

Д. А. Перетягин, А. Г. Михайловский*, И. П. Рудакова, А. В. Старкова

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ АМИДОВ 2-(3,3-ДИМЕТИЛ-6,7-ДИЭТОКСИ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИН-1-ИЛ)-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ БЕНЗО[*f*]-АНАЛОГОВ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2.
* e-mail: neorghim@pfa.ru

Реакцией Риттера 1-(3,4-диэтоксифенил)-2-метил-пропанола-2 с 2-алкил-цианоацетамидами (алкилы: Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *n*-Am, *i*-Am) синтезированы амиды 2-(3,3-диметил-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-карбоновых кислот. Аналогично реакцией 1-(2-нафтил)-2-метил-пропанола-2 с теми же нитрилами получены амиды 2-(2,2-диметил-1,2-дигидро-бензо[*f*]изохинолин-1-ил)-карбоновых кислот. Гидрохлориды полученных соединений испытаны на антиаритмическую активность, при этом активность не обнаружена. В отношении свёртываемости крови 9 веществ оказались гемостатиками и одно — антикоагулянтом. Наиболее активны 3 вещества ряда бензо[*f*]изохинолина, повышающие свёртываемость крови на 31,7, 29,1 и 28,9 %. По антигельминтной активности все 10 веществ проявляют действие, превышающее активность пирантела. Два амида по уровню активности превосходят левамизол, уменьшая продолжительность жизни червей на 11,4 и 11,6 мин (левамизол — 20,2 мин). По ларвицидному действию 9 веществ превышают имидаклоприд, 2 из них уменьшают продолжительность жизни личинок до 10,2 и 13,8 мин, что превышает эффект диазинона (17 мин).

Ключевые слова: амиды 2-(3,3-диметил-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-карбоновых кислот; амиды 2-(2,2-диметил-1,2-дигидро-бензо[*f*]изохинолин-1-ил)-карбоновых кислот; гидрохлориды; хлоридкальциевая модель аритмии; влияние на свёртываемость крови; антигельминтная активность; ларвицидная активность.

Ранее были изучены производные изохинолина, проявляющие различные виды действия на сердечно-сосудистую систему и гемостаз. Среди них есть вещества, проявляющие антиаритмическую активность [1 – 8], антиагрегантное действие в отношении тромбоцитов [3, 5], гемостатическое действие [7, 8] и антикоагулянтный эффект [9]. В работах [3 – 9] объектами исследования являлись 3,3-диалкил- и 3-алкил-3,4-дигидроизохинолины, полученные по реакции Риттера.

В последней работе [10] изучена биологическая активность гидрохлоридов амидов ряда 2-(3,3-диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-карбоновых кислот. Известно, что замена метокси-групп изохинолинового цикла (папаверин) на этокси-группу (дротаверин) усиливает спазмолитическое действие. Аналогичных эффектов можно ожидать и при замене метокси-групп на этокси-группы в 3,3-диалкил-изохинолинах. Целью данной работы является целенаправленный синтез амидов ряда 2-(3,3-диметил-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-карбоновых кислот, что даст возможность сопоставить их активность с действием аналогичных метокси-производных.

На вид активности и силу эффекта может влиять бензо[*f*]-аннелирование изохинолинового цикла. Поэтому целесообразно исследовать для сравнения биологическую активность производных соответствующих аннелированных соединений.

Полученные вещества предполагается испытать на 4 вида активности: антиаритмическую, гемостатическую, антигельминтную и инсектицидную (ларвицидную). Это даст возможность сопоставить результаты

исследований по этим видам активности с ранее полученными данными [7 – 10].

Синтез целевых амидов осуществлен известным методом по реакции карбинола **1** с нитрилами **2a-f** в среде толуол/серная кислота/ледяная уксусная кислота [3 – 10] при температуре 60 – 70 °С. По реакции карбинола **4** с нитрилами **2a,d,e,f** получены соответствующие конденсированные изохинолины **5a-d**. В последнем случае ледяная уксусная кислота в смесь не добавляется.

