

А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, Н. Е. Акопян,
 Д. А. Герасимян и Л. Х. Хечумян

Исследования в области производных *n*-алкоксибензойных кислот

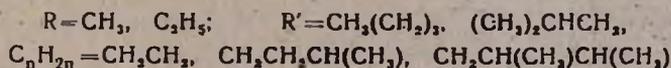
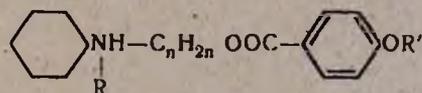
Сообщение XXI. Некоторые циклогексилалкиламиноалкиловые эфиры
n-бутоксibenзойных кислот

Продолжая исследования в области синтеза ганглиоблокирующих средств в ряду производных *n*-алкоксибензойных кислот, мы получили новую группу аминоэфиров с целью исследования их свойств по снятию спазма коронарных сосудов сердца.

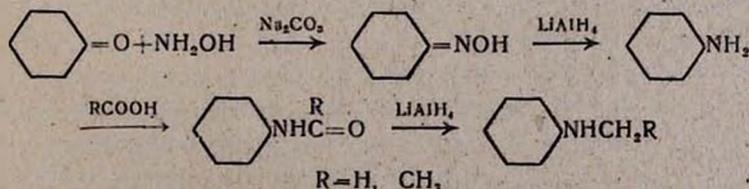
Ранее было показано [1], что строение алкиламинного остатка аминоэфиров *n*-бутоксibenзойных кислот также оказывает существенное влияние на холинолитическую активность соединений. Данные фармакологических исследований аминоэфиров с гетероциклическими аминными остатками показали, что они по сравнению с диалкиламинопроизводными проявляют более слабое холинолитическое действие по снятию ацетилхолиновой контрактуры, но обладают выраженным ганглиоблокирующим действием на парасимпатические ганглии.

Для выяснения вопроса об избирательности действия на периферические холинорецепторы или на вегетативные ганглии представляло интерес исследование свойств соединений, где азот не замкнут в гетероциклическую систему, а связан, с одной стороны, с алкильным и, с другой — циклогексильными остатками.

В настоящей работе нами описывается синтез аминоэфиров, в которых гетероциклическая аминная группировка заменена циклогексилалкиламинным остатком (I):



Необходимые для синтеза *N*-циклогексилалкиламиноалканолов соответствующие амины были получены известными в литературе методами [2] по схеме:



Амины вводились в реакцию конденсации по Манниху с формальдегидом, ацетоном и метилэтилкетонем. Аминокетоны (табл. 1) восстанавливались 2%-ной амальгамой натрия в среде 50%-ной уксусной кислоты до спиртов (табл. 2). Циклогексилалкиламмоноэтаноламы получены действием этиленбромгидрина на метил- и этилциклогексиламины в среде нейтрального растворителя [3]. Выходы аминокетонов колеблются в пределах 50—65% теории; аминоспирты ввиду большей растворимости в воде получались с выходами порядка 40—55% теоретического количества.

Действием на хлорангидриды *n*-бутокси- и изобутоксibenзойных кислот соответствующими аминоспиртами в среде абсолютного бензола были получены аминоэфиры, формулы и некоторые физико-химические свойства которых приведены в таблицах 3 и 4. Аминоэфиры были переведены в растворимые в воде соли—хлоргидраты и йодалкилаты, большую часть которых не удалось закристаллизовать.

Исследование фармакологических свойств проводилось на наркотизированных кошках: изучалось влияние препаратов на дыхание и кровяное давление. Ганглиоблокирующая активность препаратов определялась по их влиянию на гангли блуждающего нерва в сердце, а также по угнетающему действию на эффекты со стороны кровообращения и дыхания, вызванные *n*-холиномиметическим препаратом—субехолином.

Периферическое *n*-холинолитическое действие определялось на прямой мышце живота лягушки. Общее действие и токсичность препаратов изучались на белых мышах путем подкожного введения.

В результате исследований оказалось, что все изученные соединения в дозах 1—3 мг/кг веса, а отдельные соединения в дозе 5 мг/кг веса в той или иной степени понижали кровяное давление. Со стороны дыхания в основном не наблюдалось особых изменений. Соединения в изученных дозах уменьшают или полностью снимают гипертензивный эффект, вызванный внутривенным введением субехолина, и гипотензивный эффект, вызванный раздражением периферического конца блуждающего нерва.

