СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ И ВЛИЯНИЕ ИЗОХОЛИНИНОВ НА СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ И ИХ РОЛЬ В МОДУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА.

Абдуразакова Икболхон Абдурахмоновна
преподаватель
Ферганского медицинского института общественного здоровья,
Республика Узбекистан, г. Фергана
E-mail: iqbolxon1980@gmail.com
Зайнабиддинов Анвар Эркинджонович
д-р биол. наук, профессор,
Андижанский институт экономики и строительства,
Республика Узбекистан, г. Андижан
E-mail: azaynabiddinov@bk.ru

Аннотация:В статье рассматриваются структура, функции и влияние изохинолиновых соединений на сосудистую систему человека. Авторы акцентируют внимание на биологически активных производных изохинолина, используемых в медицине, таких как папаверин, дротаверин, а также полусинтетические и синтетические соединения, обладающие спазмолитическим, противоопухолевым, анальгезирующим и противовоспалительным действием. Освещаются современные подходы к синтезу новых изохинолинов и их роль в коррекции сосудистого тонуса, лечении инфекционных, паразитарных и нейродегенеративных заболеваний. Работа подчёркивает перспективность изохинолинов в качестве основы для разработки новых лекарственных средств.

Ключевые слова: изохинолин, сосудистая система, сосудистый тонус, биологическая активность, спазмолитики, противоопухолевые соединения, антимикробные препараты, фармакология, алкалоиды, синтез гетероциклов.

Annotation: This article explores the structure, functions, and effects of isoquinoline compounds on the human vascular system. The authors highlight the biomedical importance of biologically active isoquinoline derivatives such as papaverine and drotaverine, as well as semi-synthetic and synthetic compounds with spasmolytic, antitumor, analgesic, and anti-inflammatory properties. The study reviews current approaches to the synthesis of new isoquinolines and their potential in modulating vascular tone, and in the treatment of infectious, parasitic, and neurodegenerative diseases. The work emphasizes the promising potential of isoquinolines as a foundation for the development of new pharmaceutical agents.

ISSN 3030-3907

Keywords: isoquinoline, vascular system, vascular tone, biological activity, spasmolytics, antitumor compounds, antimicrobial agents, pharmacology, alkaloids, heterocyclic synthesis.

Annotatsiya. Maqolada izokinolin birikmalarining tuzilishi, funktsiyalari va inson qon tomir tizimiga ta'siri ko'rib chiqiladi. Mualliflar tibbiyotda ishlatiladigan biologik faol izokinolin hosilalariga, masalan, papaverin, drotaverin va antispazmodik, antitümör, analjezik va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega yarim sintetik va sintetik birikmalarga e'tibor berishadi. Yangi izokinolinlarni sintez qilishning zamonaviy yondashuvlari va ularning qon tomir tonusini tuzatish, yuqumli, parazitar va neyrodejenerativ kasalliklarni davolashdagi roli yoritilgan. Ish yangi dori vositalarini ishlab chiqish uchun asos sifatida izokinolinlarning istiqbollarini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: Izokinolin, qon tomir tizimi, qon tomir tonusi, biologik faollik, antispazmodiklar, antitumor birikmalar, mikroblarga qarshi vositalar, farmakologiya, alkaloidlar, heterosikl sintezi.

Введение

Изохинолин представляет собой важное соединение в химии гетероциклических соединений. Это производное бензольного кольца с атомом азота в составе гетероцикла. Изохинолин широко используется в различных научных областях, включая биомедицинские исследования, органический синтез и фармацевтику, благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам и биоактивности.Химические свойства изохинолина обусловлены его структурой и способностью образовывать различные производные через реакции циклизации, функционализацию и присоединение других групп. Среди реакций синтеза изохинолинов особое значение имеет реакция Риттера, в которой используются нитрилы для получения различных производных изохинолина. Эта реакция позволяет строить новые структуры и улучшать функциональные свойства соединений.

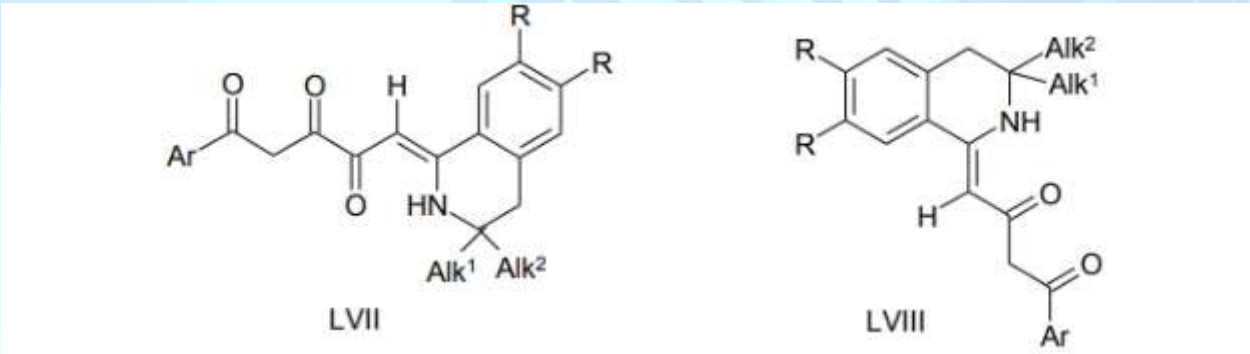
Производные изохинолина обладают разнообразной биологической активностью, которая подтверждена многими публикациями. Значительная часть публикаций посвящена разработке новых противомикробных средств, что оправдано ввиду постоянного появления резистентных штаммов микроорганизмов. Примером может служить разработка средств для борьбы с внутрибольничными возбудителями, в частности с золотистым стафилококком. Новый природный алкалоид, выделенный из культуры стрептомицетов L, обладает низкой токсичностью для человека и перспективной противомикробной активностью. Также авторы сообщают об его ингибирующем воздействии на βлактамазы, важную составляющую ряда

