

Э. Лукевиц, С. Германе, И. Сегал, А. Заблוצкая

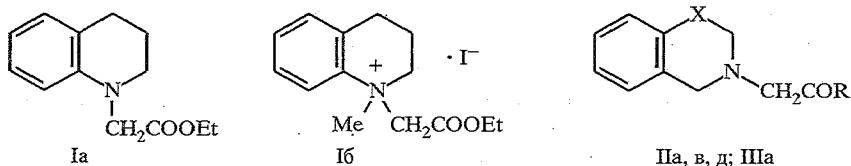
# СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

## 4\*. ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТ В РЯДУ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА, -ИЗОХИНОЛИНА И -СИЛАИЗОХИНОЛИНА

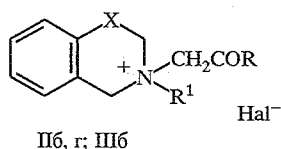
Синтезирован ряд производных 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил, -изохинолил и -силаизохинолил)]уксусной кислоты, являющихся структурными аналогами глицина. Изучены психотропная активность и острая токсичность синтезированных соединений.

Исследование синтетических аминокислот с необычными боковыми цепями доказало целесообразность изучения необходимых и достаточных требований к проявлению активности многих пептидов и белков [1,2]. Известно также, что алкилсилильные группы обеспечивают неполярные, гидрофобные свойства при поиске биологически активных соединений [3]. Поэтому, спекулируя на участии синтетических аминокислот в биологическом процессе с включением их в пептиды, мы предполагаем проявление у них таких свойств, как повышение тканевой абсорбции и протеолитической активности, обусловленных гидрофобностью молекулы и размером заместителей.

В продолжение исследований кремнеорганических производных аминокислот [4—6] мы синтезировали подобные производные аминокислот, N,N-дизамещенные глицина, в которых атом азота включен в циклическую систему тетрагидрохинолина (Ia) или тетрагидроизохинолина (IIa, в, д, IIIa), а также йодметилаты (Iб, IIб, IIIб) [7]. Кроме того, получено соединение IIIг с силатетрагидроизохинолиновым заместителем, содержащее вместо глицина фрагмент *n*-аминобензойной кислоты.

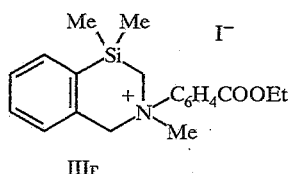
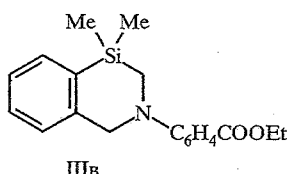


II X = CH<sub>2</sub>, а R = OEt, в R = NH<sub>2</sub>, д R = ONa; III X = SiMe<sub>2</sub>, а R = OEt



II X = CH<sub>2</sub>, б R = OEt, R<sup>1</sup> = Me, Hal = I, г R = OH, R<sup>1</sup> = H, Hal = Cl; III X = SiMe<sub>2</sub>, б R = OEt, R<sup>1</sup> = Me, Hal = I

\* Сообщение 3 см. [6].



Этиловые эфиры 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил (Ia)- и -изохинолил (IIa)]уксусной кислоты получены при нагревании соответственно тетрагидрохинолина и -изохинолина с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в гексане в присутствии триэтиламина. Кремнеорганический аналог тетрагидроизохинолинового производного с атомом кремния в цикле (IIIa) синтезирован взаимодействием диметилхлорметил(2-бромметилфенил)силана с этиловым эфиром глицина в присутствии триэтиламина. Аналогично при взаимодействии упомянутого силана с этиловым эфиром *n*-аминобензойной кислоты получен этиловый эфир 2-[N-(4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]бензойной кислоты (IIIb). В результате реакции этиловых эфиров Ia, IIa, IIIa и IIIb с йодистым метилом синтезированы их йодметилаты. При обработке эфира IIa концентрированным водным раствором аммиака под небольшим давлением, а также взаимодействием его с концентрированной соляной кислотой получены амид (IIв) и гидрохлорид (IIIг) 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты соответственно.

