

DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-1-19-24
© Коллектив авторов, 2021

А. Г. Михайловский*, Е. С. Погорелова, С. В. Чащина,
Н. Н. Першина¹

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3,3-ДИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ДРОТАВЕРИНА

¹ ФГБОУ “Пермская государственная фармацевтическая академия” Минздрава РФ, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2.

* e-mail: neorghim@pfa.ru

Реакцией Риттера 3,4-(R¹)₂-бензилцианидов с 1,1-(R²)₂-2-(3,4-(R³)₂-фенил)этаноллами синтезированы 1-[3,4-(R¹)₂-бензил]-3,3-(R²)₂-6,7-(R³)₂-3,4-дигидроизохинолины (R¹ = H, MeO, EtO, R² = Alk, R³ = MeO, EtO). Полученные изохинолины можно рассматривать как 3,3-диалкилзамещенные аналоги дротаверина. Аналогично получены бензо[*f*]изохинолины. Гидрохлориды всех изохинолинов были испытаны на анальгетическую активность, 10 из 13 соединений активны по тесту “Горячей пластинки”, 4 из них показали анальгезирующий эффект по тесту “Укусных корчей”. Наиболее активным является изохинолин, имеющий в структуре R¹ = MeO, R² = Et, R³ = EtO. Это соединение тормозит “укусные корчи” на 71,01%. Анализ взаимосвязи действия со строением показывает, что анальгетический эффект не связан с варьированием радикалов R¹, но характерен для структур, имеющих этоксигруппы в изохинолиновом цикле. Эффект возрастает при замене метильных групп в положении 3 изохинолина (радикал R²) на этильные.

Ключевые слова: реакция Риттера 3,4-(R¹)₂-бензилцианидов с 1,1-(R²)₂-2-(3,4-(R³)₂-фенил)этаноллами; 1-[3,4-(R¹)₂-бензил]-3,3-(R²)₂-6,7-(R³)₂-3,4-дигидроизохинолины; 3,3-диалкилзамещенные аналоги дротаверина; бензо[*f*]изохинолины; тест “Горячей пластинки”; тест “Укусных корчей”; торможение “Укусных корчей”.

В литературе известны разнообразные по структуре 3-алкил- и 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины, проявляющие анальгетическую (антиноцицептивную) активность [1 – 9]. Среди изученных веществ имеются лишь единичные примеры 1-бензилизохинолинов, несмотря на то, что бензилизохинолины занимают лидирующее место в ряду изохинолиновых алкалоидов. Природные изохинолины, имеющие в своей структуре 1-бензильный фрагмент, очень разнообразны по структуре и часто являются биогенетическими предшественниками других алкалоидов изохинолинового ряда [10]. Алкалоиды ряда бензилизохинолина и их синтетические аналоги входят в состав ряда лекарственных препаратов [11, 12]. Следует также отметить, что до настоящего времени мало изучены этоксизамещенные 1-бензилизохинолины, которые можно рассматривать в качестве аналогов дротаверина (но-шпы).

