

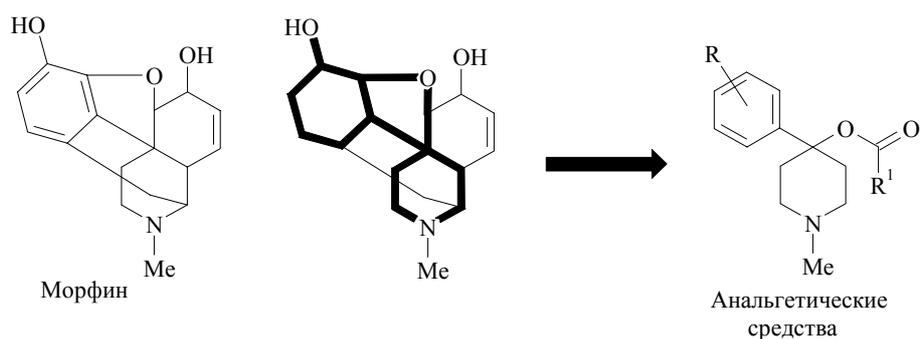
М. Л. Косточка*, В. Г. Винокуров, В. П. Лезина, П. М. Клодт

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ
 μ - И δ -ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЯДУ
 ДЕКАГИДРО-4 α -ГИДРОКСИИЗОХИНОЛИН-6-ОНОВ

Был предложен альтернативный существующим в литературе подход к упрощению молекулы морфина с целью выхода к новым потенциальным лигандам μ , δ -опиатных рецепторов. Реакцией 1,2,5-триметилпиперидин-4-она и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она с замещенными бензальацетонами в условиях аннелирования по Робинсону были синтезированы декагидроизохинолиновые и декагидроизохроменовые производные и проведен тщательный конформационный анализ полученных соединений. Исследовано влияние синтезированных соединений на функциональную активность опиатных рецепторов на модели изолированных органов – MVD. Предварительный скрининг показал, что 4 α -гидрокси-2,3,8 α -три-метил-8-(*n*-диметиламинофенил)декагидроизохинолин-6-он проявляет опиатную активность и обладает агонистическими свойствами.

Ключевые слова: 4 α -гидроксидекагидроизохинолины, 4 α -гидрокси-2,3,8 α -триметил-8-фенилдекагидроизохинолин-6-он, морфин, 1,2,5-триметилпиперидин-4-он, агонисты, аннелирование по Робинсону, модель MVD, опиатная активность.

За последнее время был создан ряд новых синтетических высокоэффективных анальгетических препаратов [1], большинство из которых получено по принципу упрощения молекулы морфина с сохранением элементов его структуры [2].



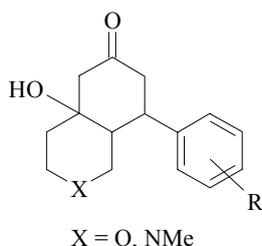
Этим путем получен набор препаратов, различающихся по силе и продолжительности болеутоляющего эффекта, скорости и степени развития привыкания, пристрастия и других побочных эффектов [3].

В данный момент актуальной задачей является поиск новых блокаторов опиоидных рецепторов – антагонистов наркотических анальгетиков, которые широко используются при лечении острых отравлений, вызванных препаратами группы морфина.

Целью нашей работы является дизайн и синтез потенциальных лигандов μ - и δ -опиатных рецепторов, отличающихся по своим структурным критериям от существующих линейных и поликонденсированных систем.

Путь модификации, предложенный нами, предполагает наличие жесткой декагидроизохинолиновой системы, входящей в состав молекулы морфина и отличающейся от 4-фенилпиперидиновых производных отсутствием конформационных изменений и возможностью в дальнейшем изучения закономерностей связи между структурой и фармакологическим действием, чего лишены 4-фенилпиперидиновые системы.

