

С. А. Погосян, Н. П. Григорян, Р. Г. Пароникян

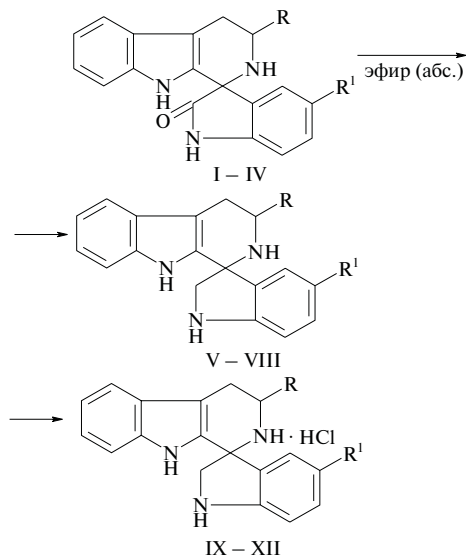
СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛИН-3'-СПИРО-1-(1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО)- β -КАРБОЛИНА

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА, Ереван

Синтезированы новые спироконденсированные индольные соединения и выявлены связи между химическим строением и биологической активностью. Восстановлением оксогруппы ранее синтезированных гидрохлоридов 2'-оксиндолин(5'-броминдолин)-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)карболина и 3-метил- β -карболина с последующей обработкой эфирным раствором хлористого водорода получены дигидрохлориды индолин(5'-броминдолин)-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)- β -карболина и 3-метил- β -карболина.

Замещенные тетрагидро- β -карболины обладают широким спектром биологического действия [1 – 3].

Ранее нами были синтезированы гидрохлориды 2'-оксиндолин (5'-броминдолин)-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)- β -карболина и 3-метил- β -карболина [4]. Восстановлением оксогруппы указанных спиро- β -карболинов (I – IV) алюмогидридом лития, с последующей обработкой образовавшихся спиро- β -карболинов (V – VIII) эфирным раствором хлористого водорода, получены дигидрохлориды индолин(5'-броминдолин)-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)- β -карболина и 3-метил- β -карболина (IX – XII).



I, V, IX: R = R¹ = H
 II, VI, X: R = CH₃, R¹ = H
 III, VII, XI: R = CH₃, R¹ = Br
 IV, VIII, XII: R = H, R¹ = Br

Таблица 1

Выходы, физико-химические характеристики дигидрохлоридов IX – XII

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула
IX	96	269 – 270	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₃
X	95	220 – 222	C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ N ₃
XI	94	225 – 227	C ₁₉ H ₂₀ BrCl ₂ N ₃
XII	92,5	225 – 226	C ₁₈ H ₁₈ BrCl ₂ N ₃

Дигидрохлориды спиро- β -карболинов (IX – XII) представляют собой кристаллические вещества кремового цвета. Они легко растворимы в воде, этиловом спирте и ацетоне, при этом нерастворимы в эфире, хлороформе, тетрагидрофуране, петролейном эфире. Выходы, константы и данные элементного анализа соединений IX – XII приведены в табл. 1.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20”, масс-спектры — на “MX-1390” с прямым вводом образца в ионный источник при ионизирующем напряжении 50 эВ, ПМР спектры – на “Varian-T-60” с рабочей частотой 60 МГц (внутренний стандарт ТМС). ТСХ — на пластинках Silufol-UV-254 в системах хлороформ – этанол – диэтиламин, 9:1:0,25 и 8:2:0,25.

Индоллин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)- β -карболин (V). К раствору 1,9 г (50 ммоль) алюмогидрида лития в 100 мл абсолютного эфира по каплям прибавляют раствор 2,13 г (7 ммоль) 2'-оксиндолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)- β -карболина (I) в 50 мл сухого тетрагидрофурана. Смесь кипятят в течение 18 ч, затем, при охлаждении, разлагают 38 мл 5 % раствора гидроксида натрия, фильтруют, отгоняют растворитель и остаток растворяют в эфире. Эфирный слой обрабатывают 10 % раствором соляной кислоты. Водный слой подщелачивают, экстрагируют эфиром и высушивают над гидроокисью калия. После отгонки растворителя получают соединение V и перекристаллизовывают из абсолютного эфира. Выход 1,5 г

Таблица 2
Данные ИК-спектроскопии замещенных индолин-спиро-карболинов (V – VIII)

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Брутто-формула
V	1600 (C=C аром), 3200, 3350 (NH амин, NH инд)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃
VI	1590 (C=C аром), 3150, 3350 (NH амин, NH инд)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃
VII	1600 (C=C аром), 3360, 3390 (NH амин, NH инд)	C ₁₉ H ₁₈ BrN ₃
VIII	1610 (C=C аром), 3240, 3370 (NH амин, NH инд)	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₃

Таблица 3
Противосудорожная активность и острая токсичность соединений I – IV и IX – XII у мышей

Соединение	Антагонизм с максимальным электрошоком, ЭД ₅₀ , мг/кг	Антагонизм с коразолом, ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг
I	Не активно	Не активно	–
II	Не активно	Не активно	–
III	Не активно	155	270
IV	Не активно	113	235
IX	120	Не активно	200
X	100	Не активно	155
XI	140	Не активно	270
XII	120	Не активно	170
Пуфемид	77	86	2150

(74 %), т.пл. 94 – 95 °С. C₁₈H₁₇N₃. Масс-спектр, *m/z* (J_{отн}): 275 (81), 259 (90), 233 (100), 218 (72), 182 (90), 171 (90), 168 (85).

Индолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-3-метил-β-карболин (VI). Получают аналогично V. Перекристаллизовывают из смеси абсолютный эфир — этанол, 2:1. Выход 7 г (72 %), т.пл. 152 – 153 °С. C₁₉H₁₉N₃. Масс-спектр, *m/z* (J_{отн}): 289 (25), 231 (45), 217 (100), 195 (20), 188 (20), 162 (15), 119 (30).

5'-Броминдолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-3-метил-β-карболин (VII) получают аналогично V. Перекристаллизовывают из абсолютного эфира. Выход 4,2 г (57 %), т.пл. 134 – 135 °С. C₁₉H₁₈BrN₃. ПМР-спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 1,2 (д, 3H, 3-CH₃), 1,7 (м, 1H, 2NH), 2,6 – 3,6 (м, 6H, 3-CH, 4-CH₂, 2'-CH₂ и 1'-NH), 6,8 – 7,2 (м, 7H, аром). Масс-спектр, *m/z* (J_{отн}): 368 (100), 325 (64), 245 (71,5), 233 (71), 217 (42), 195 (36), 185 (36), 130 (71).

5'-Броминдолин-3'-спиро-1-(1,2,3,4-тетрагидро)-β-карболин (VIII) получают аналогично V. Перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Выход 4 г (57,1 %), т.пл. 83 – 84 °С. C₁₈H₁₆BrN₃. ПМР-спектр

(CDCl₃), δ, м. д.: 1,6 (м, 1H, 2NH), 2,4 – 3,6 (м, 7H, 4-CH₂, 2'-CH₂ и 1'-NH), 6,6 – 7,0 (м, 7H, аром).

Данные ИК-спектроскопии синтезированных соединений (V – VIII) приведены в табл. 2.

Экспериментальная биологическая часть

Противосудорожное действие соединений I – IV и IX – XII изучали на белых мышах обоего пола массой 18 – 25 г на моделях судорог, вызванных введением коразола, ареколина, никотина, а также электрическим током [5]. Вещества вводили внутривентриально в дозе 150 мг/кг в виде водного раствора за 30 мин до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения.

Для активных соединений определяли острую суточную токсичность.

Величины ЭД₅₀ и ЛД₅₀ вычисляли по методу Литчфильда и Уилкоксона [6]. Препаратом сравнения служил пуфемид [7].

Установлено, что среди изученных веществ антагонизм с максимальным электрошоком проявляют соединения IX – XII, а соединения III и IV обладают антикоразоловым действием (табл. 3). Эти соединения по противосудорожной активности уступают пуфемиду, а по острой токсичности превосходят последний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dora Novath, O. Clauder, and P. Sander, *Acta chimico academat Acentarum Hungaricae*, **79**, 105 (1973).
2. N. Corrasco, A. Urzua, and B. Cassics, *J. Org. Chem.*, **38**, 4342 (1973).
3. А.с. СССР № 1274268, *Бюл. изобрет.*, № 11 (1986).
4. Н. П. Григорян, С. А. Погосян, Р. Г. Пароникян, *Хим. журн. Армении*, **58**(3), 101 – 104 (2005).
5. К. А. Геворкян, Г. А. Папаян, С. Г. Чшмаритян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(2), 167 – 170 (1987).
6. I. T. Litchfield, F. J. Wilcoxon, *Pharmacol. Exp. Therap.*, **96**, 99 (1949).
7. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, том 2, “Новая волна”, Москва (2000), стр. 41.

Поступила 27.09.05

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF DIHYDROCHLORIDES OF INDOLINE-3'-SPIRO-1-(1,2,3,4-TETRAHYDRO)-β-CARBOLINE DERIVATIVES

S. A. Pogosyan, N. P. Grigoryan, and R. G. Paronikyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia

A series of new spirocondensed indole derivatives have been synthesized and studied for the structure – activity relationship. Dihydrochlorides of indoline-(5'-bromoindoline)-3'-spiro-1-(1,2,3,4-tetrahydro)-β-carboline and -3-methyl-β-carboline were obtained via reduction of previously synthesized 2'-oxy-indoline(5'-bromoindoline)-3'-spiro-1-(1,2,3,4-tetrahydro)-β-carboline and -3-methyl-β-carboline hydrochlorides, followed by the treatment with an ether solution of hydrogen chloride.