

А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева, Н. Г. Исмаилова,
Б. Я. Сыропятов, М. И. Вахрин

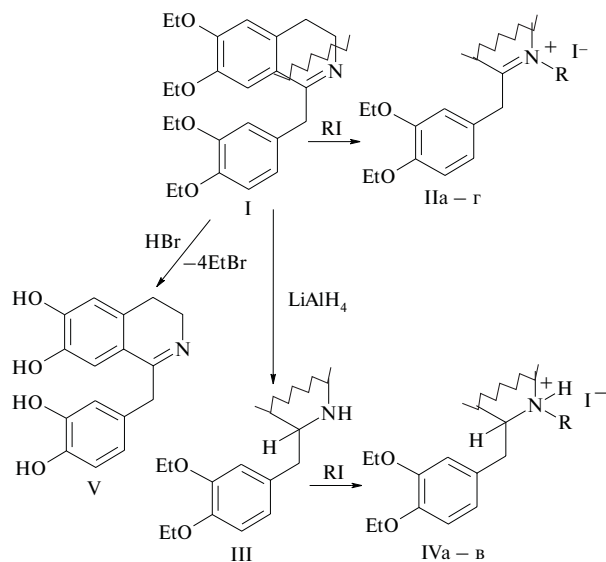
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДРОТАВЕРИНА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Пермская государственная фармацевтическая академия

Реакцией основания дротаверина или его тетрагидропроизводного с иодистыми алкилами получены четвертичные аммониевые соли. Кипячение дротаверина с HBr приводит к расщеплению этоксигрупп с образованием гидроксидов. Показано, что все полученные соединения повышают свертываемость крови, наибольший эффект достигает 26 %.

Известно, что производные изохинолина влияют на свертываемость крови [1 – 5]. Как следует из ранее полученных данных, существенными структурными факторами, влияющими на свертываемость крови, являются метоксигруппы в изохинолиновом цикле в положениях 6, 7 и бензильный остаток в положении 1. В связи с этим было интересно изучить производные препарата дротаверина, который также является дериватом 1-бензилизохинолина и содержит в положениях 6 и 7 этоксигруппы.

Целью данной работы является выяснение связи строения с активностью в ряду производных дротаверина, молекула которого рассматривается в качестве фармакологической матрицы. Влияние на свертываемость крови рассмотрено на модели прямого действия, так как на данной модели соответствующие эффекты производных изохинолина практически не изучены.



Химическая модификация основания дротаверина I осуществлена известными методами. Алкилирование I йодистыми алкилами привело к образованию четвертичных солей IIa – д. Гидрирование основания дротаверина с помощью LiAlH₄ приводит к соединению III, которое при взаимодействии с йодистыми алкилами образует соли IVa – в. Восстановлением этоксигрупп в дротаверине действием HBr [6] получено производное норлауданозина V.

Свойства полученных веществ и значения радикалов R представлены в табл. 1. Для фармакологических исследований соединения III и V использованы в виде гидрохлоридов, остальные — в виде йодидов.

Структура синтезированных соединений доказана данными спектров ПМР (табл. 2). В спектрах йодакильных производных дротаверина наблюдаются сигналы групп N-алкильных фрагментов в области 3,1 – 3,6 м. д., в спектре соединения IIг соответствующий синглет проявляется в области 4,1 м.д. Спектр сложного эфира IIг содержит также синглет метоксигруппы (4,0 м. д.). Спектр производного 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина III, в отличие от спектра исходного дротаверина, содержит триплет группы СН в положении 1 (4,6 м. д.) и дублет СН₂ бензильной группы (2,1 м. д.). Соответствующий триплет группы СН в области 4,6 – 4,7 м. д. характерен для тетрагидроизохинолинов IVa – в; метиленовая группа бензильного фрагмента в спектрах этих йодидов проявляется в виде дублета области 2,8 м.д.