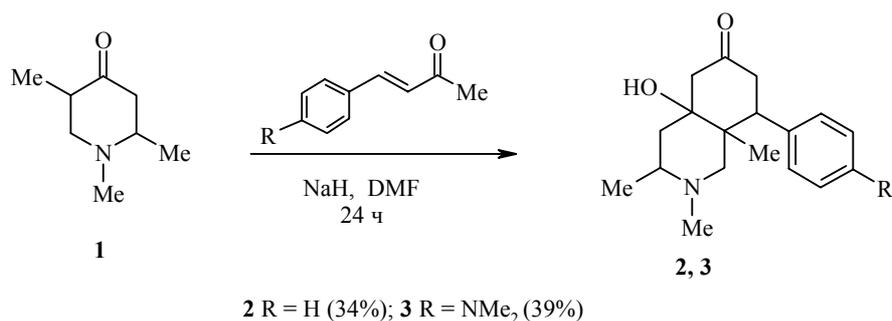
Наличие гидроксильной группы в положении 4а декагидроизохинолиновой системы, как и в случае 4-фенилпиперидиновых производных [2], позволит сохранить гидрофильные свойства системы. Проведенные структурные изменения молекулы морфина дают возможность осуществить целенаправленный поиск агонистов и антагонистов наркотических анальгетиков в ряду декагидроизохинолиновых систем.



Известны методы получения производных декагидроизохинолин-6-онов [4], являющихся исходным строительным блоком при получении манзаминовых алкалоидов, проявляющих антибактериальную активность и оказывающих противомаларийное действие, для синтеза селективных антагонистов NMDA, iGluR5 рецепторов [5, 6]. На базе трициклических поликонденсированных систем, включающих в себя фрагмент декагидроизохинолинов, был разработан новый класс анальгетических препаратов [7].

Одним из путей, выбранных нами для модификации пиперидиновых производных с целью получения бициклических конденсированных систем, является реакция Михаэля с последующим аннелированием по Робинсону [8].

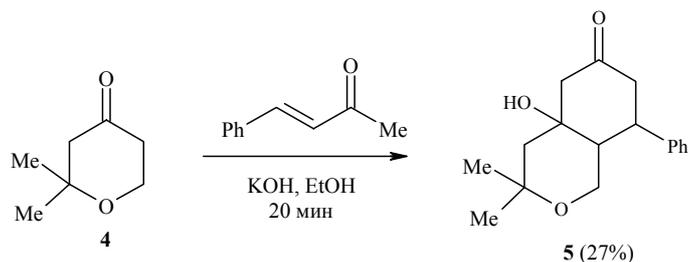
В качестве модельных соединений нами были выбраны N-замещенные пиперидин-4-оны и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-он. Для каждой отдельной реакции были подобраны определенные условия проведения. Мы показали, что взаимодействие 1,2,5-триметилпиперидона-4 с замещенными бензальдегидами в присутствии NaH в условиях реакции Михаэля при комнатной температуре приводит к образованию 4а-гидрокси-2,3,8а-триметил-8-фенилдекагидроизохинолин-6-она (**2**) и 4а-гидрокси-2,3,8а-триметил-8-(*n*-диметиламинофенил)декагидроизохинолин-6-она (**3**).



Спектры ЯМР ¹H полученных соединений подтвердили образование поликонденсированных систем **2** и **3**. Об этом свидетельствуют синглетные сигналы протонов групп 8*a*-CH₃ при 0.92 (соединение **2**, в ДМСО-*d*₆) и 0.89 (соединение **3**, в CDCl₃), а также дублетные сигналы протонов Н-5 декагидроизохинолинового кольца при 2.18 и 3.00 (соединение **2**, в ДМСО-*d*₆) и 1.73 и 2.92 м. д. (соединение **3**, в CDCl₃).

Было показано, что взаимодействие *N*-метилпиперидона-4, тропинона-3 и *N*-бензилпиперидона-4 с бензальацетоном при комнатной температуре в различных растворителях (спирт, ДМФА) при участии таких сильных оснований как KOH, NaH не приводит к образованию декагидро-4*a*-изохинолиновых систем, а доминирует процесс полимеризации. Было найдено, что для реакции *N*-бензилпиперидона-4 с бензальацетоном при снижении температуры до -20 °C в ДМФА процесс полимеризации приобретает побочный характер. По данным ТСХ, образуется смесь двух соединений, которые не удалось разделить перекристаллизацией. Данные элементного анализа смеси потенциальных стереоизомеров и масс-спектропии не противоречат образованию декагидроизохинолинового скелета. Полностью идентифицировать полученную смесь соединений не удалось из-за сложной ЯМР спектральной картины смеси возможных стереоизомеров.

