

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

СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ (3,3-ДИПРОПИЛ-6,7-ДИМЕТОКСИ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1(2H)-ИЛИДЕН)АЦЕТАМИДОВ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, Пермь; neorghim@pfa.ru

Циклоконденсацией 4-(3,4-диметоксибензил)гептан-4-ола с N-замещёнными цианоацетамидами синтезированы (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетамиды. Гидрохлориды полученных енаминоамидов существуют в иминоформе. Все гидрохлориды показали анальгетический эффект в тесте “горячей пластинки” на уровне метамизола натрия, наиболее активным оказался амид, N-замещённый 2-(3,4-диметоксифенил)этильным радикалом, превосходящий по уровню анальгетической активности метамизол натрия и нимесулид. Большая часть полученных амидов показали противовоспалительный эффект на карагениновой модели, сравнимый по уровню с метамизолом натрия.

Ключевые слова: циклоконденсация; 4-(3,4-диметоксибензил)гептан-4-ол; N-замещённые цианоацетамиды; (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетамиды; гидрохлориды; анальгетический эффект; тест “горячая пластинка”; противовоспалительный эффект; карагениновая модель; уровень метамизола натрия.

Ранее были получены производные 3-алкил- и 3,3-диалкилизохинолина, проявляющие анальгетическую активность [1 – 6]. Известно, что анальгетическому эффекту часто сопутствует противовоспалительное действие, что видно на примерах [1 – 3]. Целью данной работы является дальнейшая модификация молекулы и установление связи действия со строением, в частности синтез изохинолинов, содержащих в положении 3 пропильные радикалы.

Синтез производных изохинолина Па – к осуществлён реакцией циклоконденсации 4-(3,4-диметоксибензил)гептан-4-ола I с соответствующими нитрилами.

Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды соединений Па – к, полученные пропусканием через раствор соответствующего основания в этилацетате сухого HCl. Полученные гидрохлориды (Па – к) · HCl представляют собой светло-жёлтые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде (табл. 1).

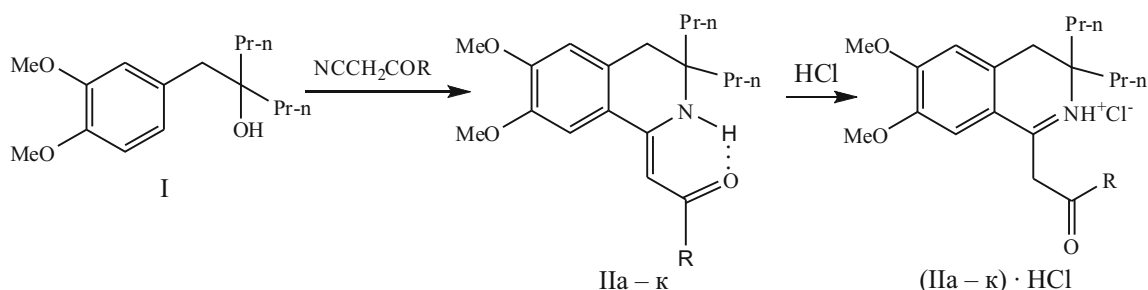


Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Выход, %
Па · HCl	NH ₂	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HCl	149 – 150	67
Пб · HCl	NHMe	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ · HCl	195 – 197	63
Пв · HCl	NHEt	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ · HCl	181 – 183	61
Пг · HCl	1-пирролидино	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₃ · HCl	195 – 196	72
Пд · HCl	1-пиперидино	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₃ · HCl	175 – 178	62
Пе · HCl	1-гексаметиленимино	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₃ · HCl	180 – 182	58
Пж · HCl	1-морфолино	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₄ · HCl	145 – 147	70
Пз · HCl	циклогексиламино	C ₂₅ H ₃₈ N ₂ O ₃ · HCl	209 – 211	73
Пи · HCl	NHC ₆ H ₃ (Me) ₂ -2,4	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ O ₃ · HCl	176 – 178	66
Пк · HCl	NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ (MeO) ₂ -3,4	C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₅ · HCl	100 – 102	68