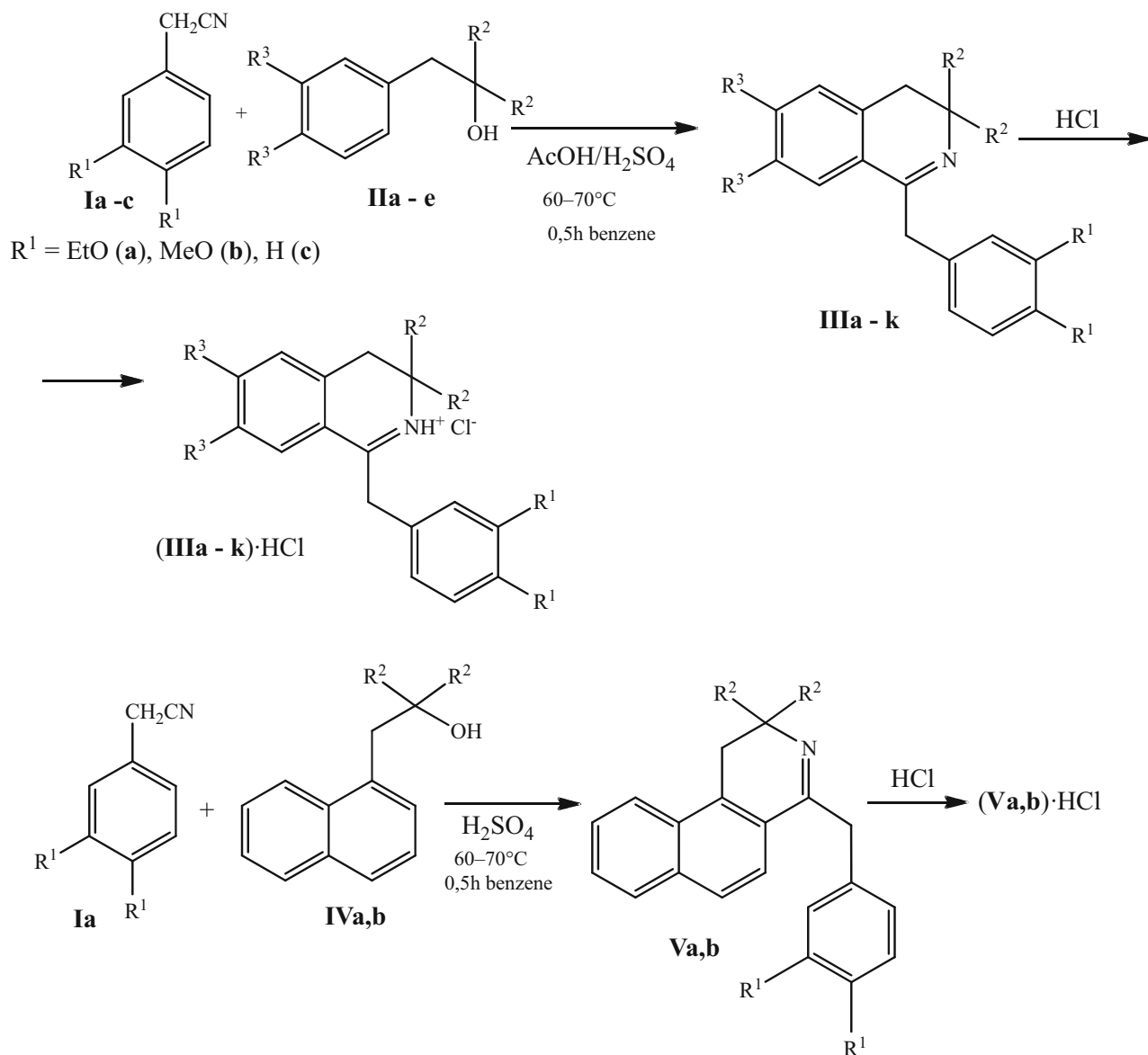
Целью данной работы является синтез производных 1-бензил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолина, содержащих этоксигруппы в изохинолиновом цикле и бензильном остатке, и изучение связи анальгетического действия со строением.

Синтез соединений **IIIa-k** осуществлен известным способом [13] по реакции Риттера нитрилов **Ia-c** карбинолами **IIa-e** в среде бензол – серная кислота с добавкой уксусной кислоты при температуре 60 – 70 °С.

С целью изучения связи анальгетического действия со строением [14] получены бензо[*f*]-аналоги изохинолинов **IIIa-k** (соединения **Va,b**). Синтез этих соединений осуществлен схожим образом по реакции циклоконденсации карбинолов **IVa,b** в среде бензол – серная кислота с нитрилом **Ia**. Для биологических испытаний использованы гидрохлориды соединений (**IIIa-k**) · HCl и (**Va,b**) · HCl, полученные пропуском сухого HCl через раствор соответствующего основания в эфире или этилацетате.

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1. Полученные гидрохлориды представляют собой желтые кристаллические вещества. Гидрохлориды (**IIId,j,h**)·HCl и (**Va,b**)·HCl трудно растворимы в воде, остальные вещества водорастворимы.

Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР ¹H (табл. 2). В спектрах гидрохлоридов (**IIIa-k**)·HCl присутствует синглет протонов бензильной группы CH₂ в области 4,59 – 4,77 м.д. В спектрах бензо[*f*]изохинолинов этот сигнал проявляется при 4,83 и 4,82 м.д. В ароматической области спектра соединений (**IIIa-k**)·HCl наблюдаются синглеты в области 6,65 – 6,83 м.д., которые могут соответствовать протону изохинолинового цикла в положении 5 или в положении 2 бензила. Группе NH⁺ отвечает



синглет протона в области 14,57 – 14,99 м.д. Спектры содержат также сигналы протонов заместителей R^1 , R^2 и R^3 .