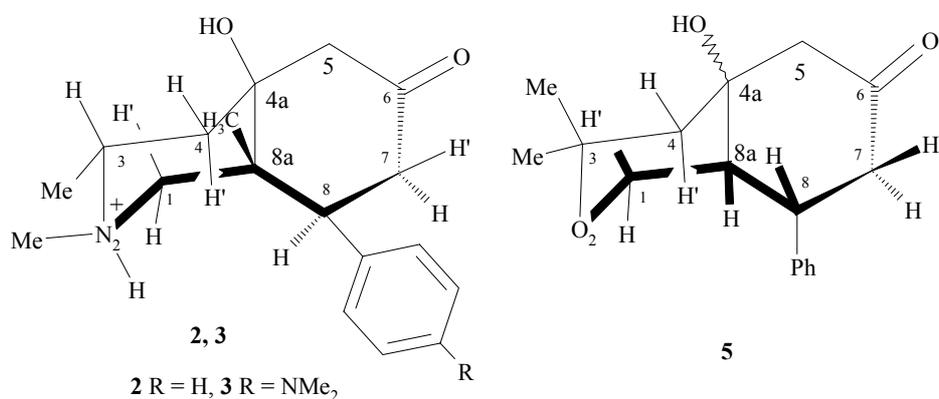
Было найдено, что реакция 2,2-диметилтетрагидропиранона-4 (**4**) с бензальацетоном протекает в присутствии более мягкого основания KOH при комнатной температуре.



В ИК спектрах соединений **2**, **3**, **5** наблюдаются полосы валентных колебаний алифатической группы C=O при 1700–1710 и гидроксильной группы при 3380–3440 см⁻¹.

Стереохимия декагидроизохинолинов **2**, **3** и 3,3-диметил-4*a*-гидрокси-

8-фенилдекагидроизохромен-6-она (**5**) была исследована с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . Отнесение сигналов протонов в спектрах ЯМР ^1H соединений **2**, **3**, **5** проведено на основании экспериментов по двойному резонансу. С использованием полученных КССВ было установлено, что в соединении **2** протоны декагидроизохинолинового фрагмента Н-3, Н-4' ($J = 13.2$) и Н-3, Н-4 ($J \sim 0$ Гц) находятся в *a,a* и *a,e* положениях, соответственно, Н-8, Н-7' ($J = 13.6$) и Н-8, Н-7 ($J = 4.0$ Гц) занимают *a,a* и *a,e* положения, метильная группа 3- CH_3 занимает экваториальное положение, метильная группа при атоме азота находится в экваториальном положении, это подтверждает наличие *транс*-константы $\text{N}(2)\text{H}^+$, Н-1' ($J = 12.7$ Гц), ароматический заместитель при атоме С-8 расположен в экваториальном положении.



Расположение групп $8a\text{-CH}_3$, $4a\text{-OH}$ в цикле и конформация декагидроизохинолиновой системы ранее были более детально изучены с помощью РСА для соединения **2** [9].

КССВ соединения **3** аналогичны таковым для соединения **2** (таблица).

Для проверки правильности отнесения сигналов протонов определенных фрагментов соединений **3**, **5** использовали двумерную корреляционную (COSY) спектроскопию (рис. 1 и 2).

Некоторые КССВ соединений 2, 3, 5

Соединение	КССВ, J , Гц*								
	$J_{1a,1e}$	$J_{1a,2a(\text{NH}^+)}$	$J_{3a,4a}$	$J_{3a,4e}$	$J_{4a,4e}$	$J_{5a,5e}$	$J_{7a,7e}$	$J_{8a,7a}$	$J_{8a,7e}$
2	13.10	12.70	13.2	~ 0	13.4	13.4	13.4	13.6	4.0
3	12.2	—	11.5	2.9	14.4	12.0	14.8	14.8	3.9
5**	13.0	—	—	—	13.5	13.5	11.7	—	4.1

* *a* – аксиальное, *e* – экваториальное положения.