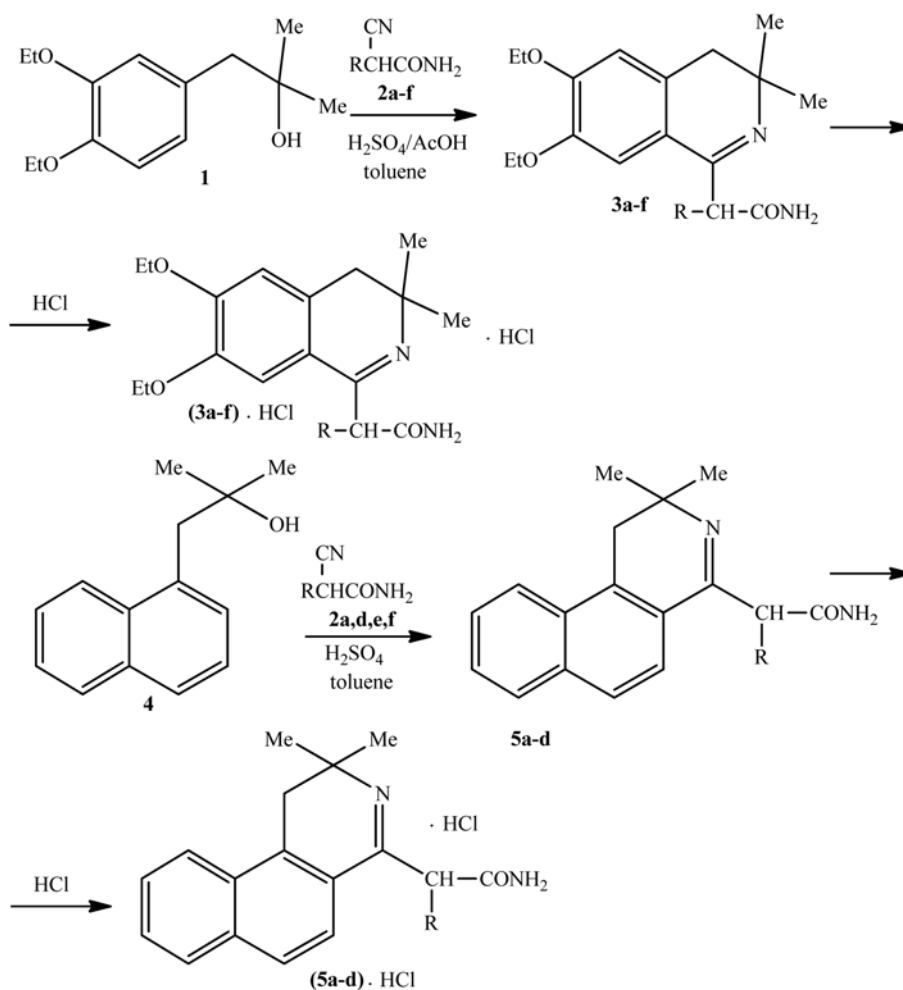
Для биологических испытаний использованы гидрохлориды соединений (**3a-f**) · HCl и (**5a-d**) · HCl, полученные пропусканием сухого HCl через раствор соответствующего основания, растворённого в этилацетате.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры регистрировали на спектрометре Specord M-80, ПМР-спектры записаны на приборе Bruker Avance III HD 400 (400 МГц) в растворе CDCl₃, 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.

Гидрохлориды 2-R-2-(3,3-диметил-6,7-диэтокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-ацетамидов (3a-f) · HCl (общая методика). К смеси 7,14 г (0,03 моль)



карбинола **1** и 0,03 моль нитрила **2a-f** в 150 мл толуола при температуре не выше +5 °С прибавляют по каплям последовательно 6 мл ледяной уксусной кислоты и 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 органический слой. Водную фазу нейтрализуют раствором аммиака, также охлаждая ледяной водой. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывая водой, сушат, растворяют в 150 мл этилацетата. При пропускании через полученный раствор сухого HCl выпадает осадок гидрохлорида, который отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают.

Гидрохлориды 2-R-2-(2,2-диметил-1,2-дигидробензо[*f*]изохинолин-1-ил)-ацетамидов (5a-d) · HCl (общая методика). К смеси 6,0 г (0,03 моль) карбинола **4** и 0,03 моль нитрила **2a,d,e,f** в 150 мл толуола при температуре не выше +5 °С прибавляют 12 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при 60 – 70 °С в течение 1 ч, охлаждают, выливают в 150 мл ледяной воды, отделяют органический слой. Далее обрабатывают аналогично методике получения соединений (**3a-f**) · HCl.

