

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

СИНТЕЗ, АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИДОВ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,2-ДИАЛКИЛ-1,2-ДИГИДРОБЕНЗО[*f*]ИЗОХИНОЛИНИЯ

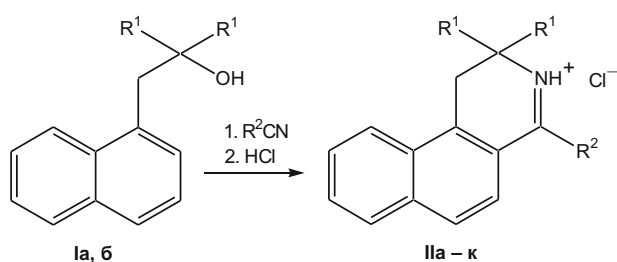
Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, Пермь
* e-mail: neorghim@pfa.ru

Циклоконденсацией Риттера 2-(1-нафтил)-1,1-(R^1)₂-этанолов ($R^1 = \text{Me}$, $2R^1 = (\text{CH}_2)_4$) с соответствующими нитрилами общей формулы $R^2\text{CN}$ (ацетонитрил, бензонитрилы, бензилцианид, цианацетамиды) с последующей обработкой полученных оснований HCl синтезированы соответствующие хлориды 2,2-(R^1)₂-4- R^2 -1,2-дигидробензо[*f*]изохинолиния. Все 10 веществ показали анальгетическое (антиноцицептивное) действие по тесту горячей пластинки, превосходя по времени оборонительного рефлекса метамизол натрия в 1,7 – 2,5 раза, кроме того, все они проявили противосудорожное действие, предотвращая гибель от судорог (28,6 – 100 %), вызванных камфорой.

Ключевые слова: циклоконденсация Риттера; 2-(1-нафтил)-1,1-(R^1)₂-этанолы; нитрилы $R^2\text{CN}$; хлориды 2,2-(R^1)₂-4- R^2 -1,2-дигидробензо[*f*]изохинолиния; анальгетический эффект; тест “горячей пластинки”; предотвращение гибели от камфорных судорог.

Ранее были получены производные 3-алкил- и 3,3-диалкилизохинолина, проявляющие анальгетическую [1 – 8] и противосудорожную [9, 10] активность. Противосудорожное действие известно среди разнообразных производных изохинолина [11 – 14]. Целью данной работы является дальнейшая модификация молекулы, в частности, бензо-аннелирование ароматического цикла изохинолина. Изменения в структуре предполагают установление новых закономерностей связи действия со строением.

Синтез производных изохинолина **IIa – к** осуществлён реакцией циклоконденсации по Риттеру карбинолов **Ia, б** с соответствующими нитрилами в среде бензол — серная кислота [1 – 10].



Для фармакологических исследований использованы гидрохлориды **IIa – к**, полученные пропусканием через раствор соответствующего основания в этилацетате сухого HCl . Полученные гидрохлориды **IIa – к** представляют собой светло-жёлтые кристаллические вещества, трудно растворимые в воде (табл. 1). Основания изохинолинов **IIa – г** существуют в азометиновой форме. Основания соединений **IIд – к**, полученные из гидрохлоридов, существуют в форме енаминоамида [6, 8]. При солеобразовании форма енаминоамида переходит в имино-форму, поэтому правильной для всех полученных веществ является формула **IIa – к**.

Структура синтезированных гидрохлоридов доказана данными спектров ПМР (табл. 2). Спектры полученных производных изохинолина различаются между собой сигналами заместителя R^2 в положении 4 гетероцикла. В молекуле соединений **IIa – г** остаток R^2 представляет собой углеводородный радикал, здесь картина спектра заместителя R^2 проста. Спектры амидов **IIд – к** содержат синглет 2 протонов в области 4,22 – 4,38 м.д., соответствующий метиленовой группе в положении 4. N-Замещённая амидная группа даёт синглет протона NH в области 5,32 – 5,59 м.д., первичной амидной группе (соединение **IIд**) соответствует синглет 2 протонов группы NH_2 в области 6,72 м.д. Группа CH_2 при амидном атоме азота (амиды **IIе – к**) даёт мультиплет 2 протонов в области 3,36 – 3,58 м.д. Протон группы NH^+ проявляется в виде синглета при 12,78 – 14,78 м.д. Сигналы протонов остальных групп по химическому сдвигу и интегральной интенсивности соответствуют представленной структуре.