** $J_{1a(8a)a} = 12.5$; $J_{1e(8a)a} = 4.1$; $J_{8a(8a)a} = 13.7$ Гц.

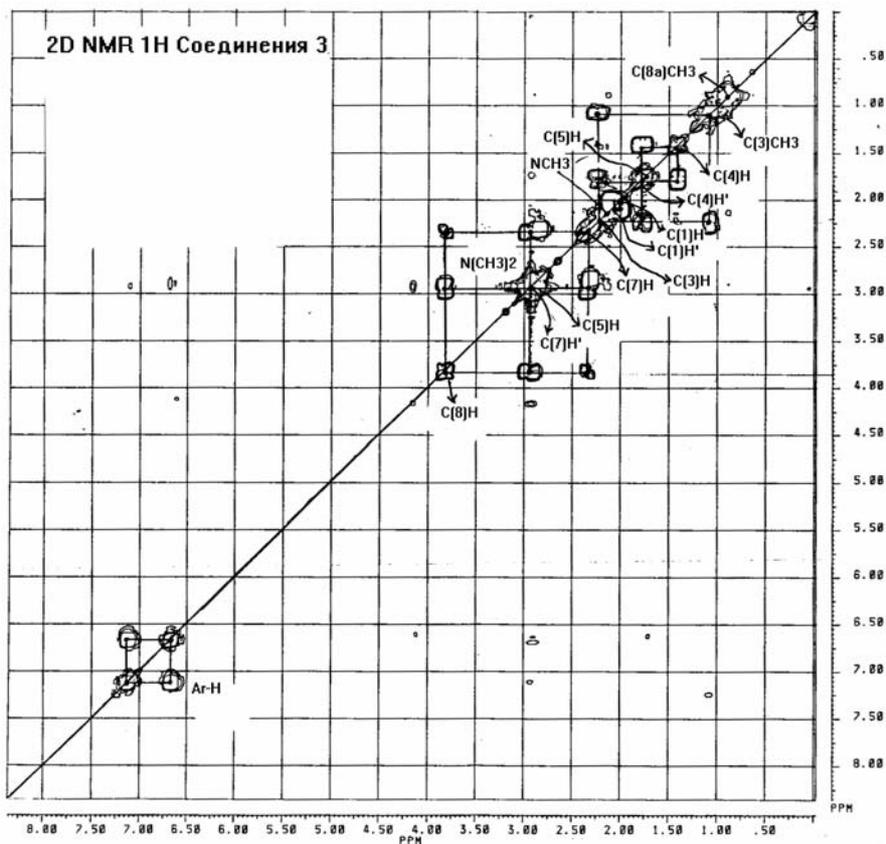


Рис. 1. Двумерный кросс-корреляционный (COSY) спектр соединения 2

С использованием полученных КССВ было установлено, что в соединении **5** протоны декагидроизохроменового фрагмента Н-1', Н-8 α ($J_{1\alpha 8(a),a} = 12.5$) и Н-8 α , Н-8 ($J_{8\alpha(a),8a} = 13.7$ Гц) находятся в a,a и a,a положениях, соответственно, что предполагает существование бициклической системы в цисоидной конформации.

Было исследовано влияние синтезированных соединений **2**, **3**, **5** на функциональную активность опиатных рецепторов на модели изолированных органов. Для фармакологических исследований нами был выделен семявыносящий проток. При использовании модели MVD было показано, что только соединение **3** в концентрации $6.65 \cdot 10^{-5}$ моль/л оказывает анальгетический эффект и является агонистом μ - и δ -опиатных рецепторов. В этом случае происходят изменение гладкой мускулатуры клеток тканей – MVD и, соответственно, падение амплитуды e. j. p. s. – потенциала (Excitatory Junction Potential) [10]. В качестве контрольного препарата сравнения использовался морфин в $c = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л.