Экспериментальная фармакологическая часть

Обоснование выбора препаратов сравнения, их производители и лекарственные формы представлены в предыдущих работах [9, 10]. 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. Их питание осуществляли в соответствии с нормами кормов для экспериментальных животных. У животных был 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. “Правила надлежащей лабораторной практики”.

Острую токсичность соединений определяли при внутривенном способе введения. Антиаритмическую активность исследовали на модели аритмии, вызванной внутривенным введением 3 % раствора хлорида кальция, в дозе 280 мг/кг [11].

Исследуемые вещества вводили за 2 мин до воспроизведения аритмии, их активность оценивали по спо-

Характеристики и выходы соединений (3a-f) · HCl и (6a-d) · HCl

Соединение	Исходный нитрил	R	Брутто-формула	T _{пл} , °C	Выход, %
3a · HCl	2a	Et	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ · HCl	201 – 203	56
3b · HCl	2b	<i>n</i> -Pr	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ · HCl	193 – 194	63
3c · HCl	2c	<i>i</i> -Pr	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃ · HCl	203 – 205	70
3d · HCl	2d	<i>n</i> -Bu	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₃ · HCl	142 – 144	58
3e · HCl	2e	<i>n</i> -Am	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₄ · HCl	183 – 185	59
3f · HCl	2f	<i>i</i> -Am	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₃ · HCl	183 – 185	62
5a · HCl	2a	Et	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O · HCl	121 – 123	64
5b · HCl	2d	<i>n</i> -Bu	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O · HCl	192 – 194	59
5c · HCl	2e	<i>n</i> -Am	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · HCl	195 – 197	68
5d · HCl	2f	<i>i</i> -Am	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · HCl	205 – 207	66

способности предупреждать смертельные нарушения сердечного ритма.

Среднесмертельную и эффективную антиаритмическую дозу определяли экспресс-методом [12]. Для определения каждой дозы использовали группу из 8 животных.

Исследования влияния соединений на время свертывания крови проведены с помощью коагулометра “АПГ-02-П”. Использовали цитратную (3,8 %) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2 % раствора исследуемого соединения. Все соединения исследовали в одинаковой концентрации. Для контроля добавляли 50 мкл изотонического раствора. В качестве препарата сравнения использовали 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0,2 %. Пробы инкубировали 60 с, добавляли 50 мкл 1 % раствора хлорида кальция и проводили измерения.

Исследование антигельминтной активности проводили на дождевых червях по методике М. П. Николае-

ва [13, 14]. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5 % раствора исследуемого соединения и погружали 5 особей дождевых червей, отобранных в соответствии с их длиной 5 – 8 см и диаметром 3 – 5 мм. Время наступления смерти каждой особи фиксировали по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. В воде очищенной черви могут жить около суток (контроль). В качестве препаратов сравнения выбраны пирантел и левамизол [15].

Ларвицидную активность изучали сходно с антигельминтной. В чашку Петри помещали 5 мл 0,1 % водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 личинок комаров Chironomidae (мотыль). Время наступления смерти каждой особи фиксировали по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. В качестве препаратов сравнения взяты пиримифос, диазинон и имидаклоприд [16, 17].

Результаты опытов статистически обработаны с использованием коэффициента Стьюдента, достоверным

Таблица 2

Данные ПМР-спектров соединений (3a-f) · HCl и (6a-d) · HCl, δ, м.д.