ИК-спектр основания соединения III содержит характеристическую полосу группы NH цикла (3400 см⁻¹), спектр сложного эфира IIг — соответствующую полосу карбонильной группы (1700 см⁻¹). Спектр фенола V содержит полосу поглощения гидроксильных групп в области 3300 см⁻¹.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80 в вазелиновом масле, спектры ПМР записаны на приборе

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R	Выход, %	T _{пл.} , °С	Брутто-формула
IIa	Me	70	178 – 180	C ₂₅ H ₃₄ INO ₄
IIб	Et	72	170 – 172	C ₂₆ H ₃₆ INO ₄
IIв	<i>i</i> -Pr	68	188 – 190	C ₂₇ H ₃₈ INO ₄
IIг	CH ₂ CO ₂ Me	67	213 – 215	C ₂₇ H ₃₆ INO ₆
III · HCl	—	55	163 – 165	C ₂₄ H ₃₃ NO ₄ · HCl
IVa	Me	64	175 – 176	C ₂₅ H ₃₆ INO ₄
IVб	Et	87	187 – 190	C ₂₆ H ₃₈ INO ₄
IVв	<i>i</i> -Pr	62	210 – 212	C ₂₇ H ₄₀ INO ₄
V · HCl	—	63	198 – 200	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄ · HCl

Спектры ПМР синтезированных соединений, δ , м.д.

Соединение	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 4 триплета	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, 4 квадруплета	CH_2 -бензил	3- CH_2 , м	4- CH_2 , м	Ar, м, 5H	NH^+ , с	Другие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8	9
IIa	1,3 – 1,5	4,0 – 4,2	2,7с	2,9 – 3,0	2,6	6,1 – 6,8	—	3,2 с, N^+CH_3
IIб	1,3 – 1,5	3,8 – 4,1	2,7с	2,8 – 3,1	2,6	6,2 – 6,8	—	1,4 т $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$; 3,1 к, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$
IIв	1,3 – 1,5	3,9 – 4,0	2,8с	2,8 – 3,1	2,6	6,2 – 6,9	—	1,5 д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; 3,6 септет $(\text{CH}_2)\text{CH}$
IIг	1,3 – 1,5	3,8 – 4,0	2,9с	2,8 – 3,0	2,7	6,3 – 6,9	—	4,1с CH_2CO ; 4,0 с, CH_3O
III · HCl	1,3 – 1,6	3,8 – 4,1	2,1д	3,0 – 3,2	2,7	6,2 – 7,1	10,3	4,6 т, CH-N^+
IVa	1,2 – 1,5	3,6 – 4,1	2,8д	3,0 – 3,2	2,8	6,1 – 7,1	11,3	3,3 с, N^+CH_3 ; 4,6 т, CH-N^+
IVб	1,2 – 1,5	3,7 – 4,1	2,8д	2,8 – 3,3	2,9	6,2 – 7,1	11,2	1,3 т $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$; 3,4 к, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_3$; 4,7 т, CH-N^+
IVв	1,3 – 1,6	3,6 – 4,0	2,8 д	2,9 – 3,3	2,7	6,2 – 7,1	11,0	1,5 д, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$; 3,6 септет $(\text{CH}_2)\text{CH}$; 4,7 т, CH-N^+
V · HCl	—	—	2,4д	2,7 – 3,3	3,1	6,1 – 7,4	12,1	5,6 – 6,0 (4OH)

ре Tesla BS-567A (100 МГц) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт — ГМДС.

Контроль за ходом реакций осуществлялся с помощью ТСХ в системе ацетон – хлороформ, 1:9, проявление парами брома.

Все соли (табл. 1) перекристаллизованы из пропан-2-ола. Данные элементного анализа (С, Н, N, Cl и Br) соответствуют вычисленным.

Йодиды N-алкил-1-(3',4'-диэтоксibenзил)-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолина (IIa – г). К раствору 3,97 г (10 ммоль) основания I в 30 мл пропан-2-ола прибавляют 15 ммоль соответствующего йодистого алкила. Смесь кипятят в течение 2 ч, охлаждают до температуры 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

1-(3',4'-Диэтоксibenзил)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (III). Растворяют 3,99 г (0,01 моль) основания дротаверина I в 250 мл абсолютного эфира. Осторожно по частям прибавляют 0,38 г (10 ммоль) литийалюмогидрида; полученную суспензию кипятят 2 ч при перемешивании, охлаждают

до 20 °С, разлагают комплекс действием 2 мл воды, а затем 2 мл 25 % аммиака. Образующийся осадок $\text{Al}(\text{OH})_3$ отфильтровывают, промывая эфиром (3 раза по 50 мл). Эфирный раствор сушат NaOH , растворитель отгоняют. Полученное основание (т. пл. 83 – 85 °С) по данным ТСХ является достаточно чистым. Его растворяют в 150 мл этилацетата и пропуская сухого HCl получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Йодиды N-алкил-1-(3',4'-диэтоксibenзил)-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IVa – в). Получают аналогично соединениям II – V.

