

А. Г. Михайловский, Н. Н. Польшгалова, Н. Г. Исмаилова, Б. Я. Сыропятов,
М. И. Вахрин

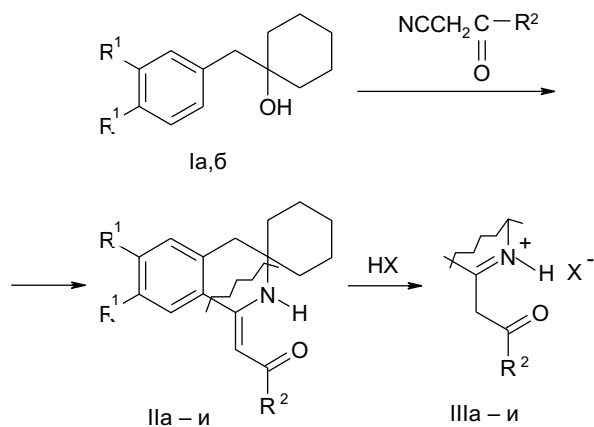
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(3-спиро-ЦИКЛОГЕКСИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Пермская государственная фармацевтическая академия

Реакцией циклоконденсации эфира или амидов циануксусной кислоты с 1-спиро-циклогексилкарбинолами получены производные 2-(3-спиро-циклогексил-3,4-дигидроизохинолил-1)уксусной кислоты, содержащие в положениях 6,7 метилendioкси группу или без нее. Показано, что соединения, содержащие названную группу, повышают свертываемость крови, а без нее — наоборот, понижают. Для наиболее активных соединений уровни активности сравнимы с эффектами этамзилата и гепарина.

Известно влияние производных изохинолина на свертываемость крови [1 – 4]. До настоящего времени мало изучены на этот вид активности соединения ряда 6,7-метилendioксиизохинолина, фрагмент которого содержится в структуре ряда изохинолиновых алкалоидов и их производных (наркотин, гидрастинин, коктарнин, гидрастин и др.) [5, 6]. Производные 6,7-метилendioксиизохинолина, имеющие *спиро*-заместители в положении 3, также практически неизвестны.

Целью данной работы является получение сложных эфиров и амидов, производных 6,7-метилendioксиизохинолина, имеющих *спиро*-циклогексильные радикалы в положении 3 и установление связи строения с активностью в сравнении с аналогичными веществами, не содержащими в своей структуре 6,7-метилendioкси группу.



Синтез осуществлен по методике, включающей циклоконденсацию карбинолов Ia, б с соответствующими нитрилами [1 – 4]. Продуктами реакции являются основания IIa – и, имеющие структуру енамина. При протонировании (солеобразовании) енамина форма переходит в имино-форму (IIIa – и), в которой и находились соединения, использованные для фармакологических исследований.

Свойства полученных солей и значения радикалов R¹ и R² представлены в табл. 1.

Структура синтезированных соединений доказана данными спектров ПМР (табл. 2). Протоны циклогек-


сильной группы проявляются в виде мультиплета в области 1,20 – 2,0 м. д. Спектры всех солей, кроме сложного эфира IIIa и мезидидов IIIз, и, содержат мультиплеты метиленовых групп CH₂-C (1,40 – 2,0 м. д.). Спектры оснований IIa – и, полученных путем обработки соответствующих солей избытком раствора NH₄OH, в отличие от спектров соответствующих солей, содержали синглеты винильного протона (5,05 – 5,1 м. д.) и протона группы NH изохинолинового цикла (10,5 – 11,6 м. д.), что соответствует структуре енамина. Протонирование енамина приводит к имино-форме (соединения IIIa – и), структура которой следует из наличия в спектрах синглета двух протонов метиленовой группы в области 4,08 – 4,55 м. д. Спектр сложного эфира IIIa содержит соответствующие сигналы этокси-группы. Спектры производных 6,7-метилendioксиизохинолина содержат синглеты протонов метилendioкси групп (6,10 – 6,20 м. д.). Спектры амидов IIIб – и имеют сигналы амидных групп.

ИК-спектры синтезированных соединений являются более информативными для оснований, чем для солей. Спектры оснований сняты в растворе CHCl₃ в концентрации 0,01 моль/л. Спектр основания сложного эфира IIa содержит уширенные полосы поглощения хелатированных групп NH цикла (3150 см⁻¹) и C=O (1650 см⁻¹). Для спектров оснований амидов IIб – и характерно наличие уширенных полос поглощения в области 1620 см⁻¹ (C=O) и группы NH изохинолинового цикла (3080 – 3100 см⁻¹). Спектры вторичных амидов IIз, и содержат полосу поглощения NH амидной группы (3250 см⁻¹). Таким образом, основания IIa – и представляют собой по структуре енаминокарбонильные соединения, по-видимому, имеющие Z-конфигурацию, стабилизированную внутримолекулярной водородной связью.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80, спектры ПМР записаны на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт — ГМДС.