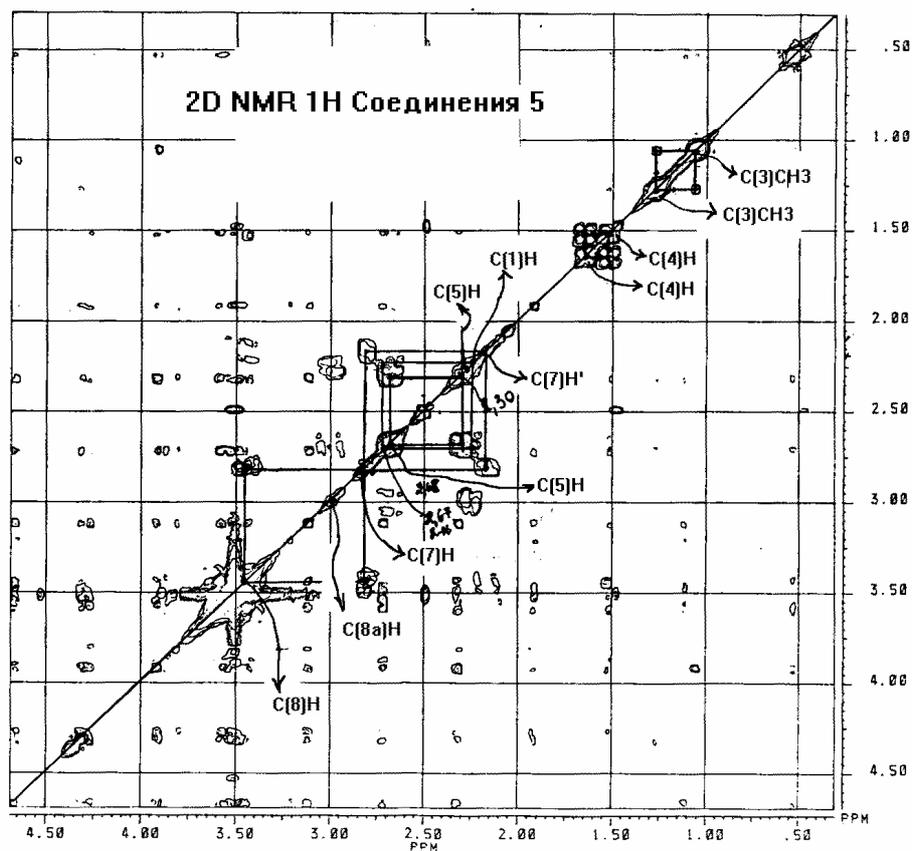


Рис. 2. Двумерный кросс-корреляционный (COSY) спектр соединения 5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью соединений осуществляли с помощью ТСХ (Silufol UV-254) и ГЖХ на хроматографе Цвет-152 (колонка L-0.7 м, Ø3 мм, жидкая фаза SE-30/5% на Chromaton N-AW 0.16–0.20 мм). Газ носитель азот, программирование температуры 75–325/22 °С/мин. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker A-250 (250 МГц), стандарт ГМДС, ИК спектры – на приборе Perkin-Elmer в КВr. Масс-спектры получали на приборе HP-5972, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления веществ определяли на приборе Voetius системы Kofler.

Все растворители очищали в соответствии с существующими стандартными методиками.

4a-Гидрокси-2,3,8a-триметил-8-фенилдекагидроизохинолин-6-он (2). К раствору 1.5 г (10 ммоль) 1,2,5-триметилпиперидин-4-она в 30 мл ДМФА прибавляют в течение 1 ч по частям 0.42 г 60% NaH при постоянном перемешивании. К полученному енолятиону прибавляют по каплям раствор 1.16 г (8 ммоль) бензаль-ацетона в 10 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают и оставляют на 3 дн. Полученный раствор выливают в воду и оставляют на ночь, экстрагируют бензолом, экстракт три раза промывают водой, сушат CaCl_2 , растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из циклогексана. Получают 0.79 г (34%)

соединения **2**, т. пл. (основания) 166–168 °С, т. пл. (гидрохлорида) 245–247 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (КССВ приведены в таблице): 0.92 (3H, с, 8a-CH₃); 1.42 (3H, д, 3-CH₃); 1.68 (1H, д, He-4); 1.93 (1H, д, д, Ha-4); 2.09 (1H, д, д, He-7); 2.18 (1H, д, He-5); 2.62 (1H, д, He-1); 2.76 (3H, д, N-CH₃); 2.95 (1H, д, д, Ha-1); 3.09 (1H, д, Ha-5); 3.42 (1H, д, д, Ha-7); 3.55 (1H, д, к, Ha-3); 3.82 (1H, д, д, Ha-8); 5.69 (1H, с, 4a-OH); 7.20–7.75 (5H, м, Ar-H); 10.02 (1H, д, к, NH⁺a). Найдено, %: С 67.10; Н 8.12; Cl 10.79, N 4.33. C₁₈H₂₅NO₂·HCl. Вычислено, %: С 66.76; Н 8.03; Cl 10.97, N 4.32.