ИК-спектры оснований синтезированных соединений содержат полосы поглощения групп $\text{C}=\text{N}$ в области 1630 – 1640 cm^{-1} .

Свойства синтезированных соединений

Таблица 1

Соединение	R^1	$2R^2$	R^3	Брутто-формула	$T_{\text{пл.}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %
IIIa·HCl	OEt	2Me	OEt	$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	159 – 160	71
IIIb·HCl	OMe	2Me	OEt	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	148 – 149	67
IIIc·HCl	H	2Me	OEt	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	213 – 215	64
IIIд·HCl	OEt	2Et	OEt	$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	153 – 155	77
IIIe·HCl	OMe	2Et	OEt	$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	212 – 213	68
IIIf·HCl	H	2Et	OEt	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	183 – 185	65
IIIg·HCl	OMe	$(\text{CH}_2)_4$	OEt	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	229 – 230	72
IIIh·HCl	H	$(\text{CH}_2)_4$	OEt	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	212 – 213	70
IIIi·HCl	OEt	2Me	OMe	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	222 – 224	63
IIIj·HCl	OEt	$(\text{CH}_2)_4$	OMe	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	162 – 164	61
IIIk·HCl	OEt	$(\text{CH}_2)_5$	OMe	$\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4\cdot\text{HCl}$	181 – 183	57
Va·HCl	OEt	2Me	–	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	193 – 195	62
Vb·HCl	OEt	$(\text{CH}_2)_4$	–	$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$	201 – 202	60

ИК-спектры сняты на спектрометре Specord M-80, спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker Avance III HD 400 (400 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.

1-[3, 4-(R¹)₂-Бензил]-3,3-(R²)₂-6,7-(R³)₂-3,4-дигидроизохиолиния хлориды (IIIa-k)·HCl. К смеси 0,03 моль соответствующих нитрила **Ia-c** и 0,03 моль карбинола **IIa** в 150 мл бензола при температуре не выше +5 °С прибавляют последовательно 6 мл ледяной уксусной кислоты и по каплям 10 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при 60 – 70 °С в течение 30 мин, охлаждают, выливают в 150 мл ледяной воды, отделяют бензольный слой. Водную фазу нейтрализуют рас-

твором аммиака, также охлаждая ледяной водой. Выпавшее масло экстрагируют эфиром, сушат NaOH. Отгонкой удаляют 30 – 50 мл эфира для удаления остатков аммиака. При пропускании через раствор сухого HCl выпадает осадок гидрохлорида, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

4-(3,4-Дизтоксибензил)-2,2-(R²)₂-1,2-дигидробензо[f]изохиолиния хлориды (Va,b)·HCl. К смеси 0,03 моль нитрила **Ia** и 0,03 моль соответствующего карбинола **Iva,b** в 100 мл бензола при температуре не выше +10 °С прибавляют по каплям 12 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при 60 – 70 °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 основания, который отфильтровывают, сушат, растворяют в 100 мл этилацетата и пропусканием сухого HCl получают соответствующий гидро-

