH₄OH, также являются кристаллическими соединениями.

Спектры ЯМР ¹H гидрохлоридов (Ша-е) · HCl представлены в табл. 2. Наличие синглета протона в области 6,82 – 7,04 м.д. в спектре гидрохлорида подтверждает приведённую структуру азометина. В спектрах соответствующих оснований наблюдается смещение синглета протона группы CH в более сильное поле приблизительно на 0,3 – 0,4 м.д. по сравнению с солью. В спектрах гидрохлоридов имеются также уширенные синглеты протона группы NH⁺ в области 8,15 – 8,46 м.д. [8]. Спектры содержат также соответствующие сигналы протонов заместителей R¹, R², R³, 4-CH₂ и ароматического фрагмента, интегральная интенсивность которых соответствует числу протонов.

ИК-спектры оснований полученных соединений содержат полосы валентных колебаний групп C = N в области 1630 см⁻¹.



I, II: а) R¹ = R² = Me, R³ = H; б) R¹ = Me, R² = Et, R³ = H; в) R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = H; г) R¹ = R² = Me, R³ = MeO; д) R¹ = R² = Et, R³ = MeO.



Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры получены на спектрометре Specord M-80 в таблетке KBr, спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт ГМДС (0,05 м.д. относительно ТМС).

Полученные гидрохлориды перекристаллизованы из 2-пропанола. Данные элементного анализа (С, Н, N и Cl) соответствуют вычисленным. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлен с помощью ТСХ в системе хлороформ — ацетон, 9:1, проявление парами йода.

1-Дихлорметил-3- R^1 -3- R^2 -6,7-(R^3) $_2$ -3,4-дигидроизохинолиния хлориды (IIIa-e) · HCl. К раствору смеси 2,6 мл (0,033 моль) дихлорацетонитрила и 0,03 моль карбинола Iг, д, е (активированные карбинолы с метоксигруппами, соединения IIIг-е) в 100 мл бензола прибавляют при тщательном перемешивании 6 мл ледяной уксусной кислоты, а затем по каплям 12 мл конц. H_2SO_4 . В случае неактивированных карбинолов без метокси-групп Ia, б, ж (соединения IIIa-в) уксусную

кислоту не добавляют. Смесь интенсивно перемешивают при 60 – 70 °С в течение 40 (IIIa-в) или 20 (IIIг-е) мин, после чего выливают в 150 мл ледяной воды и отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат, растворяют примерно в 200 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Экспериментальная фармакологическая часть

Антиаритмическая активность исследована у водорастворимых гидрохлоридов (IIa-д) · HCl, т.к. используемая методика предполагает внутривенное введение веществ. Соли (IIIa-e) · HCl, труднорастворимые в воде, испытаны на другой вид активности — анальгетическую. Монохлорпроизводные (IIa-д) · HCl были также испытаны на противосудорожную активность (ПСА).

Острую токсичность соединений определяли при внутривенном введении экспресс-методом [9]. Анти-

Таблица 1

Свойства соединений (IIIa-e) · HCl

Соединение	$\text{R}^1 + \text{R}^2$	R^3	Брутто-формула	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
IIIa · HCl	Me + Me	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	171 – 172	63
IIIб · HCl	Me + Et	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	163 – 164	61
IIIв · HCl	$(\text{CH}_2)_4$	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	157 – 159	58
IIIг · HCl	Me + Me	MeO	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	189 – 190	67
IIIд · HCl	Et + Et	MeO	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	169 – 171	72
IIIе · HCl	$(\text{CH}_2)_4$	MeO	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	175 – 177	70

Таблица 2

Спектры ПМР гидрохлоридов соединений (IIIa-e) · HCl, δ , м.д. (J, Гц)