1-(3',4'-Дигидроксибензил)-6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин (V). Кипятят 4,33 г (10 ммоль) дротаверина гидрохлорида в 120 мл 48 % бромистоводородной кислоты (контроль ТСХ). При охлаждении до 20 °С выпадает осадок, который отфильтровывают, тщательно промывая на фильтре раствором Na_2CO_3 , а затем водой. После высушивания основания V его растворяют в 150 мл этилацетата и через раствор пропускают сухой HCl; получают гидрохлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Таблица 3

Влияние соединений II – V на свертываемость крови

Соединение	R	Время свертывания, с		P
		контроль	опыт	
IIa	Me	59,5 ± 2,67	44,6 ± 3,57	< 0,01
IIб	Et	68,9 ± 2,47	61,9 ± 1,85	< 0,05
IIв	i-Pr	55,1 ± 2,67	53,4 ± 3,01	> 0,05
IIг	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	44,8 ± 1,27	39,7 ± 1,45	< 0,02
III · HCl	—	55,0 ± 4,11	50,2 ± 3,36	> 0,05
IVa	Me	64,5 ± 1,56	58,0 ± 2,88	> 0,05
IVб	Et	68,9 ± 2,47	61,9 ± 1,85	> 0,05
IVв	i-Pr	51,3 ± 2,77	41,1 ± 1,62	< 0,01
V · HCl	—	57,5 ± 1,92	42,2 ± 2,29	< 0,001
Гепарин	—	29,9 ± 0,48	36,6 ± 1,82	< 0,01
Дротаверин	—	55,7 ± 2,46	48,8 ± 2,59	> 0,05
Папаверин	—	40,9 ± 3,12	47,8 ± 3,17	< 0,05

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 эталонов антикоагулянтной активности использовали растворы гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови, папаверина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида в концентрации 1 мг/мл, в качестве эталона гемостатической активности — 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, дротаверин (I) и его производные, в отличие от папаверина, ускоряют свертываемость крови. Наиболее выраженным прокоагулянтным действием обладают метилированное производное дротаверина IIa, N-изопропилпроизводное гидрированного дротаверина IV в и фенол V. Полученные данные свидетельствуют о том, что поиск гемостатиков в ряду производных дротаверина является перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ger. Offen. 4220312 (1994); *РЖ Химия*, 8062П (1995).

2. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов и др., *Хим-фарм. журн.*, **23**(2), 172 – 176 (1989).
3. А. Г. Михайловский, А. В. Долженко, Б. Я. Сыропятов и др., *Хим-фарм. журн.*, **36**(6), 8 – 10 (2002).
4. А. Г. Михайловский, Б. Я. Сыропятов, А. В. Долженко, М. И. Вахрин, *Хим-фарм. журн.*, **36**(7), 33 – 35 (2002).
5. 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.
6. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия*, Мир, Москва (1999), сс. 551 – 552.

Поступила 15.11.05

SYNTHESIS AND BLOOD COAGULATION PROPERTIES OF DROTAVERINE DERIVATIVES

A. G. Mikhailovskii, E. V. Vikhareva, N. G. Ismailova, B. Ya. Syropyatov, and M. I. Vakhrin

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Quaternary ammonium salts have been obtained via the reaction of drotaverin base and its tetrahydroisoquinoline derivative with alkyl iodides. Boiling of drotaverine with HBr leads to the cleavage of ethoxy groups with the formation of hydroxy groups. It is established that all synthesized compounds increase the blood coagulation. For the most active compounds, the effect reaches 26%.