Структура полученных амидов доказана данными спектров ПМР. Спектры оснований Па – к отличаются от спектров соответствующих гидрохлоридов [7]. Спектры оснований содержат синглет винильного протона в области 5,1 – 5,2 м.д. и протона группы NH цикла (8,10 – 8,25 м.д.), что отвечает Н-хелатной форме енаминоамида. Спектры гидрохлоридов (табл. 2) содержат синглет протона группы NH⁺ изохинолинового цикла в области 13,53 – 13,98 м.д., что соответствует иминоформе, т.е. β-протонированной форме енамина. Все спектры содержат также сигналы протонов *m*-пропильных групп, имеющих общую картину: триплет группы CH₃ (0,86 – 0,96 м.д.) и мультиплеты протонов групп CH₂CH₃ (1,32 – 1,60 м.д.) и CH₂CH₂CH₃ (1,66 – 1,97 м.д.). Спектры ПМР содержат также сигналы протонов радикалов R амидных групп.

В ИК спектрах оснований Па – к, снятых в 0,01 М растворе хлороформа, присутствуют уширенные полосы хелатированных групп С=О (1600 – 1620 см⁻¹) и NH цикла (3050 – 3100 см⁻¹), что предполагает *Z*-конфигурацию. ИК-спектры оснований третичных амидов Пг – ж содержат полосы поглощения карбонила третичной амидной группы (1660 – 1670 см⁻¹). В спектрах оснований амидов Па – в, з – к имеются полосы поглощения карбонила амидной группы (1680 – 1690 см⁻¹) и амидной группы NH (3300 – 3350 см⁻¹). Спектр основания Па содержит полосу поглощения группы NH₂ в области 3380 – 3410 см⁻¹.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80, спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе ДМСО-d₆, 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 полученных продуктов осуществлен с помощью ТСХ в системе хлороформ — ацетон, 9:1, проявление парами йода.

(3,3-Дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)ацетамидов гидрохлориды (Па – к) · HCl. К смеси 0,01 моль (2,06 г) карбинола I и 0,011 моль соответствующего нитрила в 150 мл бензола при температуре не выше + 5 °С прибавляют 2 мл ледяной АсОН и далее по каплям 5 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при 60 °С в течение 30 мин, охлаждают, выливают в 150 мл ледяной воды, отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака, также охлаждая ледяной водой. При охлаждении смеси до 20 °С выпадает осадок основания, который отфильтровывают, сушат, растворяют в 200 мл этилацетата и пропуская через сухой HCl получают соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений δ, м.д., J, Гц