Соединение	$\text{R}^1 + \text{R}^2$	R^3	4- CH_2 , с	1-CH, с	Ароматические протоны	NH^+ цикла, уш. с
IIIa · HCl	1,51 (с, 6H, 2 CH_3)	–	2,95	6,82	7,40 – 8,25 (м, 4H)	8,40
IIIб · HCl	1,03 (т, 3H, CH_3CH_2 , J 7,2), 1,37 (к, 2H, CH_3CH_2 , J 7,2), 1,51 (с, 6H, 2 CH_3)	–	3,05	6,97	7,27 – 8,32 (м, 4H)	8,43
IIIв · HCl	1,28 (уш. с, 8H, 4 CH_2)	–	2,93	6,87	7,28 – 8,27 (м, 4H)	8,46
IIIг · HCl	1,55 (с, 6H, 2 CH_3)	3,89 (с, 3H) 3,98 (с, 3H)	3,03	6,88	7,78 (с, 5-H), 7,99 (с, 8-H)	8,10
IIIд · HCl	0,92 (т, 6H, 2 CH_3CH_2 , J 7,3), 1,55 (к, 4H, 2 CH_3CH_2 , J 7,3)	3,78 (с, 3H) 3,87 (с, 3H)	2,91	7,04	7,54 (с, 5-H), 7,94 (с, 8-H)	8,18
IIIе · HCl	1,31 (уш. с, 8H, 4 CH_2)	3,83 (с, 3H) 3,92 (с, 3H)	2,97	6,92	7,56 (с, 5-H), 7,96 (с, 8-H)	8,15

Антиаритмическая активность соединений (Па-д) · HCl

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЭД ₅₀ , мк/кг	Антиаритмический индекс (АИ)	Относительная активность
Па · HCl	32,5 (26,0 – 40,0)	2,2 (1,7 – 2,5)	14,8	2,9
Пб · HCl	35,5 (29,0 – 42,0)	5,6 (4,7 – 6,7)	6,3	1,2
Пв · HCl	16,3 (14,0 – 19,0)	1,4 (1,1 – 1,7)	11,6	2,3
Пг · HCl	60,0 (48,0 – 74,0)	15,0 (12,0 – 17,0)	4,0	0,8
Пд · HCl	65,0 (56,0 – 75,0)	10,9 (8,0 – 15,0)	5,9	1,2
Лидокаин	32,5 (34,2 – 44,5)	7,7 (5,9 – 9,4)	5,1	1,0

Противосудорожная активность соединений (Па-д) · HCl

Соединение	Время появления судорог после введения коразола, с	Продолжительность судорог, с	Продолжительность жизни, с
Контроль (физ. раствор)	44,7 ± 5,3	79,6 ± 11,7	124,3 ± 12,5
Па · HCl	50,0 ± 11,5	175,0 ± 45,4 (<i>p</i> > 0,05)	233,0 ± 48,6 (<i>p</i> = 0,05)
Пб · HCl	38,4 ± 5,7	185,0 ± 47,6 (<i>p</i> > 0,05)	223,0 ± 46,4 (<i>p</i> = 0,05)
Пв · HCl	40,8 ± 4,6	113,7 ± 32,8 (<i>p</i> > 0,05)	162,8 ± 34,3 (<i>p</i> > 0,05)
Пг · HCl	41,3 ± 6,9	166,9 ± 45,7 (<i>p</i> > 0,05)	210,0 ± 48,0 (<i>p</i> > 0,05)
Пд · HCl	32,7 ± 7,3	194,0 ± 57,3 (<i>p</i> > 0,05)	220,0 ± 63,6 (<i>p</i> > 0,05)

аритмическую активность исследовали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3 % раствора хлорида кальция в дозе 280 мг/кг [10]. В качестве препарата сравнения взят 2 % раствор лидокаина гидрохлорида для инъекций производства ОАО “Биохимик” (Саранск, Россия). 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. Результаты опытов обработаны статистически с использованием коэффициента Стьюдента, эффект считали достоверным при *p* < 0,05 по сравнению с контролем и препаратами сравнения [11].

Как видно из табл. 3, 3 из 5 испытанных соединений менее токсичны, чем лидокаин, величина их ЛД₅₀ находится в пределах 35,5 – 65,0 мг/кг. Значение ЭД₅₀

колеблется от 1,4 до 15,0 мк/кг. Более активны соединения без метоксигрупп (гидрохлориды Па-в), наибольший антиаритмический индекс (АИ) проявляет соединение Па · HCl, АИ которого составляет 14,8, что в 2,9 раза превосходит лидокаин. Исследования ПСА проводились в соответствии с методикой [12] на беспородных белых мышах массой 25 – 29 г. Каждая доза испытывалась на 10 животных. Коразол вводился подкожно в область шейного отдела спины в дозе 100 мг/кг. Животные наблюдались в течение 30 – 60 мин после инъекции коразола с регистрацией основного показателя первых генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания. Исследуемые соединения вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения судорожного агента. Для оценки активности вещества определялось время судорожного состояния у животных и продолжительность жизни после появления судорог.