ИК-спектры соединений **IIa – к** более информативны для оснований, т.к. в этом случае в меньшей степени наблюдается наложение полос поглощения в характеристической области. В спектре оснований соединений **IIa – г** имеется полоса поглощения азометиновой группы в области $1630 - 1640 \text{ см}^{-1}$. ИК-спектры оснований амидов **IIд – к** содержат уширенные полосы поглощения хелатированных групп $\text{C}=\text{O}$ ($1600 - 1610 \text{ см}^{-1}$) и NH цикла ($3050 - 3100 \text{ см}^{-1}$) [6, 8], имеются также полосы поглощения амидной группы NH ($3300 - 3350 \text{ см}^{-1}$).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr , спектры ПМР записаны на приборе Bruker AMX 300 (300 МГц) в растворе CDCl_3 , внут-

Свойства гидрохлоридов Па – к

Соединение	R ¹ + R ¹	R ²	Брутто-формула	T _{пл} , °С	Выход, %
Па	(CH ₂) ₄	Me	C ₁₈ H ₁₉ N · HCl	186 – 188	79
Пб	(CH ₂) ₄	Ph	C ₂₃ H ₂₁ N · HCl	163 – 164	82
Пв	(CH ₂) ₄	Bn	C ₂₄ H ₂₃ N · HCl	158 – 159	87
Пг	(CH ₂) ₄	PhOMe	C ₂₄ H ₂₃ NO · HCl	189 – 190	88
Пд	(CH ₂) ₄	CH ₂ CONH ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O · HCl	192 – 194	85
Пе	Me + Me	CH ₂ CONHPr-н	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O · HCl	218 – 220	72
Пж	(CH ₂) ₄	CH ₂ CONHPr-н	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O · HCl	208 – 210	80
Пз	Me + Me	CH ₂ CONHBu-н	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O · HCl	230 – 232	70
Пи	(CH ₂) ₄	CH ₂ CONHBu-н	C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O · HCl	202 – 204	69
Пк	Me + Me	CH ₂ CONHAm-н	C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O · HCl	196 – 197	63

ренный 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.

Хлориды 2,2-(R¹)₂-4-R²-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолиния (Па – к). К смеси 10 ммоль карбинола **Ia** или **Iб** и 11 моль соответствующего нитрила в 100 мл бензола при температуре не выше + 10 °С прибавляют по каплям 4 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 25 % раствором аммиака. При охлаждении смеси до 20 °С выпадает осадок осадка, который отфильтровывают, сушат, растворя-

ют в 100 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают соответствующий гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Экспериментальная фармакологическая часть

Опыты проводили на беспородных белых мышках обоего пола массой 18 – 24 г, полученных из питомника “Андреевка” Московской области. Животных содержали в типовом виварии с естественным 12-часовым светотеневым циклом при температуре воздуха (20 ± 2) °С. Кормление осуществляли в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. Животные имели неограниченный доступ к воде с помощью специальных поилок для грызунов. Предварительно производили санитарно-химический и бактериологический анализ воды. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики

Таблица 2

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

Соединение	R ¹ + R ¹	1-CH ₂ , с	Ароматические протоны, м	NH ⁺ цикла, с	NH амида, с	Протоны R ²
Па	1,50 – 2,07 (м, 8H, 4CH ₂)	3,17	7,61 – 8,33 (м, 6H)	14,42	-	4,73 (с, 3H, CH ₃)
Пб	1,47 – 2,05 (м, 8H, 4CH ₂)	3,15	7,56 – 8,32 (м, 11H)	14,87	-	В составе Ar
Пв	1,44 – 2,10 (м, 8H, 4CH ₂)	3,27	7,10 – 8,02 (м, 10H)	15,01	-	4,05 (с, 2H, CH ₂ Ph)
Пг	1,48 – 2,03 (м, 8H, 4CH ₂)	3,13	6,83 – 8,15 (м, 10H)	14,56	-	3,87 (с, 3H, CH ₃ O) и в составе Ar
Пд	1,45 – 2,05 (м, 8H, 4CH ₂)	3,16	7,18 – 8,27 (м, 6H)	12,78	6,72 (2H)	4,38 (с, 2H, 4-CH ₂)
П	1,32 (с, 6H, 2CH ₃)	3,21	7,22 – 8,12 (м, 6H)	13,74	5,34 (1H)	0,88 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 1,43 (м, 2H, CH ₃ CH ₂), 3,36 (м, 2H, NCH ₂), 4,22 (с, 2H, 4-CH ₂)
Пж	1,44 – 2,07 (м, 8H, 4CH ₂)	3,12	7,27 – 8,40 (м, 6H)	13,26	5,32 (1H)	0,88 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 1,47 (м, 2H, CH ₃ (CH ₂)), 3,56 (м, 2H, NCH ₂), 4,31 (с, 2H, 4-CH ₂)
Пз	1,33 (с, 6H, 2CH ₃)	3,14	7,30 – 8,27 (м, 6H)	12,89	5,58 (1H)	0,89 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 1,48 (м, 4H, CH ₃ (CH ₂)), 3,56 (м, 2H, NCH ₂), 4,23 (с, 2H, 4-CH ₂)
Пи	1,43 – 2,06 (м, 8H, 4CH ₂)	3,20	7,32 – 8,28 (м, 6H)	13,0	5,52 (1H)	0,88 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 1,47 (м, 4H, CH ₃ (CH ₂)), 3,58 (м, 2H, NCH ₂), 4,27 (с, 2H, 4-CH ₂)
Пк	1,28 (с, 6H, 2CH ₃)	3,15	7,21 – 8,33 (м, 6H)	12,92	5,59 (1H)	0,88 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 1,50 (м, 6H, CH ₃ (CH ₂)), 3,57 (м, 2H, NCH ₂), 4,27 (с, 2H, 4-CH ₂)

(GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. “Правила надлежащей лабораторной практики”.

В качестве препаратов сравнения были взяты порошок таблеток метамизола натрия производства компании “Медисорб” (Россия) и порошок таблеток карбамазепина компании АЛСИ ФАРМ (Россия), соответствующие требованиям фармакопеи.

Анальгетическую активность исследовали на белых беспородных мышах массой 25 – 30 г методом термического раздражения “горячая пластинка” [15]. Исследуемые препараты вводили внутривентриально за 30 мин в дозе 50 мг/кг. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг. Выбор дозы обоснован тем, что именно такая доза была использована при исследовании анальгетического действия родственных изохинолинов [1 – 8], что делает сравнение результатов более корректным. 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.

Исследования противосудорожной активности проводили в соответствии с методикой [16]. Каждую дозу испытывали на 10 животных. Камфору вводили в дозе 1 г/кг внутривентриально в масляном растворе. Наблюдение за животными вели в течение 30 – 60 мин после инъекции камфоры с регистрацией основного показателя первых генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания. Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения судорожного агента. Для оценки активности вещества определяли время судорожного состояния и продолжительность жизни животных после появления судорог.

Таблица 3
Анальгетическая активность соединений Па – к

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	<i>p</i> по сравнению	
		с контролем	с эталоном
Па	35,66 ± 3,02	< 0,05	< 0,05
Пб	30,50 ± 4,44	< 0,05	< 0,05
Пв	24,30 ± 2,30	< 0,05	< 0,05
Пг	24,10 ± 2,19	< 0,05	< 0,05
Пд	29,33 ± 4,26	< 0,05	< 0,05
Пе	29,00 ± 3,28	< 0,05	< 0,05
Пж	27,23 ± 3,20	< 0,05	< 0,05
Пз	34,00 ± 4,03	< 0,05	< 0,05
Пи	29,50 ± 4,93	< 0,05	< 0,05
Пк	29,33 ± 3,16	< 0,05	< 0,05
Метамизол натрия	14,28 ± 1,89	< 0,05	-
Контроль	11,38 ± 0,97	-	-

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$ [17].

Данные исследований анальгетической (антиноцицептивной) активности (табл. 3) показывают, что все 10 соединений в дозе 50 мг/кг по времени оборонительного рефлекса достоверно превосходят метамизол натрия в 1,7 – 2,5 раза. В ряду Па – г наиболее активны спиро-циклопентильные производные Па, б, содержащие в положении 4 соответственно метильный (35,66 с) и фенильный (30,50 с) радикалы. Среди амидов Пд – е наиболее активен N-бутиламид Пз, имеющий в положении 2 две метильные группы, для которого время оборонительного рефлекса составляет 34 с.

Анализ данных испытаний на противосудорожную активность (табл. 4) показывает, что по уровню эффекта сопоставимы с карбамазепином 3 соединения из 10 (Пв, ж, з). Ни одно из веществ не устраняет возникновение судорог, в то же время все они предотвращают гибель животных на 28,6 – 100 %. При этом выживаемость 100 % достоверна для соединений Пв и Пж. В структуре обоих названных соединений присутствует спиро-циклопентильный радикал в положении 2, в положении 4 — соответственно бензил- и N-бутил-ацетамидный остаток. Эти 2 соединения проявляют также выраженное антиноцицептивное действие, увеличивая более чем в 2 раза время оборонительного рефлекса по сравнению с метамизолом натрия (табл. 3).