ISSN 3030-3907

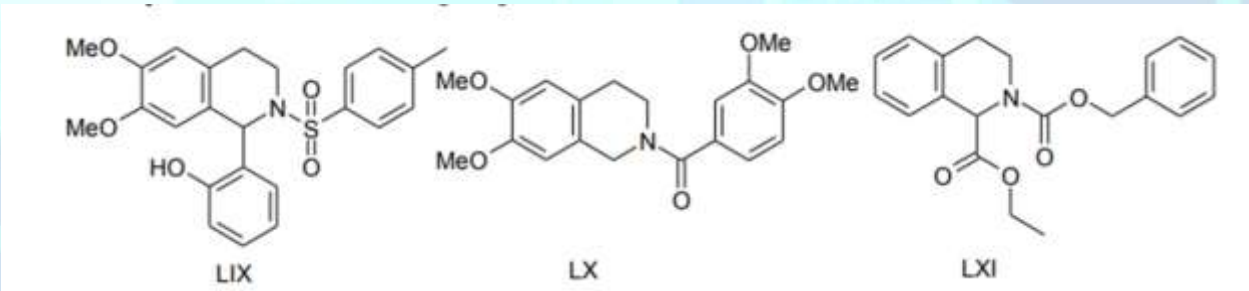
резистентных штаммов. Данное соединение планируется применять в качестве первоначального соединения в поисках потенциально новой группы препаратов . Ряд авторов сообщают о вновь полученных потенциальных лекарственных препаратах для лечения паразитарных (лейшманиоз) и инфекционных болезней (малярия) [1]. В то же время многие структурные производные изохинолина позволяют корректировать нарушения работы нервной системы [3]. Известны соединения: антагонисты дофаминовых рецепторов [2], потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера [5].Ряд растений, содержащих алкалоиды класса изохинолина, давно используют в медицине, история их применения насчитывает сотни лет, например, мак снотворный, мачок жёлтый, барбарис, ипекакуана, солянка Рихтера и многие другие. Из синтетических лекарственных веществ, производных изохинолина, наиболее широко известны папаверин и дротаверин, используемые в качестве спазмолитиков [8]. Имеют применение полусинтетические препараты, получаемые из морфина, такие как кодеин, дионин и др. которые включены в государственный реестр лекарственных средств или применялись до недавнего времени. Растительные алкалоиды и их синтетические аналоги содержат в своей структуре основный атом азота. В тоже время известны лекарственные вещества, производные изохинолина, в структуре которых атом азота не является оснóвным, например антигельминтный препарат празиквантель и гликвидон, применяемый в качестве антидиабетического средства [9]. Помимо препаратов, применяемых в медицине, в литературе описано громадное количество биологически активных изохинолинов. В этой области имеются сотни публикаций, изобретений и других печатных материалов. Химии изохинолинов посвящены обзоры и монографии, например [10]. Для выявления потенциальных лекарственных веществ актуально создание разнообразия структур, что может быть достигнуто использованием реагентов, дающих возможности новых химических превращений. Первым шагом в этом направлении является построение гетероциклической системы. Не прекращается целенаправленный синтез высокоактивных соединений для лечения других патологий. 1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин является одним из наиболее распространенных гетероциклических каркасов, обнаруженных в различных перспективных и важных противоопухолевых антибиотиках. В большом числе работ сообщается о новых производных изохинолина, обладающих, цитотоксическим и противоопухолевым действием [6]. Производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, LIX, LX и LXI показали высокую цитотоксичность [7]. Следует отметить, что в рассмотренных

ISSN 3030-3907

литературных источниках встречаются новые вещества с такими видами активности как: противовирусная [3], анальгетическая, противовоспалительная. Приведенные в данных работах, соединения показали хороший уровень анальгетической и противовоспалительной активности, а соединения общей формулы LVII и LVIII с радикалами: R=H, Alk 1=Alk 2=Me, Ar=Ph и R=H, Alk 1=Me, Alk 2=Bu, Ar=C6H4OMe-p соответственно, превзошли по активности метамизол натрия.