Соединение	2CH ₃ CH ₂ CH ₂ т (6H), м (4H), м (4H)	4-CH ₂ , с	1-CH ₂ , с	MeO, с	Ar	NH ⁺	Протоны R
Па · HCl	0,96, 1,35 – 1,53, 1,69 – 1,93	2,97	4,37	4,01	6,72 (с, 1H, 5-H), 7,95 (с, 1H, 8-H)	13,97	9,02 (ушир с, 2H, NH ₂)
Пб · HCl	0,96, 1,34 – 1,52, 1,68 – 1,94	2,83	4,38	3,98	6,69 (с, 1H, 5-H), 7,89 (с, 1H, 8-H)	13,98	8,88 (с, NH), 2,67 (с, 3H, CH ₃)
Пв · HCl	0,87, 1,32 – 1,53, 1,67 – 1,95	2,82	4,37	3,98	6,71 (с, 1H, 5-H), 7,91 (с, 1H, 8-H)	13,41	8,89 (с, NH), 1,16 (т, 3H, NH CH ₂ CH ₃ , J = 7,1), 3,34 (к, 2H, NHCH ₂ CH ₃ J = 7,1)
Пг · HCl	0,88, 1,33 – 1,54, 1,66 – 1,97	2,84	4,36	4,02	6,70 (с, 1H, 5-H), 7,88 (с, 1H, 8-H)	13,54	1,25 – 1,46 (м, 4H, 2CH ₂ -C), 3,33 – 3,84 (м, 4H, 2CH ₂ -N)
Пд · HCl	0,87, 1,34 – 1,55, 1,67 – 1,96	2,91	4,38	3,97	6,72 (с, 1H, 5-H), 7,90 (с, 1H, 8-H)	13,53	1,24 – 1,45 (м, 6H, 3CH ₂ -C), 3,34 – 3,85 (м, 4H, 2CH ₂ -N)
Пе · HCl	0,86, 1,35 – 1,54, 1,70 – 1,95	2,87	4,37	4,01	6,72 (с, 1H, 5-H), 7,83 (с, 1H, 8-H)	13,77	1,24 – 1,47 (м, 8H, 4CH ₂ -C), 3,34 – 3,86 (м, 4H, 2CH ₂ -N)
Пж · HCl	0,87, 1,36 – 1,56, 1,69 – 1,93	2,88	4,36	3,98	6,69 (с, 1H, 5-H), 7,81 (с, 1H, 8-H)	13,58	3,35 – 3,82 (м, 8H, 4CH ₂)
Пз · HCl	0,86, 1,37 – 1,58, 1,71 – 1,95	2,78	4,37	4,01	6,68 (с, 1H, 5-H), 7,90 (с, 1H, 8-H)	13,70	8,83 (с, 1H, NH), 2,91 (к, 1H, NHCH), 2,04 (ушир. с, 10H, 5CH ₂)
Пи · HCl	0,88, 1,38 – 1,59, 1,68 – 1,96	2,83	4,36	4,02	6,68 – 7,56 (м, 5H)	13,67	2,38 (с, 6H, 2CH ₃ -Ar), 8,61 (с, 1H, NH)
Пк · HCl	0,93, 1,39 – 1,60, 1,70 – 1,92	2,99	4,34	3,83, 3,85, 3,86, 3,88	6,74 – 7,57 (м, 5H)	13,89	8,94 (1H, уш. с, NH), 2,90 (м, 2H, NHCH ₂ CH ₂), 3,38 (м, 2H, NHCH ₂ CH ₂)

Анальгетическое действие соединений Па – к · HCl на модели “горячей пластинки”

Соединение	R	Время оборонительного рефлекса, с	p по сравнению	
			с контролем	с эталоном
Па · HCl	NH ₂	11,7 ± 0,8	> 0,05	> 0,05
Пб · HCl	NHCH ₂	12,0 ± 1,4	> 0,05	> 0,05
Пв · HCl	NHC ₂ H ₅	16,7 ± 1,4	< 0,05	> 0,05
Пг · HCl	1-пирролидино	15,8 ± 2,1	> 0,05	> 0,05
Пд · HCl	1-пиперидино	15,2 ± 1,6	< 0,05	> 0,05
Пе · HCl	1-гексаметиленимино	13,0 ± 1,5	> 0,05	> 0,05
Пж · HCl	1-морфолино	14,7 ± 1,9	> 0,05	> 0,05
Пз · HCl	циклогексиламино	11,8 ± 0,8	> 0,05	> 0,05
Пи · HCl	NHC ₆ H ₃ (Me) ₂ -2,4	15,3 ± 1,5	< 0,05	> 0,05
Пк · HCl	NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₃ (MeO) ₂ -3,4	26,3 ± 5,7	< 0,05	< 0,05
Контроль	–	11,1 ± 0,9	–	–
Метамизол натрия	–	12,6 ± 1,2	> 0,05	–

Экспериментальная фармакологическая часть

Анальгетическую активность исследовали на белых беспородных мышах массой 25 – 30 г методом термического раздражения “горячая пластинка” [8]. Исследуемые препараты вводили внутривентриально за 30 мин в дозе 50 мг/кг. Доза выбрана в соответствии с рекомендациями [9]. Также необходимо принять во внимание, что авторами работ [1 – 6] близкие по структуре изохинолины были испытаны на анальгетическое действие в дозе 50 мг/кг внутривентриально, следовательно, для сравнения уровня активности следует брать такую же дозу. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия производства ЗАО “Медисорб” (Россия) в дозе 50 мг/кг. В контрольные и опытные группы было включено по 8 мышей. Животных помещали на разогретую до 56 °С металлическую поверхность, окруженную 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 достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Изучение анальгетического действия наиболее активного соединения Пк · HCl было продолжено на белых беспородных мышах массой 26 – 30 г по методике “уксусные корчи” [9]. Исследуемое соединение вводи-