Соединение	2me, 2c	R	R-CH	4-CH ₂ , дд, J, Гц	2C ₂ H ₅ OCH ₃ , т CH ₂ , к	NH ₂ амида, 2c	Ароматические протоны	NH ⁺ , c
3a · HCl	1,47 1,61	1,0 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 2,01 (м, 2H, CH ₃ CH ₂)	5,10 т	2,95, J = 15 3,05, J = 15	1,44 4,12	5,74 9,01	6,70 (с, 1H-5) 8,10 (с, 1H-8)	14,75
3b · HCl	1,51 1,62	1,0 (т, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₂), 1,18 – 2,0 (м, 4H, CH ₃ (CH ₂) ₂)	5,0 т	2,84, J = 14 3,01, J = 14	1,45 4,21	5,54 9,00	6,74 (с, 1H-5) 8,17 (с, 1H-8)	13,63
3c · HCl	1,43 1,55	1,05 (д, 6H, (CH ₃) ₂ CH), 1,83 (м, 1H, (CH ₃) ₂ CH)	4,52 д	2,85, J = 15 3,0, J = 15	1,43 4,22	5,76 9,03	6,74 (с, 1H-5) 8,12 (с, 1H-8)	13,67
3d · HCl	1,46 1,59	1,03 (т, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₃), 1,23 – 2,25 (м, 6H, CH ₃ (CH ₂) ₃)	4,51 т	2,93, J = 15 3,02, J = 15	1,42 4,18	5,53 9,65	6,99 (с, 1H-5) 8,26 (с, 1H-8)	13,84
3e · HCl	1,42 1,60	0,98 (т, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₄), 1,26 – 2,27 (м, 8H, 4CH ₂)	4,50 т	3,0, J = 14 3,04, J = 14	1,44 4,20	5,61 9,70	7,11 (с, 1H-5) 8,14 (с, 1H-8)	12,50
3f · HCl	1,40 1,62	0,88 (д, 6H, (CH ₃) ₂ CH), 1,82 (м, 1H, (CH ₃) ₂ CH), 1,31 – 2,44 (м, 4H, (CH ₂) ₂)	4,32 т	2,92, J = 15 3,02, J = 15	1,43 4,20	5,62 9,76	6,99 (с, 1H-5) 7,33 (с, 1H-8)	12,61
5a · HCl	1,35 1,43	0,85 (т, 3H, CH ₃ CH ₂), 1,98 (м, 2H, CH ₃ CH ₂)	4,84 т	3,38, J = 13 3,52, J = 13	-	5,60 8,78	7,12 – 8,49 (м, 6H)	14,50
5b · HCl	1,35 1,65	0,89 (т, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₃), 1,28 – 2,25 (м, 6H, CH ₃ (CH ₂) ₃)	4,97 т	3,31, J = 14 3,53, J = 14	-	5,59 8,75	7,19 – 8,54 (м, 6H)	14,65
5c · HCl	1,45 1,75	0,89 (т, 3H, CH ₃ (CH ₂) ₄), 1,25 – 2,25 (м, 8H, 4CH ₂)	4,96 т	3,44, J = 14 3,55, J = 14	-	5,68 8,87	7,20 – 8,80 (м, 6H)	14,72
5d · HCl	1,50 1,70	0,85 (д, 6H, (CH ₃) ₂ CH), 1,80 (м, 1H, (CH ₃) ₂ CH), 1,25 – 2,05 (м, 4H, (CH ₂) ₂)	5,05 т	3,28, J = 14 3,43, J = 14	-	5,56 8,87	7,15 – 8,77 (м, 6H)	14,36

считали отличие при $p < 0,05$. Количество опытов составило 6 при определении антигельминтной активности и 10 при исследовании инсектицидной. При отсутствии антигельминтного или ларвицидного эффекта в течение 200 мин вещество рассматривалось в качестве мало перспективного для дальнейшего наблюдения.

Результаты и их обсуждение

Полученные гидрохлориды (**3a-f**) · HCl и (**5a-f**) · HCl представляют собой бесцветные кристаллические вещества. Амиды (**3a-f**) · HCl растворимы в воде, (**5a-d**) · HCl трудно растворимы. Характеристики и выходы полученных веществ представлены в табл. 1. Кристаллические основания образуются при обработке гидрохлоридов раствором аммиака.