4a-Гидрокси-2,3,8a-триметил-8-(n-диметиламинофенил)декагидроизохинолин-6-он (3) получают аналогично предыдущему с использованием 1.51 г (8 ммоль) 4-диметиламинобензальацетона с выходом 1.05 г (40%). Т. пл. 219–221 °С (из 2-пропанола). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (КССВ приведены в таблице): 0.89 (3H, с, 8a-CH₃); 1.07 (3H, д, 3-CH₃); 1.40 (1H, д, д, H-4); 1.73 (1H, д, H-5); 1.80 (1H, д, д, H-4); 2.00 (1H, д, H-1); 2.10 (1H, д, H-1); 2.13 (3H, с, N-CH₃); 2.25 (1H, д, д, к, H-3); 2.36 (1H, д, д, H-7); 2.90 (1H, д, H-5); 2.92 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.92 (1H, д, д, H-7); 3.82 (1H, д, д, H-8); 6.66 и 7.11 (4H, м, Ar-H). Найдено, %: С 72.51; Н 9.32; N 8.26. C₂₀H₃₀N₂O₂. Вычислено, %: С 72.72; Н 9.09; N 8.48.

3,3-Диметил-4a-гидрокси-8-фенилдекагидроизохромен-6-он (5). К раствору 0.5 г (3.9 ммоль) 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она и 0.24 г 85.5% раствора KOH в 5 мл абсолютного спирта в течение 25 мин прибавляют по каплям 0.46 г (3.2 ммоль) бензальацетона в 10 мл абсолютного спирта. Реакционную смесь выливают в воду, выпавшие светло-желтые кристаллы отфильтровывают, промывают многократно водой и перекристаллизовывают из 2-пропанола. Получают 0.24 г (27%) соединения **5**, т. пл. (основания) 229–231 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д. (КССВ приведены в таблице): 1.04 (3H, с, 3-CH₃); 1.26 (3H, с, 3-CH₃); 1.49 (1H, д, H-4); 1.64 (1H, д, H-4); 2.15 (1H, д, д, H-7); 2.22 (1H, д, д, H-1); 2.30 (1H, д, H-5); 2.65 (1H, д, H-5); 2.67 (1H, д, д, H-1); 2.83 (1H, д, д, H-7); 3.00 (1H, д, д, д, H-8a); 3.45 (1H, д, д, д, H-8); 4.89 (1H, с, 4a-OH); 7.08–7.40 (5H, м, Ar-H). Найдено, %: С 74.64; Н 7.85. C₁₇H₂₂O₃. Вычислено, %: С 74.45; Н 8.02.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Drug Data Report*, **24**, 205 (2002).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1998, изд. 13, т. 1, с. 153.
3. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, Медицина, Москва, 1980.
4. M. Nakagava, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 576 (2000).
5. H. M. Marvin, *J. Org. Chem.*, **63**, 775 (1998).
6. M. J. Martinelli, D. R. Hutchinson, *Org. Syntheses*, **75**, 223 (1998).
7. M. Menard, P. Rivest, L. Morris, J. Meunier, Y. G. Perron, *Can. J. Chem.*, **52**, 2316 (1974).
8. T. Kametani, H. Nemoto, *Heterocycles*, **10**, 349 (1978).
9. M. Kostochka, *Acta Crystallogr.*, **E60**, 1472 (2004).
10. G. Burnstock, C. Bell, in: *Peripheral Autonomic Transmission, The Vertebrate Peripheral Nervous System*, J. I. Hubbard (Ed.), Plenum, New York, 1974, p. 277.

ГУ НИИ фармакологии РАМН
им. В. В. Закусова, Москва 125315, Россия
e-mail: m_kostochka@mail.ru

Поступило 13.03.2008