Из табл. 4 видно, что все соединения увеличивают продолжительность жизни после введения коразола, причём 4 соединения из 5 почти в 2 раза. С учётом данных величин ЛД₅₀ (табл. 3) можно сказать о преимуществах соединений Пг, д, содержащих метоксигруппы.

Анальгетическую активность определяли на беспородных мышах массой 25 – 30 г по методике “горячей пластинки” [13]. Животных помещали на разогретую до 56 °С металлическую поверхность, окружённую цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достовер-

Таблица 5

Анальгетическая активность соединений (Ша-е) · HCl

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	<i>p</i> по сравнению	
		с контролем	с эталоном
Контроль	11,1 ± 0,87	–	–
Метамизол натрия	13,8 ± 0,66	> 0,05	> 0,05
Ша · HCl	11,9 ± 1,17	> 0,05	> 0,05
Шб · HCl	15,7 ± 1,32*	< 0,02	> 0,05
Шв · HCl	15,7 ± 1,21*	< 0,01	> 0,05
Шг · HCl	14,9 ± 1,15*	< 0,05	> 0,05
Шд · HCl	11,5 ± 1,36	> 0,05	> 0,05
Ше · HCl	13,8 ± 0,66	> 0,05	> 0,05

* Достоверно при *p* < 0,05.

ное увеличение латентного периода реакции после введения вещества. Исследуемые соединения вводили внутривенно за 30 мин в дозе 50 мг/кг. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 6 мышей. Как видно из табл. 5, соединения (ШБ-г) · HCl в дозе 50 мг/кг оказывают анальгетическое действие, не отличающееся от действия метамизола натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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).
2. A. G. Mikhailovskii, B. Ya. Syropyatov, A. V. Dolzhenko, V. S. Shklyayev, *Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids*, Iridium-Press, Moscow (2001), pp. 393 – 397.
3. R. Gitto, E. Francica, G. De Sarro, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, **56**(2), 181 – 184 (2008).
4. R. Gitto, L. De Luca, S. Ferro, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, **58**(12), 1602 – 1605 (2010).
5. О. В. Сурикова, А. С. Юсов, Р. Р. Махмудов, А. Г. Михайловский, *Хим.-фарм. журн.*, **51**(1), 20 – 22 (2017); *Pharm. Chem. J.*, **51**(1), 18 – 21 (2017).
6. О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский, А. Г. Михайловский, Р. Р. Махмудов, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(4), 20 – 22 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(4), 198 – 201 (2013).
7. А. Г. Михайловский, А. В. Долженко, Б. Я., Сыропятов и др. *Хим.-фарм. журн.*, **36**(6), 8 – 10 (2002); *Pharm. Chem. J.*, **36**(6), 288 – 291 (2002).
8. Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер, *Определение строения органических соединений*, Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва (2006), с. 213.
9. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 497 – 502 (1978).
10. В. В. Горбунова, Н. П. Горбунов, *Фармакол. и токсикол.*, **3**, 48 – 50 (1983).
11. Л. М. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, МЕДГИЗ, Ленинград (2006).
12. А. Н. Миронова, Н. Д. Буянтян (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2012), с. 237.
13. N. B. Eddy, D. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).

Поступила 28.02.16

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 1-CHLOROMETHYL- AND 1-DICHLOROMETHYL-3,3-DIALKYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLINIUM CHLORIDES

A. G. Mikhailovskii, O. V. Gashkova, I. P. Rudakova, S. V. Chashchina, and A. S. Yusov

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

Cyclocondensation of dialkylbenzylcarbinols with chloroacetonitrile or dichloroacetonitrile was used to synthesize a series of 1-chloromethyl and 1-dichloromethyl-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolines. Hydrochlorides of the obtained compounds were tested for antiarrhythmic, anticonvulsive, and analgesic activity. Water-soluble 1-chloromethyl isoquinoline hydrochlorides showed antiarrhythmic properties, the maximum antiarrhythmic activity index was 14.8. The same compounds were also active against corazole-induced convulsions. The analgesic effect of 1-dichloromethyl-isoquinolines proved to be comparable with that of methamizole sodium.

Keywords: cyclocondensation of dialkylbenzylcarbinols; chloroacetonitrile; dichloroacetonitrile; chlorides of 1-chloromethyl and 1-dichloromethyl-3,3-dialkyl-3,4-dihydroisoquinolinium; antiarrhythmic activity; maximum antiarrhythmic index; anticonvulsant effect; analgesic effect.