ли внутривентриально в правую подвздошную область в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения уксусной кислоты. В качестве эталонов сравнения использовали метамизол натрия и нимесулид производства АО РеплекФарм (Македония) в дозе 50 мг/кг. Уксусную кислоту вводили в виде 0,75 % раствора внутривентриально в левую подвздошную область в объеме 0,2 мл, подсчет корчей производили в течение 15 мин. Эффект оценивали по уменьшению количества “корчей” по сравнению с животными контрольной группы. В контрольную и опытную группы было включено по 10 мышей.

Противовоспалительную активность исследовали на крысах массой 170 – 230 г, группа включала 6 животных обоего пола. Испытания проводили на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % водного раствора каррагинина. Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения флогогенного агента. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически [10] до введения и через 3 ч после введения каррагинина.

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

Данные исследований (табл. 3) показали, что 6 соединений в дозе 50 мг/кг не оказывают статистически значимого анальгетического действия по методу “горячей пластинки”. Соединения Пв, д, и · HCl проявляют активность на уровне метамизола натрия. Активность соединения Пк · HCl достоверно превосходит эффект метамизола натрия и сравнима с нимесулидом (табл. 4).

Как видно из табл. 5, соединения Пб, в не оказывают статистически значимого противовоспалительного действия. Остальные амиды обладают выраженной противовоспалительной активностью, сравнимой по уровню действия с метамизолом натрия.

Анализ связи действия со строением показывает, что оба эффекта — анальгетический и противовоспа-

Таблица 4
Анальгетическое действие соединения Пк · HCl на модели “уксусных корчей”

Соединение	Количество корчей	% уменьшения корчей по сравнению с контролем	p по сравнению с контролем
Па · HCl	3,3 ± 2,2	93,5	< 0,05
Метамизол натрия	16,0 ± 3,5	68,5	< 0,05
Нимесулид	7,5 ± 2,23	85,2	< 0,05
Контроль	50,8 ± 4,3	–	–

Противовоспалительное действие соединений Па – к · НС1 на каррагениновой модели

Соединение	Объем стопы, мл		Прирост объема стопы через 3 ч, %	Торможение отека через 3 ч, %
	до введения флогогена	через 3 ч		
Па · НС1	1,39 ± 0,07	1,66 ± 0,05	20,74 ± 7,40	68,79
Пб · НС1	1,44 ± 0,07	1,61 ± 0,13	12,06 ± 7,24	10,22
Пв · НС1	0,88 ± 0,04	1,34 ± 0,04	53,58 ± 4,53	19,39
Пг · НС1	1,49 ± 0,06	1,73 ± 0,09	16,57 ± 7,67	75,07
Пд · НС1	1,29 ± 0,07	1,48 ± 0,06	19,96 ± 4,37	69,97
Пе · НС1	1,29 ± 0,05	1,72 ± 0,07	33,50 ± 5,88	49,60
Пж · НС1	1,38 ± 0,06	1,75 ± 0,03	27,40 ± 4,79	58,77
Пз · НС1	1,31 ± 0,04	1,64 ± 0,04	25,74 ± 3,15	61,27
Пи · НС1	1,29 ± 0,05	1,72 ± 0,07	33,50 ± 5,88	49,60
Пк · НС1	1,38 ± 0,06	1,75 ± 0,03	27,40 ± 4,78	58,77
Метамизол натрия	0,90 ± 0,04	1,47 ± 0,11	59,68 ± 8,97	81,86
Контроль	0,77 ± 0,05	1,26 ± 0,08	66,47 ± 10,19	–

лительный — более выражены у соединений, содержащих в амидной части циклический амин (пирролидин, пиперидин).