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений, δ, м.д., J, Гц

Соединение	CH ₃ CH ₂ O, R ¹ и R ³	OCH ₃ , c	2R ²	4(2)-CH ₂ , c	1(4)- CH ₂	Ароматические протоны	NH ⁺ , c
IIIa ·HCl	1,42 (4т, 12Н, 4CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,07 (4к, 4Н, 4CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	–	1,64 (с, 6Н, 2CH ₃)	2,90	4,59	6,67 – 7,88 (м, 5Н)	14,91
IIIb ·HCl	1,23 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 4,02 (2к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,2	3,63 3,98	1,68 (с, 6Н, 2CH ₃)	2,94	4,62	6,69 (с, 1Н-5Н); 7,21 – 7,33 (м, 4Н)	14,92
IIIc ·HCl	1,29 (т, 3Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 1,47 (т, 3Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,01 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,17 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	–	1,81 (с, 6Н, 2CH ₃)	2,92	4,72	6,68 (с, 1Н-5Н); 7,29 – 7,49 (м, 6Н)	14,94
IIId ·HCl	1,22 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 1,43 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,0 (2к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,18 (2к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	–	1,01 (т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂), J 7,2; 1,98 (к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂), J 7,2	2,88	4,66	6,70 (с, 1Н-5Н); 6,91 – 7,33 (м, 4Н)	14,55
IIIe ·HCl	1,23 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 4,05 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 4,17 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,2	3,81 3,87	1,14 (т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂), J 7,2; 2,0 (к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂), J 7,2	3,05	4,69	6,68 (с, 1Н-5Н); 6,77 – 7,29 (м, 4Н)	14,63
IIIf ·HCl	1,17 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 3,95 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 4,14 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,2	–	1,03 (т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂), J 7,2; 2,0 (к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂), J 7,2	2,91	4,71	6,65 (с, 1Н-5Н); 7,22 – 7,56 (м, 6Н)	14,71
IIIg ·HCl	1,35 (т, 3Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 1,42 (т, 3Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,05 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,18 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	3,84 3,87	1,51 – 2,50 (м, 8Н, 4CH ₂)	3,03	4,66	6,69 (с, 1Н-5Н); 6,84 – 7,22 (м, 4Н)	14,92
IIIh ·HCl	1,29 (т, 3Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 1,50 (т, 3Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,07 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,18 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	–	1,64 – 2,53 (м, 8Н, 4CH ₂)	2,96	4,77	6,71 (с, 1Н-5Н); 7,29 – 7,54 (м, 6Н)	14,99
IIIi ·HCl	1,38 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,4; 4,01 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,4; 4,15 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,4	3,83 3,86	1,68 (с, 6Н, 2CH ₃)	2,94	4,64	6,72 (с, 1Н-5Н); 6,80 – 7,22 (м, 4Н)	14,74
IIIj ·HCl	1,43 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,08 (2к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	3,86 3,88	1,77 – 2,47 (м, 8Н, 4CH ₂)	2,99	4,69	6,82 – 7,31 (м, 5Н)	14,53
IIIk ·HCl	1,43 (2т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3; 4,02 (2к, 4Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,3	3,82 3,89	1,58 – 2,33 (м, 4Н, 3-C-2CH ₂); 1,64 – 1,80 (м, 6Н, 3CH ₂ -C)	3,14	4,73	6,83 – 7,32 (м, 5Н)	14,55
Va ·HCl	1,44 (т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,4; 4,0 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,4; 4,02 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,4	–	1,83 (с, 6Н, 2CH ₃)	3,48	4,83	6,80 – 8,11 (м, 9Н)	14,54
Vb ·HCl	1,37 (т, 6Н, 2CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 4,05 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,2; 4,15 (к, 2Н, CH ₃ CH ₂ O), J 7,2	–	1,86 – 2,60 (м, 8Н, 4CH ₂)	3,50	4,82	6,85 – 8,29 (м, 9Н)	14,57

хлорид, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Экспериментальная фармакологическая часть

Опыты проводились на беспородных белых мышах обоего пола массой 18 – 24 г, полученных из питомника “Андреевка” Московской области. Животные содержались в типовом виварии с естественным 12-часовым светотеневым циклом, при температуре воздуха 20 ± 2 °С. Питание осуществлялось в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. У животных имелся неограниченный доступ к воде с помощью специальных поилок для грызунов. Предварительно производился санитарно-химический и бактериологический анализ воды. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г. “Практика надлежащей лабораторной практики”.

Анальгетическую активность изучали на модели “Горячая пластинка” [15, 16]. В качестве препарата сравнения был взят порошок таблеток метамизола натрия производства компании “Медисорб” (Россия), соответствующий требованиям фармакопеи. Для корректного сравнения с ранее полученными данными [1 – 9] следовало бы выбрать дозу исследуемых соединений, равную 50 мг/кг. Однако опыты показали, что в этой дозе вещества обладают выраженным раздражающим действием с проявлением интоксикации. Вероятно, это связано с их хорошей растворимостью в воде и соответственно быстрым поступлением в кровь. В связи с этим доза была уменьшена вдвое (25 мг/кг). Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно за 30 мин до тестирования в виде взвеси в 1 % растворе крахмала. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг, которая была взята в предшествующих работах [1 – 9]. В

контрольные и опытные группы включено по 8 мышей.

Животных помещали на разогретую до 54 °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 аналгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества. Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным считали отличие при $p < 0,05$ [17].

Данные исследований аналгетической (антиноцицептивной) активности (табл. 3) показывают, что все соединения, за исключением **IIIc**-HCl, **IIIj**-HCl и **Vb**-HCl, в дозе 25 мг/кг вызывают статистически значимое увеличение времени оборонительного рефлекса по сравнению с контролем. Увеличение латентного периода болевой реакции соединений **IIIд**-HCl, **IIIе**-HCl, **IIIh**-HCl и **Va**-HCl достоверно превосходит эффект метамизола натрия, вводимого в дозе 50 мг/кг. Остальные соединения по активности сопоставимы с препаратом сравнения. Следует отметить, что при введении соединений в некоторых экспериментальных группах отмечены угнетение двигательной активности, признаки раздражающего действия, что проявлялось в сокращении абдоминальных мышц животных после внутрибрюшинного введения соединений.