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R ¹ -R ¹	R ²	Выход, %	T _{пл.} , °C	Брутто-формула
Ша	OCH ₂ O	OEt	70	178 – 180	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄ · HCl
Шб	OCH ₂ O	N(CH ₂) ₄	72	170 – 172	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃ · HI
Шв	H, H	N(CH ₂) ₅	68	188 – 190	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O · HI
Шг	OCH ₂ O	N(CH ₂) ₅	67	213 – 215	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HCl
Шд	H, H	N(CH ₂) ₆	55	163 – 165	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O · HI
Ше	OCH ₂ O	N(CH ₂) ₆	64	175 – 176	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃ · HCl
Шж	H, H		87	187 – 190	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HI
Шз	H, H	NHC ₆ H ₂ (Me) ₃ -2,4,6	62	210 – 212	C ₂₅ H ₂₉ N ₂ O · HCl
Ши	OCH ₂ O	NHC ₆ H ₂ (Me) ₃ -2,4,6	63	198 – 200	C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₃ · HCl

Исходные карбинолы Ia, б синтезированы по ранее использованным методикам [1 – 4, 7].

Все соли (табл. 1) перекристаллизованы из изопропилового спирта. Данные элементного анализа (C, H, N, Cl) соответствуют вычисленным.

Этиловый эфир (Ша), амиды (Шб – и) [3-спироциклогексил-6,7-(R¹)₂-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинден-1]уксусной кислоты и их гидрогалогениды (Ша – и). К смеси 0,06 моль нитрила и 0,05 моль соответствующего карбинола в 150 мл бензола при температуре не выше +5 °C добавляют последовательно 10 мл ледяной уксусной кислоты (соединения Ша, б, г, е, и), а затем по каплям 20 мл концентрированной серной кислоты. В случае соединений Шв, д, ж, з уксусная кислота не добавляется. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при температуре 60 – 70 °C в течение 30 мин (соединения Ша, б, г, е, и) или 1 ч (все остальные). Смесь охлаждают, выливают в 200 мл ледяной воды, отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака. При этом основание производного изохинолина выпадает в виде масла. Смеси дают охладиться до 20 °C, основание экстрагируют эфиром и сушат NaOH. Для получения гидрохлоридов Ша, г, е, з, и эфирный раствор отгоняют до объ-

ема приблизительно 200 мл и пропусканием через него сухого HCl получают соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают. В случае соединений Шб, в, д, ж эфир отгоняют до объема примерно 30 мл и добавлением смеси 7 мл 48 % HI с 10 мл изопропилового спирта получают гидройодид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Экспериментальная фармакологическая часть

Исследования проведены с помощью коагулометра “Минилаб 701”. Для исследования использовали цитратную (3,8 %) кровь (9:1) собаки. Влияние соединений на свертываемость крови изучали в одинаковой концентрации 1 мг/мл. В качестве препаратов сравнения использовали гепарин, папаверина гидрохлорид и этамзилат в концентрации 1 мг/мл крови. С каждым соединением проведено 7 опытов.

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

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, соединения, не содержащие метилendioксигрупп, повышают свертываемость крови, наиболее активным среди

Таблица 2

Спектры ПМР синтезированных соединений, δ, м. д.