Острую токсичность определяли для наиболее активного амида Пк · НС1, т.к. это вещество может быть выбрано для дальнейших расширенных исследований. опыты проводили на белых нелинейных мышах обоего пола массой 24 – 25 г, содержащихся на обычном рационе вивария. Для определения средней летальной дозы использован метод В. Б. Прозоровского [11]. Острая токсичность (ЛД₅₀) соединения Пк · НС1 при внутрибрюшинном введении составила 282 (240 – 320) мг/кг. Величина ЛД₅₀ метамизола натрия при внутрибрюшинном введении равна 2900 мг/кг [13 – 15], т.е. метамизол натрия намного менее токсичен. В то же время, согласно классификации К. К. Сидорова, соединение Пк · НС1 оказывается малотоксичным [12], что делает его перспективным в качестве лекарственного препарата. Также следует указать на то, что метамизол натрия (анальгин) давно известен как препарат, вызывающий агранулоцитоз. По этой причине в настоящее время имеется тенденция к его исключению из медицинской практики.

Что касается предполагаемой мишени действия изученных новых соединений, то здесь надо исходить из того, что налицо 2 сопутствующих друг другу вида действия — анальгетическое (антиноцицептивное) и противовоспалительное. Сочетание этих 2 видов активности обычно предполагает ингибирование циклооксигеназы и, как следствие, блокаду синтеза простагландинов в очаге воспаления.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что дальнейший поиск в ряду 1-замещенных гидрохлоридов 6,7-диметокси-3,3-дипропил-3,4-дигидроизохинолина перспективен в отношении как анальгетической, так и противовоспалительной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев, В. А. Сафин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(2), 19 – 23 (2002); *Pharm. Chem. J.*, **36**(2), 18 – 22 (2002).
2. В. А. Глушков, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(10), 27 – 29 (2005); *Pharm. Chem. J.*, **39**(10), 533 – 536 (2005).
3. Ю. Б. Вихарев, Ю. В. Шкляев, Л. В. Аникина, и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(8), 13 – 15 (2005); *Pharm. Chem. J.*, **39**(8), 405 – 408 (2005).
4. Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев, А. А. Горбунов, Ю. В. Шкляев, *Хим.-фарм. журн.*, **47**(8), 23 – 25 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(8), 419 – 421 (2013).
5. О. В. Сурикова, Е. С. Лиманский, Г. А. Александрова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(4), 20 – 23 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(4), 198 – 201 (2013).
6. 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).
7. О. В. Сурикова, А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **51**(1), 23 – 25 (2017); *Pharm. Chem. J.*, **51**(1), 22 – 25 (2017).
8. N. В. Eddy, D. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).
9. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, МЗ СССР, Москва (1983).
10. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть 1, Гриф и К, Москва (2012).
11. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
12. К. К. Сидоров, в кн.: *Токсикология новых промышленных веществ*, Вып. 13, Москва (1973), сс. 47 – 51.
13. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либберман, *Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов*, Медицина, Москва (1988).
14. А. В. Пискарев, В. С. Нестеренко, С. И. Суминов, *Фармакол. и токсикол.*, **38**(1), 48 – 54 (1973).
15. В. Э. Колла, Б. Я. Сыропятов, *Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных*, Медицина, Москва (1998), с. 155.

Поступила 29.08.17

SYNTHESIS, ANALGESIC AND ANTIINFLAMMATORY ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES OF (3,3-DIPROPYL-6,7-DIMETHOXY-3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-1(2H)-YLIDENE) ACETAMIDES

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

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

* e-mail: neorghim@pfa.ru

A series of (3,3-dipropyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidene)acetamides have been synthesized by cyclocondensation of 4-(3,4-dimethoxybenzyl)heptan-4-ol with N-substituted cyanoacetamides. Hydrochlorides of the obtained enaminoamides exist in imino form. All hydrochlorides exhibited analgesic effect in the hot-plate test on a level comparable with metamizole sodium. The most active compound was the N-substituted amide with 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethyl radical, which exceeded the analgesic activity of metamizole sodium and nimesulide. Most of the obtained amides showed anti-inflammatory activity on the carrageenan model, which was comparable with the effect of metamizole sodium.

Keywords: cyclocondensation; 4-(3,4-dimethoxybenzyl)heptan-4-ol; N-substituted cyanacetamides; (3,3-dipropyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ylidene) acetamides; hydrochlorides; analgesic effect; hot-plate test; anti-inflammatory effect; carrageenan model; metamizole sodium.