Соединения **IIIд**-HCl, **IIIе**-HCl, **IIIh**-HCl и **Va**-HCl были испытаны на модели “Укусных корчей” [16]. Укусную кислоту вводили в виде 0,75 % раствора внутрибрюшинно в объеме 0,2 мл, подсчет “корчей” производили в течение 15 мин. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг за 30 мин до введения укусной кислоты. Эффект оценивали по уменьшению количества “корчей” по сравне-

Таблица 3

Анальгетическая активность синтезированных соединений по тесту “Горячая пластинка”

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	<i>P</i> по сравнению с контролем	<i>P</i> по сравнению с эталоном	Примечание
IIIa -HCl	18,03 ± 1,92	<0,05	>0,05	Признаки интоксикации
IIIb -HCl	15,76 ± 0,58	<0,05	>0,05	
IIIc -HCl	15,33 ± 1,39	>0,05	>0,05	
IIIд -HCl	23,86 ± 3,79	<0,05	<0,05	Признаки интоксикации
IIIе -HCl	24,30 ± 0,89	<0,05	<0,05	Раздражающее действие
IIIf -HCl	15,35 ± 0,59	<0,05	>0,05	
IIIg -HCl	18,57 ± 2,66	<0,05	>0,05	
IIIh -HCl	21,96 ± 1,47	<0,05	<0,05	
IIIi -HCl	16,26 ± 2,58	<0,05	>0,05	
IIIj -HCl	15,08 ± 2,53	>0,05	>0,05	Раздражающее действие
IIIk -HCl	15,84 ± 1,38	<0,05	>0,05	
Va -HCl	22,25 ± 2,13	<0,05	<0,05	
Vb -HCl	12,17 ± 0,75	>0,05	<0,05	
Метамизол натрия	16,60 ± 1,00	<0,05	–	
Контроль	11,38 ± 0,93	–	–	

Анальгетическая активность синтезированных соединений по тесту “Укусных корчей”

Соединение	Количество корчей	Уменьшения корчей по сравнению с контролем, %	P по сравнению с контролем	P по сравнению с метамизолом натрия	Примечание
III_d ·HCl	24,50 ± 3,73	19,93	>0,05	<0,05	Раздражающее действие
III_e ·HCl	8,87 ± 1,70	71,01	<0,05	<0,05	Раздражающее действие, угнетение двигательной активности
III_h ·HCl	19,16 ± 1,77	37,38	<0,05	<0,05	Раздражающее действие
Va ·HCl	10,69 ± 2,17	65,06	<0,05	<0,05	Раздражающее действие
Метамизол натрия	43,66 ± 4,49	-0,43	<0,05	-	
Контроль	30,6 ± 2,2	-	-	-	

нию с контрольными животными. В качестве эталона сравнения использован метамизол натрия в дозе 25 мг/кг. В контрольную и опытную группы было включено по 10 мышей.

Исследования показали, что все 4 соединения в дозе 25 мг/кг, за исключением вещества **III_d**·HCl, обладают анальгетической активностью по методике “Укусных корчей” (табл. 4). Препарат сравнения метамизол натрия в дозе 25 мг/кг на данной модели неактивен [18]. Все 4 вещества превосходят по анальгетической активности метамизол натрия. Наиболее активно соединение **III_e**·HCl, содержащее в бензильном фрагменте метоксигруппы, этильные группы в положении 3 и этоксигруппы в изохинолиновом цикле. При введении этого вещества количество корчей составляет $8,87 \pm 1,70$, в то время как в контроле эта величина составляет $30,6 \pm 2,2$, таким образом, процент уменьшения корчей по сравнению с контролем составляет 71,01 %. Также высокую активность проявил бензо[*f*]изохинолин **Va**·HCl, под влиянием которого корчи уменьшаются на 65,06 %.

У всех четырех веществ обнаружено раздражающее действие, что проявлялось в сокращении мышц передней брюшной стенки в течение 15 – 20 мин после внутривентрального введения. Кроме того, после введения соединения **III_e**·HCl наблюдалось угнетение двигательной активности, что может являться проявлением токсического действия.