По ганглиоблокирующему действию производные *n*-изобутоксibenзойной кислоты оказались несколько активнее производных *n*-бутоксibenзойной кислоты. Изменение в аминоспиртовой части также отражается на ганглиоблокирующей активности соединений. Так, наименьшей активностью обладают производные этаполамина. Они в дозах 3—5 мг/кг веса уменьшают гипотензивный эффект субехолина на 50—60% (рис. 1).

Производные α -метил- и α,β -диметилпропанолов в дозах 1—3 мг/кг веса уменьшают гипертензивный эффект на 80—90% (рис. 2) и гипотензивный эффект на 50—60% (рис. 3).

На гипотензивный эффект, вызванный внутривенным введением ацетилхолина, изученные соединения не оказывают влияния (рис. 1, 2). В подавляющем большинстве случаев *N*-этилпроизводные активнее.

N-метилпроизводных. Йодалкилирование в основном приводит к повышению ганглиоблокирующей активности.

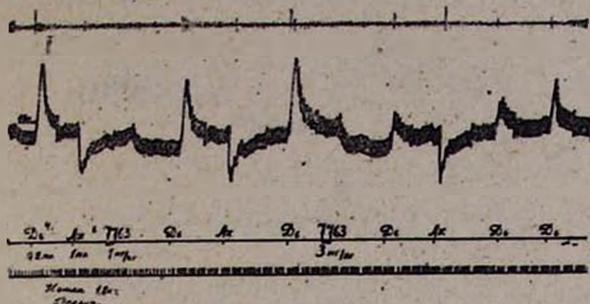


Рис. 1. Влияние препарата 7763 (йодэтилата циклогексилэтиламиноэтилового эфира *n*-изобуютоксибензойной кислоты) на гипертензивный эффект субехолина и гипотензивный эффект ацетилхолина. Опыт на паркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени. Препарат 7763 в дозе 1 мг/кг веса снижает гипертензивный эффект субехолина на 10—15%, и в дозе 3 мг/кг на 60—70%. На гипотензивный эффект ацетилхолина в дозе 1—3 мг/кг не оказывает влияния.

Исследуемые соединения обладают также выраженным н-холинолитическим действием. В концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$ вещества уменьшают или полностью снимают ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки. В этом случае также отмечена зависимость холинолитической активности от строения кислотной и аминокислотной частей, аналогичная зависимости ганглиоблокирующих свойств.

Определение общего действия и токсичности препаратов на белых мышцах выяснило, что соединения с изобутильным радикалом в кислотном остатке несколько превосходят по токсичности вещества с бутильным радикалом. Как правило, йодалкилирование повышает токсичность.

Для выяснения роли циклогексильного кольца были отобраны препараты для сравнения с веществами ряда диалкиламиноалканолов. Если максимально переносимая доза (МПД) ганглерона [4] (α, β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир *n*-изобуютоксибензойной кислоты) равна 100 мг/кг веса, то у соответствующего аналога с циклогексильным остатком таковая равняется 300 мг/кг. Для кватерона [5] (α, β -диметил- γ -диэтиламинопропиловый эфир *n*-буютоксибензойной кислоты) МПД равна 50 мг/кг, в то время как у его аналога с циклогексильным кольцом 600 мг/кг веса. Эти данные свидетельствуют о понижении токсичности в случаях введения циклогексильного остатка.

Сравнение активности дает обратную картину: замена алкильного радикала на циклогексильный приводит к понижению холинолитических и ганглиолитических свойств. В противоположность ганглерону

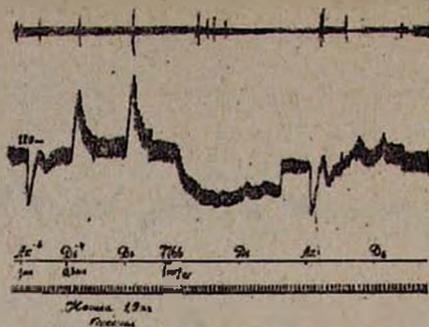


Рис. 2. Влияние препарата 7766 (йодэтилата α -метил- γ -циклогексилметиламинопропилового эфира *n*-изобутоксibenзойной кислоты) на гипертензивный эффект субехолина и гипотензивный эффект ацетилхолина. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени.