Соединение	3-(CH ₂) ₅ , м	4-CH ₂ , с	1-CH ₂ , с	Протоны R ²	OCH ₂ O, с	Аг протоны изохинолина	NH ⁺ , с
Ша	1,20 – 1,70	2,83	4,08	1,20 т CH ₃ CH ₂ O, 4,27 к CH ₃ CH ₂ O	6,10	6,8 с (5-Н), 7,2 с (8-Н)	12,82
Шб	1,40 – 2,0	3,15	4,20	1,40 – 2,0 м C-(CH ₂) ₂ , 3,60 м (CH ₂) ₂ N	6,20	7,1 с (5-Н), 7,6 с (8-Н)	12,45
Шв	1,30 – 1,90	3,25	4,40	1,30 – 1,90 м C-(CH ₂) ₃ , 3,55 м (CH ₂) ₂ N		7,25 – 8,0 м (4Н)	12,85
Шг	1,40 – 1,83	3,15	4,43	1,40 – 1,83 м C-(CH ₂) ₃ , 3,60 м (CH ₂) ₂ N	6,20	7,1 с (5-Н), 7,5 с (8-Н)	12,85
Шд	1,30 – 1,85	3,25	4,47	1,40 – 1,85 м C-(CH ₂) ₄ , 3,55 м (CH ₂) ₂ N		7,30 – 8,10 м (4Н)	13,55
Ше	1,40 – 1,90	3,15	4,55	1,40 – 1,90 м C-(CH ₂) ₄ , 3,50 м (CH ₂) ₂ N	6,20	7,0 с (5-Н), 7,62 с (8-Н)	13,05
Шж	1,20 – 1,70	3,15	4,50	3,35 – 3,75 м (CH ₂) ₄		7,20 – 8,12 м (4Н)	12,90
Шз	1,30 – 1,80	3,10	4,50	2,10 с (9Н, 3Ме), 6,30 с (NH)		7,10 – 8,20 м (6Н)	12,92
Ши	1,40 – 1,90	3,20	4,52	2,10 с (9Н, 3Ме), 6,30 с (NH), 7,0 (2Н, Ar)	6,15	7,05 с (5-Н), 7,53 с (8-Н)	13,20

них является морфолид Шж, который по действию не уступает этамзилату. В ряду соединений, содержащих метилendioкси группу, для 3 из 5 исследуемых веществ характерно антикоагулянтное действие, которое наиболее выражено у гексаметиленимида Ше.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего поиска антикоагулянтов и гемостатиков в рядах 3-спиро-замещенных (3,4-дигидроизохинолил-1)-уксусных кислот и их 6,7-метилendioкси производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 172 – 176 (1989).
2. А. Г. Михайловский, А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(6), 8 – 10 (2002).
3. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, А. В. Долженко, М. И. Вахрин, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(7), 33 – 35 (2002).
4. A. G. Mikhailovskii, B. Ya. Syropyatov, A. V. Dolzhenko, and M. I. Vakhrin, *Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids*, Vol. 1, Iridium-Press, Moscow (2001), pp. 393 – 397.
5. Т. А. Генри, *Химия растительных алкалоидов*, Госхимиздат, Москва (1956).
6. А. П. Орехов, *Химия алкалоидов*, Изд-во АН СССР, Москва (1965).

Таблица 3
Влияние соединений Ша – и на свертываемость крови у собак

Соединение	R ¹ -R ¹	Время свертывания, с		P
		контроль	опыт	
Ша	OCH ₂ O	27,9 ± 1,17	32,1 ± 1,74	> 0,05
Шб	OCH ₂ O	25,1 ± 0,75	28,3 ± 2,25	> 0,05
Шв	H, H	47,2 ± 2,12	44,5 ± 1,02	> 0,05
Шг	OCH ₂ O	36,5 ± 1,54	32,2 ± 1,62	> 0,05
Шд	H, H	49,1 ± 2,72	45,4 ± 2,78	> 0,05
Ше	OCH ₂ O	34,6 ± 1,47	41,8 ± 1,66	< 0,01
Шж	H, H	54,6 ± 0,98	45,3 ± 1,89	< 0,001
Шз	H, H	38,4 ± 0,97	30,3 ± 1,21	< 0,02
Ши	OCH ₂ O	24,2 ± 0,63	22,5 ± 0,56	> 0,05
Гепарин	–	29,9 ± 0,48	36,6 ± 1,82	< 0,01
Папаверин	–	40,9 ± 3,12	47,8 ± 3,17	< 0,05
Этамзилат	–	28,9 ± 1,11	24,5 ± 0,94	< 0,01

7. В. С. Шкляев, Б. Б. Александров, А. Г. Михайловский, М. И. Вахрин, *Химия гетероцикл. соед.*, **9**, 1239 – 1242 (1989).

Поступила 07.02.06

SYNTHESIS AND ANTICOAGULANT ACTIVITY OF 2-(3-SPIRO-CYCLOHEXYL-3,4-DIHYDROISOQUINOL-1-YL)ACETIC ACID DERIVATIVES

A. G. Mikhailovskii, N. N. Polygalova, N. G. Ismailova, B. Ya. Syropyatov, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

A series of 2-(3-spiro-cyclohexyl-3,4-dihydroisoquinol-1-yl)acetic acid derivatives containing methylenedioxy groups at positions 6,7 (or free of such groups) have been obtained via the reaction of cyclocondensation of cyanoacetic acid ether and amides with 1-spirocyclohexyl carbinols. Compounds containing said group increase the blood coagulation, while those deprived of this group, on the contrary, inhibit this process. For the most active compounds, the levels of activity are comparable with the effects of ethamsylate and heparin.