Натриевая соль (IIд) получена в результате последовательного взаимодействия тетрагидроизохинолина с монохлоруксусной кислотой и гидроксидом натрия.

Проведено сравнительное исследование синтезированных соединений с целью выяснения влияния кремнеорганического заместителя и тетрагидро(изо)хинолинового кольца на биологическую активность в ряду 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидро(изо)хинолил)]уксусной кислоты на психотропную активность синтезированных соединений.

Результаты изучения нейротропной активности синтезированных соединений приведены в таблице. Депримирующая активность по тестам «вращающегося стержня» и «трубы» производных 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидро-изохинолил)]уксусной кислоты зависит от природы заместителя по карбоксильной группе. Так, наибольшую депримирующую активность проявляет амид тетрагидроизохинолилуксусной кислоты (IIв), несколько слабее проявляется действие гидрохлорида тетрагидроизохинолилуксусной кислоты (IIIг), а натриевая соль (IIд) в дозах до 500 мг/кг не обладает депримирующими свойствами.

Среди йодметилатов Ib, IIб, IIIб и IIIг наибольшую депримирующую активность проявляет йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидро-изохинолил)]уксусной кислоты (IIб). Соответствующее производное тетрагидрохинолина Ib депримирующих свойств не обнаруживает, а соединения с диметилсилильной группой в положении 4 изохинолиновой структуры (IIIб и IIIг) значительно менее активны. Производное бензойной кислоты IIIг проявляет депримирующую активность, в два раза меньшую по сравнению с соответствующим производным уксусной кислоты IIIб.

В отношении гипотермического эффекта (тест ректальной температуры) установлены примерно те же закономерности, которые были обнаружены в предыдущих тестах.

Ни одно из исследованных соединений депримирующих свойств по тесту «подтягивания на перекладине» не проявляет, а также не обнаруживает анальгезирующих свойств, не предупреждает судорог, вызванных максимальным электрошоком.

Нейротропная активность производных  
2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил-, -изохинолил и -силаизохинолил)]уксусной и бензойной кислот

| Соединение | LD <sub>50</sub> ,<br>мг/кг | ED <sub>50</sub> , мг/кг |                    |                           | M ± m, % к контролю (100%) |                          |                        |                        |                                |
|------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
|            |                             | Тест                     |                    |                           |                            |                          |                        |                        |                                |
|            |                             | вращающегося<br>стержня  | трубы              | ректальной<br>температуры | гипоксической<br>гипоксии  | гексеналового<br>наркоза | этанолового<br>наркоза | коразоловых<br>судорог | фенаминовой<br>гиперактивности |
| IIг        | 815<br>(567...1110)         | >500                     | 178<br>(136...596) | 447<br>(313...596)        | 135,3*                     | 121,1                    | 89,3                   | 334,1*                 | 45,2*                          |
| IIд        | 3550<br>(2020...5080)       | >500                     | >500               | >500                      | 140,9*                     | 184,7*                   | 132,5*                 | 270,3*                 | 83,2                           |
| IIв        | 447<br>(313...597)          | 103<br>(67...138)        | 109<br>(41...206)  | 170<br>(73...332)         | 101                        | 149,9*                   | 133,8*                 | 144,3*                 | 67,0                           |
| Iб         | 41 (27...55)                | >25                      | >25                | >25                       | 184,4*                     | 156,2*                   | 120,2*                 | 104,9                  | 75,8*                          |
| IIб        | 129<br>(84...179)           | 3<br>(1...5)             | 21<br>(15...29)    | 6<br>(3...8)              | 110,9                      | 164,9*                   | 131,2*                 | 169,6*                 | 121,4                          |
| IIIб       | 45<br>(31...60)             | 33<br>(22...46)          | >25                | 21<br>(15...29)           | 182,6*                     | 150,0*                   | 113,2                  | 155,4*                 | 106,8                          |
| IIIг       | >1000                       | 65<br>(44...89)          | 73<br>(26...137)   | 82<br>(57...111)          | 111,2                      | 109,5                    | 154,8*                 | 140,9*                 | 100,8                          |

\* Различия по отношению к контролю статистически достоверны при  $P < 0,05$ .