Препарат 7766 в дозе 1 мг/кг полностью снимает гипертензивный эффект субехолина и не оказывает влияния на гипотензивный эффект, вызванный внутривенным введением ацетилхолина.

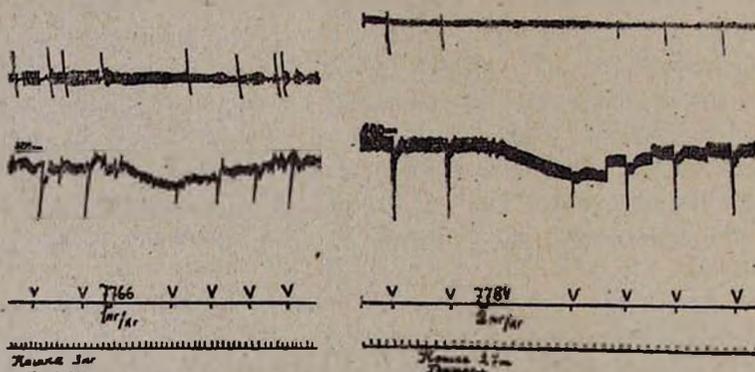


Рис. 3. Влияние препаратов 7766 (йодэтилата α -метил- γ -циклогексилметиламинопропилового эфира *n*-изобутоксibenзойной кислоты) и 7784 (йодэтилата α -метил- γ -циклогексилметиламинопропилового эфира *n*-бутоксibenзойной кислоты) на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва на шее. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени.

Препарат 7766 в дозе 1 мг/кг снижает на 60%, а препарат 7784 в дозе 2 мг/кг на 50%, гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва.

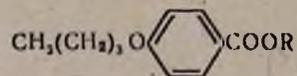
Таблица 1

Формула	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	МР		Анализ в %					
					вычислено	найдено	С		Н		N	
							вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
<chem>C1=CC=CC=C1N(C)CC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	50,3	73—75/20	0,9088	1,4583	54,74	55,26	72,07	72,02	11,54	11,55	7,64	7,38
<chem>C1=CC=CC=C1N(C)CC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	52,4	78—90/20	0,8985	1,4490	59,36	58,90	73,04	73,23	11,78	11,82	7,09	7,20
<chem>C1=CC=CC=C1N(C)CC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	56,6	75—80/20	0,9182	1,4580	59,36	58,62	73,04	73,29	11,78	11,99	7,09	7,40
<chem>C1=CC=CC=C1N(C)CC(=O)C1=CC=CC=C1</chem>	65,8	85—90/20	0,8736	1,4570	63,98	63,21	73,54	73,87	12,34	12,65	6,62	6,73

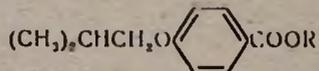
Таблица 2

Ф о р м у л а	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	M _D		А н а л и з в %							
					вычислено	найдено	С		Н		N		OH	
							вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
<chem>N(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1O</chem>	50,2	103—105/11	0,9721	1,4790	47,14	45,87	68,74	68,55	12,18	12,40	8,90	9,05	10,81	12,17
<chem>N(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1O</chem>	55,3	110—112/11	0,9557	1,4725	51,76	50,22	70,12	70,34	12,36	12,46	8,17	7,98	9,92	11,06
<chem>N(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1O</chem>	42,6	120—123/11	0,9520	1,4700	56,38	54,29	71,30	71,52	12,51	12,42	7,55	7,79	9,17	10,50
<chem>N(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1O</chem>	44,5	131—134/11	0,9186	1,4610	60,99	59,54	72,30	72,56	12,64	12,58	7,02	7,25	8,53	7,84
<chem>N(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1O</chem>	40,8	136—139/11	0,9331	1,4688	60,99	59,46	72,30	72,60	12,64	12,49	7,02	7,40	8,53	8,75
<chem>N(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1O</chem>	44,2	141—145/11	0,9316	1,4687	65,61	63,73	73,18	73,37	12,75	12,94	6,56	6,58	7,97	9,23