Таблица 4
Противосудорожная активность соединений Па – к

Соединение	Время появления судорог после введения камфоры, мин	Продолжительность судорог, мин	Выживаемость, %
Па	1,3 ± 0,2 ($p > 0,05$)	22,4 ± 11,9 ($p > 0,05$)	50,0
Пб	3,28 ± 0,3 ($p > 0,05$)	47,4 ± 7,9 ($p > 0,05$)	70,0
Пв	2,8 ± 0,3 ($p > 0,05$)	60,0 ± 0* ($p < 0,05$)	100,0
Пг	3,7 ± 0,6 ($p > 0,05$)	44,4 ± 10,1 ($p > 0,05$)	67,0
Пд	5,0 ± 1,9 ($p > 0,05$)	35,8 ± 10,9 ($p > 0,05$)	50,0
Пе	7,2 ± 4,2 ($p > 0,05$)	28,3 ± 10,1 ($p > 0,05$)	30,0
Пж	2,4 ± 0,46 ($p > 0,05$)	60,0 ± 0* ($p < 0,05$)	100,0
Пз	2,4 ± 0,3 ($p > 0,05$)	53,4 ± 5,6* ($p < 0,05$)	28,6
Пи	2,4 ± 0,3 ($p > 0,05$)	40,1 ± 12,18 ($p > 0,05$)	60,0
Пк	4,0 ± 0,6 ($p > 0,05$)	43,5 ± 8,1 ($p > 0,05$)	80,0
Карбамазепин	5,1 ± 0,3 ($p > 0,05$)	60,0 ± 0* ($p < 0,05$)	100,0
Контроль (физраствор)	3,7 ± 0,7	28,2 ± 9,5	30,0

* *p* — достоверность различий в сравнении с контролем.

Сравнение данных анальгетической активности испытанных соединений с ранее полученными данными [1 – 8] показывает, что бензо-*f*-аннелирование приводит к усилению антиноцицептивного действия. Сочетание таких 2 видов активности как антиноцицептивная и противосудорожная у одного вещества (соединения **Пв, ж**) следует признать удачным, так как генерализованные клонические судороги часто сопровождаются болевыми симптомами. Следовательно, поиски обоих видов активности в данном ряду соединений могут быть продолжены.

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 (1990); *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. А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, Р. Р. Махмудов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **52**(8), 36 – 40 (2018); *Pharm. Chem. J.*, **52**(8), 716 – 720 (2018).
8. А. С. Юсов, С. В. Чащина, А. Г. Михайловский, И. П. Рудакова, *Хим.-фарм. журн.*, **53**(1), 36 – 40 (2019); *Pharm. Chem. J.*, **53**(1), 35 – 39 (2019).
9. A. G. Mikhailovskii, V. Ya. Syropyatov, A. V. Dolzhenko, V. S. Shklyayev, *Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids*, Iridium-Press, Moscow (2001), pp. 393 – 397.
10. А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **52**(5), 18 – 21 (2018); *Pharm. Chem. J.*, **52**(8), 400 – 403 (2018).
11. R. Gitto, E. Francica, G. De Sarro, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, **56**(2), 181 – 184 (2008).
12. R. Gitto, L. De Luca, S. Ferro, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, **58**(12), 1602 – 1605 (2010).
13. H. J. Zhang, Q.-K. Shen, C.-M. Jin, Z.-S. Quan, *Molecules*, **21**(12), 1635 (2016).
14. P. Bhutada, Y. Mundhada, K. Bansod, et al., *Epilepsy Behav.*, **18**(3), 207 – 210 (2010).
15. N. B. Eddy, D. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).
16. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2012), с. 237.
17. Л. М. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, МЕДГИЗ, Ленинград (2006).

Поступила 11.07.19

SYNTHESIS, ANALGESIC AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF 4-SUBSTITUTED 2,2-DIALKYL-1,2-DIHYDROBENZO[*f*]ISOQUINOLINIUM CHLORIDES

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

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia;

* e-mail: neorghim@pfa.ru

By Ritter's cyclocondensation of 2-(1-naphthyl)-1,1-(R^1)-2-ethanols ($R^1 = \text{Me}$, $2R^1 = (\text{CH}_2)_4$) with the corresponding nitriles of the general formula $R^2\text{CN}$ (acetonitrile, benzonitriles, benzylcyanide, cyanoacetamides) and the subsequent treatment of obtained bases by HCl, a series of 10 chlorides of 2,2-(R^1)₂-4- R^2 -1,2-dihydrobenzo[*f*]isoquinolinium have been synthesized. All compounds exhibited analgesic (antinociceptive) effect in the hot-plate test, exceeding the influence of methimazole sodium on the defensive reflex time 1.7 – 2.4 times; in addition, all the synthesized compounds produced anticonvulsant effect preventing the death from camphor-induced convulsions (28.6 – 100%).

Keywords: Ritter cyclocondensation; 2-(1-naphthyl)-1,1-(R^1)-2-ethanols, $R^2\text{CN}$ nitriles; of 2,2-(R^1)₂-4- R^2 -1,2-dihydrobenzo[*f*]isoquinolinium chlorides; analgesic effect; hot-plate test; preventing death from camphor convulsions.