Структура полученных соединений доказана данными ПМР-спектров (табл. 2). Спектры гидрохлоридов (**3d,e,f**) · HCl сняты в растворе DMSO- d_6 , остальных веществ — в CDCl₃. Общими для всех спектров являются сигналы α -СН-протона ацетамидного фрагмента (4,32 – 5,10 м.д.), которые проявляются в виде триплета, за исключением соли **3c** · HCl, в спектре которой наблюдается дублет за счет соседней группы СН. Во всех спектрах имеет место диастереотопное расщепление протонов группы 4-СН₂ [8, 10], наблюдается дублет дублетов в областях 2,84 – 3,44 и 3,0 – 3,55 м.д. Следует отметить небольшой сдвиг в слабое поле (примерно на 0,5 м.д.) сигналов протонов

группы 4-СН₂, что отражает акцепторное влияние аннелированного бензола. Протоны метильных групп в положении 3 проявляются также в виде двух синглетов. Группа NH₂ дает два синглета в областях 5,53 – 5,76 и 8,75 – 9,76 м.д. [10]. ПМР-спектры содержат также сигналы углеводородных радикалов R, этокси-групп, ароматических протонов и группы NH⁺.

Полезную информацию содержит спектр основания, которое образуется при обработке соответствующего гидрохлорида раствором аммиака. При этом химсдвиг сигнала α -СН-протона уменьшается примерно на 1,5 м.д. и исчезает синглет протона NH⁺.

ИК-спектры полученных соединений оказались более информативны для оснований, чем для гидрохлоридов. Основания были выделены, как описано выше. Спектры оснований соединений **3a-f** и **5a-d**, снятые в таблетке KBr, содержат полосы валентных колебаний первичной амидной группы в области 1720 – 1710 см⁻¹ (амид-1), 1640 – 1620 см⁻¹ (амид-2) и азометиновой группы (1635 см⁻¹).

На антиаритмическую активность были исследованы 5 соединений из 10, остальные оказались в требуемой концентрации нерастворимы. Исследования показали (табл. 3), что из 5 амидов 4 вещества более токсичны, чем новокаинамид, их ЛД₅₀ находится в пределах 32,5 – 70,8 мг/кг. Соединение **3e** · HCl по сравнению с новокаинамидом менее токсично (ЛД₅₀ = 129,0 мг/кг). Оказалось, что ни одно из веществ не обладает антиаритмическим действием.

Таблица 3

Антиаритмическая и коагулянтная активность соединений (**3a-f**) · HCl и (**5a-d**) · HCl

Соединение	Антиаритмическая активность			Коагулянтная активность*			
	ЛД ₅₀ , мг/кг	полуэффективная доза (ЭД ₅₀), мк/кг	АИ	время свертывания, с, контроль	время свертывания, с, опыт	% изменения свертываемости	P контроль/этамзилат
3a · HCl	32,5 (28,0 – 38,0)	–	–	114,7 ± 3,02	96,2 ± 4,20	+16,1	<0,01 >0,05
3b · HCl	70,8 (62,0 – 80,0)	–	–	131,1 ± 2,37	101,6 ± 3,04	+ 22,5	<0,001 >0,05
3c · HCl	65,0 (56,0 – 75,0)	–	–	124,1 ± 3,39	91,1 ± 4,12	+ 26,6	<0,001 <0,05
3d · HCl	70,8 (59,0 – 84,0)	–	–	123,3 ± 3,56	104,7 ± 3,56	+ 15,1	<0,01 >0,05
3e · HCl	129,0 (110,0 – 150,0)	–	–	126,8 ± 3,01	99,0 ± 4,16	+ 21,9	<0,001 >0,05
5a · HCl	нерастворим	–	–	119,0 ± 3,11	99,5 ± 3,74	+ 16,4	<0,01 >0,05
5b · HCl	нерастворим	–	–	124,7 ± 1,53	85,2 ± 1,55	+ 31,7	<0,001 <0,01
5c · HCl	нерастворим	–	–	126,2 ± 4,10	89,7 ± 3,74	+ 28,9	<0,001 <0,05
5d · HCl	нерастворим	–	–	117,5 ± 4,66	83,3 ± 4,03	+ 29,1	<0,01 <0,05
Препараты сравнения							
Новокаинамид	110,0 (100,0 – 121,0)	52,0 (40,0 – 67,5)	2,1	–	–	–	–
Этамзилат	–	–	–	144,1 ± 7,83	121,0 ± 7,20	+ 16,0	<0,05
3f · HCl	35,5 (24,0 – 32,0)	–	–	115,8 ± 1,87	141,6 ± 5,82	– 22,3	<0,01
Гепарин	–	–	–	145,7 ± 9,64	618,3 ± 55,88	– 324,4	<0,001

* Количество опытов равно 10.