Таблица 3



R	Выход в %	Т. кип. в С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ в %						Т. пл. солей в °С		
					вычислено	найдено	С		Н		N		хлор-гидратов	подмети-латов	подэти-латов
							вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено	вычис-лено	найдено			
 N(CH ₂)CH ₂ CH ₂	62,7	196—198/3	1,0565	1,5228	95,75	96,37	72,03	72,23	9,37	9,33	4,20	4,36	175	110	—
 N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂	75,5	206—208/3	1,0324	1,5170	100,37	101,81	72,57	72,63	9,55	9,39	4,02	4,38	110—113	—	—
 N(CH ₂)CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	59,6	215—217/3	1,0572	1,5267	104,99	105,06	73,09	73,05	9,76	9,50	3,87	3,66	125—126	150—152	123—124
 N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	67,5	221—223/3	1,0334	1,5175	109,61	110,00	73,56	73,98	9,93	10,32	3,72	4,02	—	—	—
 N(CH ₂)CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	74,2	234—236/3	1,0139	1,5070	109,61	110,22	73,56	73,50	9,93	10,03	3,72	3,99	110—112	185	—
 N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	58,6	240—242/3	1,0257	1,5167	114,23	114,84	73,99	74,03	10,09	9,81	3,59	3,49	—	—	—



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм.ст.	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		Анализ в %						Т. пл. солей в С		
					вычислено	найдено	С		Н		N		хлор-гидратов	йодметилатов	йодэтилатов
							вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено			
 N(CH ₃)CH ₂ CH ₃	58,8	198–200/3	1,0404	1,5170	95,75	96,94	72,03	72,15	9,37	9,26	4,20	4,38	142–143	182–185	—
 N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₃	71,4	202–204/3	1,0365	1,5165	100,37	101,33	72,57	72,75	9,55	9,29	4,02	3,99	128–130	102–103	—
 N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	69,0	208–210/3	1,0180	1,5085	104,99	105,92	73,09	73,24	9,76	9,57	3,87	4,07	140–142	139–140	170–171
 N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	72,7	214–216/3	1,0236	1,5158	109,61	110,75	73,56	73,84	9,93	10,23	3,72	3,99	—	—	—
 N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	58,5	220–222/3	1,0105	1,5080	109,61	110,75	73,56	73,56	9,93	10,06	3,72	3,99	—	—	—
 N(C ₂ H ₅)CH ₂ CH(CH ₃)CH(CH ₃)	62,4	228–230/3	1,0199	1,5110	114,23	115,19	73,99	73,67	10,09	9,97	3,59	3,48	—	—	—

и кватерону соединения изученного ряда лишены способности расширять коронарные сосуды сердца.

Таким образом, как показывают данные фармакологических исследований, замена в аминоэфирах *п*-бутоксибензойных кислот диалкиламиноалкильных остатков на циклогексилалкиламиноалкильные остатки приводит к потере способности расширять коронарные сосуды. Наряду с некоторым снижением холинолитической активности значительно снижается токсичность этих соединений. В противоположность гетероциклическим производным *п*-бутоксибензойных кислот не наблюдается избирательное действие на парасимпатические ганглии. Соединения с циклогексильным остатком в одинаковой степени угнетают и симпатические и парасимпатические ганглии.

Экспериментальная часть

4-(N-Метилциклогексиламино)-бутанол-2. В круглодонной колбе с обратным холодильником нагревают смесь 0,66 моля хлоргидрата циклогексилметиламина, 1 моля параформальдегида, 3,3 моля ацетона и 30 мл метилового спирта в течение 12 часов. По охлаждению обрабатывают раствором 27,0 г едкого кали в 120 мл воды и экстрагируют эфиром. Высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

4-(N-Этилциклогексиламино)-бутанол-2 получают аналогичным образом с применением циклогексилэтиламина и 30 мл этилового спирта взамен метилового.

4-(N-Метилциклогексиламино)-бутанол-2. В стеклянный цилиндр с притертой пробкой помещают 0,16 моля аминокетона, 200 мл 50%-ной уксусной кислоты и небольшими кусочками вносят 1 кг 2%-ной амальгамы натрия. Каждую новую порцию вносят после того, как предыдущая при непрерывном взбалтывании от руки полностью прореагировала. По окончании отделяют выделившуюся ртуть, переносят раствор в стакан и обрабатывают едким кали. Выделившийся слой аминспирта извлекают эфиром, высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

4-(N-Этилциклогексиламино)-бутанол-2 получают по описанию, данному для метилпроизводного.