В отношении коразоловых судорог установлено, что наибольшую противосудорожную активность проявляет гидрохлорид 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIг), который в 3,34 раза увеличивает дозу коразола, вызывающую летальный исход у мышей. За ним в убывающем порядке следуют соответствующая натриевая соль (IIд) и амид (IIв), которые повышают дозу коразола в 2,7 и 1,4 раза. В ряду йодметилатов наиболее высокую антикоразоловую активность проявляет йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIб). Кремнеорганические производные (IIIб и IIIг) обладают несколько меньшей противосудорожной активностью, а йодметилат этилового эфира 2-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил)уксусной кислоты (Iб) вовсе не обладает защитными свойствами при коразоловых судорогах. Почти все производные тетрагидро(изо)хинолилкарбоновых кислот, за исключением соединений IIг и IIIг, в дозе 5 мг/кг удлиняют продолжительность гексеналового наркоза в 1,5...1,85 раза. В отношении этанолового наркоза установлено, что действие исследованных соединений менее выражено (на 20...55%). Изучаемые соединения, кроме йодметилатов этиловых эфиров 2-(1,2,3,4-тетрагидро(сила)изохинолил)уксусной (IIб, IIIб) и бензойной кислот (IIIг), уменьшают фенаминовую гиперактивность на 15...55%, причем в этом случае более активен гидрохлорид 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIг). Йодметилат этилового эфира тетрагидрохинолилуксусной кислоты (Iб), в отличие от других исследованных йодметилатов IIб, IIIб, IIIг, имеет антифенаминовую активность.

Антигипоксическое действие исследованных соединений наиболее выражено у йодметилата этилового эфира 2-[N-(4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIIб) и у йодметилата этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил)]уксусной кислоты (Iб), которые увеличивают продолжительность жизни мышей в 1,83 и 1,85 раза соответственно. Гидрохлорид IIг и натриевая соль 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIд) имеют несколько меньшую антигипоксическую активность.

Натриевая соль IIд, амид IIв и йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIб) в дозе 5 мг/кг облегчают процесс обучения животных и на 83,3, 83,3 и 66,7% соответственно предупреждают ретроградную амнезию, вызванную электрошоком (контроль 16,6%).

При исследовании острой токсичности установлено, что самую высокую летальную дозу имеет натриевая соль IIд, а токсические свойства гидрохлорида IIг и амида 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIв) усиливаются соответственно в 4,3 и 7,9 раза. В ряду йодметилатов наиболее высокую токсичность проявляет йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил)]уксусной кислоты (Iб), а соответствующий йодметилат этилового эфира тетрагидроизохинолилпроизводного (IIб) имеет в 3,1 раза меньшую токсичность. Появление в положении 4 тетрагидроизохинолиновой структуры диметилсилильной группы IIIб, в свою очередь, повышает острую токсичность соединения в 2,9 раза. Замена остатка уксусной кислоты на остаток бензойной (IIIг) заметно понижает токсические свойства соединения.

В результате проведенных исследований установлено, что наибольшей депримирующей активностью обладает йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты.

Антигипоксическое действие наиболее ярко выражено у йодметилатов этиловых эфиров 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил)- и 2-[N-(4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты.

Все исследованные соединения в той или иной степени способны пролонгировать гексеналовый и этаноловый наркоз и обладают выраженным противосудорожным действием, вызываемым коразолом.