Таблица 4
Антигельминтная и ларвицидная активность соединений
(3a-f) · HCl и (5a-d) · HCl

Соединение	Антигельминтная активность: продолжительность жизни червей, мин	Ларвицидная активность: продолжительность жизни личинок, мин
3a · HCl	19,6 ± 1,54	10,2 ± 2,37
3b · HCl	15,2 ± 1,98	18,4 ± 0,68
3c · HCl	16,4 ± 1,57	33,0 ± 1,04
3d · HCl	18,2 ± 2,13	36,6 ± 6,99
3e · HCl	57,0 ± 9,27	65,6 ± 5,45
3f · HCl	11,4 ± 2,16	16,8 ± 0,92
5a · HCl	11,6 ± 1,29	23,6 ± 2,25
5b · HCl	27,0 ± 1,52	13,8 ± 1,46
5c · HCl	66,6 ± 5,04	53,0 ± 7,67
5d · HCl	53,0 ± 10,16	37,8 ± 7,42
Пирантел	215,0 ± 0,37	–
Левамизол	20,2 ± 2,08	–
Пиримифос	–	24,5 ± 1,69
Диазинон	–	17,0 ± 1,87
Имидаклоприд	–	43,5 ± 3,39

Исследования влияния на гемостаз (табл. 3) оказались возможными для всех соединений, так как все они водорастворимы в необходимой концентрации. Анализ данных таблицы подтверждает тот факт, что 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолины — преимущественно гемостатики [7, 8].

Из представленных данных видно, что 9 из 10 соединений проявляют гемостатическое действие, 6 из них по уровню активности (22,5 – 31,7 %) превосходят этамзилат, для которого эта величина составляет всего 16,0%. Наиболее активны амиды (**5b,c,d**) · HCl, повышающие свёртываемость крови соответственно на 31,7, 28,9 и 29,1 %. Соединение **3f** · HCl обладает антикоагулянтным действием, понижая свёртываемость крови на 22,3 %.

Как видно из данных табл. 4, все 10 веществ проявляют антигельминтное действие превышая активность пирантела. Амиды **3b,c,f** · HCl и **5a** · HCl по уровню активности превосходят левамизол. Под действием этих веществ продолжительность жизни червей составляет 11,4 – 16,4 мин, в то время как для левамизола этот показатель равен 20,2 мин.

Также из данных табл. 4 видно, что все соединения проявляют инсектицидную (ларвицидную) активность, имея по данному виду активности показатель 10,2 – 65,6 мин. Из них 9 веществ превосходят имидаклоприд (43,5 мин). Наиболее активны вещества **3a** · HCl и **5b** · HCl, имеющие показатели 10,2 и 13,8 мин, т.е. по силе эффекта превышают наиболее активный препарат сравнения диазинон (17,0 мин).

Анализ связи “структура — активность” в сравнении с ранее полученными данными показывает, что замена атома водорода или метокси-групп в положениях

6, 7 на этокси-группы приводит к исчезновению антиаритмической активности. Бензо[f]-аннелирование усиливает гемостатическое действие. Наличие этокси-групп в положениях 6, 7 способствует проявлению антигельминтной и ларвицидной активности, однако конкретной зависимости от величины углеводородного радикала не наблюдается.

Таким образом, поиск антиаритмиков в ряду 6,7-диэтоксиизохинолинов не имеет большого смысла. Синтез новых соединений для скрининга на гемостатическую, антигельминтную и ларвицидную активности целесообразно планировать с учётом объёма углеводородного радикала при α-атоме ацетамидного фрагмента, а также бензо[f]-аннелирования.

Возможные мишени действия исследованных веществ обсуждены в работе [10].

Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра “Рациональное недропользование”, 2022 год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, С. В. Аветисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(12), 5 – 7 (2000); *Pharm. Chem. J.*, **34**(12), 632 – 634 (2000).
2. С. В. Аветисян, Э. А. Маркарян, Ж. С. Арустамян, Р. Э. Маркарян, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(7), 16 – 17 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **40**(7), 360 – 362 (2006).
3. Р. З. Даутова, В. С. Шкляев, Б. Я. Сыропятов, А. Г. Михайловский, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 172 – 176 (1989); *Pharm. Chem. J.*, **23**(2), 133 – 136 (1989).
4. V. G. Kartsev, G. A. Tolstikov (eds.), *Nitrogen-containing Heterocycles and Alkaloids*, Iridium-Press, Moscow (2001).
5. Б. Я. Сыропятов, А. А. Горбунов, В. С. Шкляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(11), 13 – 14 (1996); *Pharm. Chem. J.*, **30**(11), 675 – 677 (1996).
6. А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова, Д. А. Перетягин, *Хим.-фарм. журн.*, **51**(7), 25 – 27 (2017); *Pharm. Chem. J.*, **51**(7), 546 – 549 (2017).
7. А. Г. Михайловский, Е. С. Лихтенштейн, И. П. Рудакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **55**(7), 8 – 13 (2021); *Pharm. Chem. J.*, **55**(7), 638 – 643 (2021).
8. Д. А. Перетягин, А. Г. Михайловский, И. П. Рудакова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **55**(12), 33 – 37 (2021); *Pharm. Chem. J.*, **55**(12), 1299 – 1303 (2022).
9. В. А. Глушков, К. А. Арапов, О. В. Минова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(7), 18 – 20 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **40**(7), 363 – 366 (2006).
10. Д. А. Перетягин, А. Г. Михайловский, И. П. Рудакова, А. В. Старкова *Хим.-фарм. журн.*, **56**(6), 23 – 28 (2022).
11. В. В. Горбунова, Н. П. Горбунов, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 48 – 50 (1983).
12. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 497 – 502 (1978).
13. М. П. Николаев, *Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии*, МЕДГИЗ, Москва (1941).
14. S. Dutta, *Acta Pharmaceutica*, **60**(2), 229 – 235 (2010).
15. И. А. Архипов, *Антигельминтики: фармакология и применение*, Медицина, Москва (2009).
16. М. М. Ганиев, В. Д. Недорезков, *Химические средства защиты растений*, Лань, Санкт-Петербург (2013).
17. О. Ю. Еремина, Ю. В. Лопатина, *Дезинфекц. дело*, № 2, 46 – 50 (2004).

Поступила 12.05.22

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES OF 2-(3,3-DIMETHYL-6,7-DIETHOXY-3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-1-YL)CARBOXYLIC ACIDS AND THEIR BENZO[*f*] ANALOGS

D. A. Peretyagin, A. G. Mikhailovskii^{1,*}, I. P. Rudakova¹, and A. V. Starkova¹

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

* e-mail: neorghim@pfa.ru

The Ritter reaction of 1-(3,4-diethoxyphenyl)-2-methyl-propanol-2 with 2-alkyl-cyanoacetamides (alkyl: Et, *n*-Pr, *n*-Bu, *n*-Am, *i*-Am) was used to synthesize amides of 2-(3,3-dimethyl-6,7-diethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl)-carboxylic acids. Similarly, the reaction of 1-(2-naphtyl)-2-methyl-propan-2-ol with the same nitriles was used to obtain amides of 2-(2,2-dimethyl-1,2-dihydro-benzo[*f*]isoquinolin-1-yl)carboxylic acids. Hydrochlorides of the synthesized compounds were tested for anti-arrhythmic activity, and this activity was not observed. In respect of the effect of blood clotting, 9 compounds proved to be hemostatics and one compound was anticoagulant. The most active blood clotting effect was produced by three compounds of the benzo[*f*]isoquinoline series which increased blood coagulation by 31.7, 29.1 and 28.9%. As for anthelmintic activity, all 10 compounds showed the effect exceeding that of pyrantel. In respect of this activity, two amides exceeded levamisole in reducing the lifespan of worms by 11.4 and 11.6 min (versus 20.2 min for levamisole). By larvicidal action, 9 compounds exceeded imidaclopride and 2 of them reduced the larva life span to 10.2 and 13.8 min, thus exceeding the effect of diazinon (17.0 min).

Keywords: 2-(3,3-dimethyl-6,7-diethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl)carboxylic acid amides; 2-(2,2-dimethyl-1,2-dihydro-benzo[*f*]isoquinolin-1-yl)carboxylic acids amides; hydrochlorides; calcium chloride model of arrhythmia; influence on the blood clotting; anthelmintic activity; larvicidal activity.