Анализ связи действия со строением показывает, что анальгетический эффект не связан с варьированием радикалов R¹, но характерен для структур, имеющих этоксигруппы в изохинолиновом цикле (соединения **III_d**·HCl, **III_e**·HCl, **III_h**·HCl). Эффект возрастает при замене метильных групп в положении 3 изохинолина (радикал R²) на этильные.

Сравнение данных анальгетической активности испытанных соединений с ранее полученными результатами исследований [1 – 9] показывает, что бензо[*f*]аннелирование приводит к усилению антиноцицептивного действия. В качестве фармакологической мишени анальгетического (антиноцицептивного) действия следует предположить нервные окончания, так как наблюдаемый эффект носит выраженный периферический характер.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что в ряду 3,3-диалкилзамещенных аналогов дротаверина анальгетический эффект наиболее вероятен для соединений, содержащих в положениях 6, 7 изохинолинового цикла этоксигруппы.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Г. Михайловский, Е. В. Вихарева, Н. Г. Исмаилова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(10), 19 – 21 (2007); *Pharm. Chem. J.*, **41**(10), 529 – 531 (2007).
2. 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).
3. 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).
4. 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).
5. Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев, А. А. Горбунов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(8), 23 – 25 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(8), 419 – 421 (2013).
6. 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).
7. О. В. Сурикова, А. С. Юсов, Р. Р. Махмудов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **51**(1), 20 – 22 (2017); *Pharm. Chem. J.*, **51**(1), 22 – 25 (2017).
8. 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).
9. А. С. Юсов, С. В. Чашина, А. Г. Михайловский и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(1), 36 – 40 (2019); *Pharm. Chem. J.*, **53**(1), 35 – 39 (2019).
10. В. Г. Карцев (ред.), *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Природные изохинолины: химия и биологическая активность*. Ч. 8, ICSPF, Москва (2011).
11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2017).
12. Е. А. Толмачев (ред.), *Справочник Видаль*, Видаль Рус, Москва (2018).
13. А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **51**(7), 25 – 27 (2017); *Pharm. Chem. J.*, **51**(7), 546 – 549 (2017).
14. А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **53**(11), 17 – 20 (2019); *Pharm. Chem. J.*, **53**(11), 1005 – 1008 (2019).
15. N. B. Eddy and D. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).

16. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2012).
17. Л. М. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).
18. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман, *Лекарственная терапия воспалительного процес-*

са: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов, Медицина, Москва (1988).

Поступила 14.09.20

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 3,3-DIALKYL-SUBSTITUTED DROTAVERINE ANALOGS

A. G. Mikhailovskii¹, E. S. Pogorelova¹, S. V. Chashchina¹, and N. N. Pershina¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

* e-mail: neorghim@pfa.ru

The Ritter reaction of 3,4-(R¹)₂-benzylcyanides with 1,1-(R²)₂-2-(3,4-(R³)₂-phenyl)ethanols was used to synthesize a series of 1-[3,4-(R¹)₂-benzyl]-3,3-(R²)₂-6,7-(R³)₂-3,4-dihydroisoquinolines (R¹ = H, MeO, EtO; R² = Alk; R³ = MeO, EtO). The obtained isoquinolines can be considered as 3,3-dialkyl-substituted analogs of drotaverine. Similarly, a series of benzo[f]isoquinolines were prepared. Hydrochlorides of all isoquinolines were tested for analgesic activity. Results showed that 10 of 13 compounds were active in the hot plate test, and 4 of these exhibited analgesic effect in acetic acid induced writhing test. The most active compound was a substituted isoquinoline with R¹ = MeO, R² = Et, and R³ = EtO, which inhibited acetic acid induced cramps by 71.01%. Analysis of structure – activity relationship showed that the analgesic effect was not related with variation of radical R¹, but was typical of structures with ethoxy groups in the isoquinoline cycle. The effect increased upon the substitution of ethyl for methyl groups (radical R²) in position 3 of isoquinoline.

Keywords: Ritter reaction; 3,4-(R¹)₂-benzylcyanides; 1,1-(R²)₂-2-(3,4-(R³)₂-phenyl)ethanols; 1-[3,4-(R¹)₂-benzyl]-3,3-(R²)₂-6,7-(R³)₂-3,4-dihydroisoquinolines; drotaverine; 3,3-dialkyl-substituted analogs; benzo[f]isoquinolines, hot plate test; acetic acid induced writhing test; inhibition of cramps.