Наименьшей токсичностью среди исследованных производных обладают натриевая соль 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты и йодметилат этилового эфира *o*-[N-(4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]бензойной кислоты. Последний проявляет сравнительно большую депримирующую активность, а натриевая соль максимально среди исследованных соединений пролонгирует гексеналовый наркоз и проявляет высокую антикоразоловую активность.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WH-90/DS в  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMSO}-d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Ошибка измерения  $\pm 0,05$  м. д. ИК спектры записаны на приборе Perkin-Elmer 580 В в вазелиновом масле. ГЖХ анализ проводили на хроматографе Хром-4 с пламенно-ионизационным детектором. Использовалась стеклянная колонка (1,2 м  $\times$  3 мм), заполненная 5% OV-17 на носителе Chromosorb W-HP (80...100 меш).

Данные элементного анализа на С, Н, N и Cl соответствуют вычисленным.

Этиловый эфир 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил)]уксусной кислоты (Ia), йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолил)]уксусной кислоты (Iб), этиловый эфир 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIa), йодметилат этилового эфира 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIб), амид 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIв), гидрохлорид 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIг), натриевая соль 2-[N-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIд), йодметилат этилового эфира 2-[N-(4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]уксусной кислоты (IIIб) получены по методике [7].

Йодметилат этилового эфира *n*-[N-(4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолил)]-бензойной кислоты (IIIг,  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{INO}_2\text{Si}$ ). К смеси 2,48 г (15 ммоль) этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты, 4,5 мл (3,3 г, 32 ммоль) триэтиламина в 15 мл бензола при перемешивании по каплям добавляют 4,2 г (15 ммоль) диметилхлорметил(2-бромметилфенил)силана. Реакционную смесь нагревают при 75 °С в течение 2 ч и оставляют при комнатной температуре на 17 ч. Осадок отфильтровывают, промывают бензолом. Фильтрат упаривают. К полученному эфиру IIIв (2,03 г), представляющему собой густую вязкую массу, добавляют 1,5 мл (3,4 г, 24 ммоль) йодистого метила. Реакционную смесь нагревают 4 ч и выдерживают при комнатной температуре в течение 3 суток. Выпавший осадок отделяют декантированием и перекристаллизовывают из абс. спирта. Выход соединения IIIг 0,25 г.  $T_{\text{пл}}$  183...186 °С. Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,99...8,18 (8H, м, Ar + Ar), 4,62 (2H, с,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 4,30 (2H, кв,  $\text{OCH}_2$ ), 3,38 (2H, с,  $\text{SiCH}_2$ ), 1,36 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ), 0,50 м. д. (6H, с,  $\text{SiMe}_2$ ).

Биологическая часть [6]. Сравнительную оценку действия веществ на показатели гипоксии, гексеналового и этанолового наркоза, фенаминовой гиперактивности, коразоловых судорог, обучения и тесту Порсолта проводили на группах животных, состоящих из 6 особей, при введении исследуемых веществ в дозе 5 мг/кг в виде водных растворов или водных суспензий, приготовленных при помощи твина-80, внутрибрюшинно за 1 ч до постановки соответствующего теста. Контрольным животным инъектировали в брюшную полость такой же объем дистиллированной воды.

Авторы выражают благодарность Совету по науке Латвии за грант № 96 443 для выполнения настоящего исследования.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gante J. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* — 1994. — Vol. 33. — P. 1699.
2. Josien H., Lavielle S., Brunissen A., Saffroy M., Torrens Y., Beraujouan J.-C., Glowinski J., Chassaing G. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1586.
3. Лукевиц Э., Заблоцкая А. // *Металлоорг. хим.* — 1993. — Т. 6. — С. 263.
4. Заблоцкая А., Германе С., Сегал И., Лукевиц Э. // *Latv. ķīm. ž.* — 1993. — N 1. — С. 79.
5. Лукевиц Э., Заблоцкая А., Германе С., Сегал И. // *Latv. ķīm. ž.* — 1994. — N 4. — С. 472.
6. Лукевиц Э., Сегал И., Заблоцкая А., Германе С. // *ХГС.* — 1996. — № 6. — С. 793.
7. Lukevics E., Segal I., Zablotzkaya A., Germane S. // *Molecules.* — В печати.