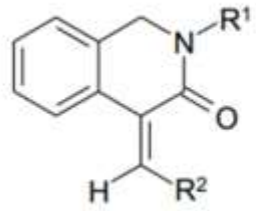
Не прекращается целенаправленный синтез высокоактивных соединений для лечения других патологий. 1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин является одним из наиболее распространенных гетероциклических каркасов, обнаруженных в различных перспективных и важных противоопухолевых антибиотиках. В большом числе работ сообщается о новых производных изохинолина, обладающих, цитотоксическим и противоопухолевым действием [6]. Производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, LIX, LX и LXI показали высокую цитотоксичность [28].



В качестве примера соединений с высокой антипролиферативной активностью можно привести вещества структуры LXII, в качестве заместителей использовались R 1=Me, Bn; R 2=Ph, Me, п-толил.

ISSN 3030-3907

25



LXII

Значительное внимание уделяется разработке препаратов против вируса иммунодефицита человека. Перспективным ингибитором развития вируса ВИЧ-1 в испытании на линии клеток авторы исследования [12] считают этил-1-бензил7-метоксиизохинолин-4-карбоксилат. В работе [13] сообщается о возможности применения производных 2-гидрокси-4-метоксикарбонилизохинолин-1,3(2H,4H)- дионов LXIII в комплексе с ионами магния или марганца как ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-

Вывод:Изохинолиновые соединения представляют собой ценную группу гетероциклических веществ с широким спектром биологической активности. Проведённый обзор литературы показывает, что производные изохинолина обладают значительным потенциалом в фармакологии, особенно в качестве спазмолитиков, антимикробных, противоопухолевых, противовирусных и нейропротекторных средств. Их способность модулировать сосудистый тонус делает их перспективными кандидатами для терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Современные подходы к синтезу и функционализации изохинолиновых структур открывают новые возможности для разработки эффективных и селективных лекарственных препаратов. Таким образом, дальнейшие исследования в этом направлении являются актуальными и востребованными для медицины и фармацевтики.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Antiplasmodial and antioxidant isoquinoline alkaloids from dehaasia longipedicellata / A. Zahari, F. K. Cheah, J. Mohamad [et. al] // Planta Med. – 2014. – Vol. 80. – P. 599–603.
2. Progress of antibacterial activity and antibacterial mechanism of isoquinoline alkaloids / P. Cao, Z.W. Zhang, D. J. Leng, X. Y. Li [et al.] // China Journal of Chinese materia medica. – 2016. – Vol. 41, № 14. – P. 2600–2606. Panchaud P. Discovery and Optimization of Isoquinoline Ethyl Ureas as Antibacterial Agents / P. Panchaud, T. Bruyère, A. C. Blumstein // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60, № 9. – P. 3755–3775.

ISSN 3030-3907

3. Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus Corydalis / M. Iranshahy, R. J. Quinnb, M. Iranshahi // Journal The Royal Society of Chemistry Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 15900–15913.
4. Organocatalytic enantioselective Pictet-Spengler approach to biologically relevant 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloids / A. Ruiz-Olalla, M. A. Würdemann, M. J. Wanner [et al.] // Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 80, № 10. – P. 5125–5132.
5. Isoquinoline alkaloids from Fumaria officinalis L. and their biological activities related to Alzheimer's disease / J. Chlebek, Z. Novák, D. Kassemová [et al.] // Chem. Biodiversity. – 2016. – Vol. 13. – P. 91–99.
6. Design, synthesis, and testing of an isoquinoline-3-carboxylic-based novel antitumor lead / F. Gao, H. Liu, L. Li [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 25, № 20. – P. 4434–4436.
7. Design, synthesis and biological evaluations of chirally pure 1,2,3,4-tertrahydroisoquinoline analogs as anti-cancer agents / R. Triparagiri, B. Sushma, V. L. Nayak [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 92. – P. 608– 618.
8. Справочник Видаль / под ред. Е. А. Толмачева. – Москва : Видаль Рус, 2018. – 1240 с.
9. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 16-е изд. –Москва : Новая волна, 2017. – 1216 с.
10. Chrzanowska, M. Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids: 2004-2015 / M. Chrzanowska, A. Grajewska, M. D. Rozwadowska // Chemical Review. – 2016. – Vol. 116, № 19. – P. 12369–12465.
11. Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus Corydalis / M. Iranshahy, R. J. Quinnb, M. Iranshahi // Journal The Royal Society of Chemistry Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 15900–15913.
12. 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines as inhibitors of HIV-1 integrase and human LEDGF/p75 interaction / A. George, G. K. R. Alavala, S. Gedu [et al.] // Chemical Biology & Drug Design. – 2018. – Vol. 91, № 6. – P. 1133–1140.
13. Синтез, антиаритмическая и гемостатическая активность гидрохлоридов (3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-N-алкилацетамидов / О. В. Гашкова, А. Г. Михайловский, И. П. Рудакова, А. В. Старкова, А. С. Юсов // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 25–28

ISSN 3030-3907