4-(N-Метилциклогексимино)-3-метилбутанол-2. Смесь 0,6 моля хлоргидрата метилциклогексиламина, 1 моля параформальдегида, 1 моля метилэтилкетона и 30 мл метилового спирта нагревают на водяной бане в течение 12 часов. Обработку производят как показано в случае *4-(N-метилциклогексил)-аминобутанона-2*.

4-(N-Этилциклогексиламино)-3-метилбутанол-2 получают по аналогии с метилпроизводным с применением этилового спирта вместо метилового.

4-(N-Метилциклогексиламино)-3-метилбутанол-2. 0,15 моля *4-(N-метилциклогексиламино)-3-метилбутанола-2* в 200 мл 50%-ной уксусной кислоты восстанавливают 1 кг 2%-ной амальгамы натрия. После отделения ртути обрабатывают едким кали и аминоспирт извлекают эфиром. Высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

4-(N-Этилциклогексиламино)-3-метилбутанол-2 получают по аналогии с метилпроизводным.

Аминоэфиры. Эквивалентные количества хлорангидридов *n*-бутоксibenзойных кислот и соответствующих аминоспиртов в абсолютном бензоле нагревают в течение 4 часов. По охлаждении обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго, отделяют водный слой, насыщают его карбонатом натрия и дважды экстрагируют эфиром. Высушивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Хлоргидраты аминоэфиров. К эфирному раствору свежеперегнанного аминоэфира по каплям и при помешивании приливают эфирный раствор хлористого водорода. Выделившийся хлоргидрат отсасывают и тщательно промывают эфиром.

Йодалкилаты аминоэфиров. К эфирному раствору свежеперегнанного аминоэфира приливают алкилйодид, взятый с избытком. При стоянии выделяется кристаллический продукт, который отсасывают и тщательно промывают эфиром. В случае маслообразного осадка его несколько раз протирают с абсолютным эфиром, испаряют эфир и готовят водный раствор соли.

В ы в о д ы

1. С целью исследования свойств по снятию спазма коронарных сосудов сердца синтезировано 12 циклогексилалкиламиноалкиловых эфиров *n*-бутокси- и *n*-изобутоксibenзойных кислот, не описанных в литературе.

2. В качестве исходных аминоспиртов получены *4-(N-метил- и этилциклогексиламино)-бутанола-2*, *4-(N-метил- и этилциклогексиламино)-3-метилбутанола-2*, а также соответствующие им аминокетоны (4 аминоспирта и 4 аминокетона), также описываемые впервые.

3. Исследование фармакологических свойств показало, что введение циклогексильного кольца у азота в строение диалкиламиноалкиловых эфиров *n*-бутоксibenзойных кислот приводит к потере способности расширять коронарные сосуды сердца. Исчезает также избирательность действия на парасимпатические ганглии. Наряду со значительным снижением токсичности соединения в одинаковой степени угнетают и симпатические и парасимпатические ганглии.

Ս. Լ. Սոբոլյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Ս. Ն. Հովհաննիսյան,
Ն. Ս. Հակոբյան, Ջ. Ս. Գեորգիյան և Լ. Ս. Խոսրովյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԿՎԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՒԱՆ ՔՅՈՒՆԵՐԻ ԱՄԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳՎԱՍՈՒՄ

Հայտարարում XXI: Կվալիտետային ապահովման պայմանների մի բանի ցուցանիշները ստանդարտացված են և պահպանվում են հետևյալ կերպով:

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Շարունակելով գտնելիաները բոլորակալի ենթարկող նյութերի սինթեզը և պարզաբանությունների թվերների բնագավառում և նպատակ ունենալով ուսումնասիրել նրանց սրտի պահպանման ստանդարտի սպառումը հանելու հատկությունները, մենք ստացանք ամինաէսթերների մի նոր շարք:

Նախկինում ցույց էր արված, որ պարզաբանությունների թվերների ամինաէսթերների արկղամիջին մնացորդի կառուցը նույնպես որոշակի ազդեցություն է թողնում միացությունների խողիմալիտիկ հատկությունների վրա: Փարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների ավարտները ցույց տվեցին, որ հետազոտվող ամինաէսթերները զիտակիմալիտիկ ազդեցություններ են համեմատությամբ ավելի թույլ խողիմալիտիկ են և օժտված են պարասիմպատիկ գտնելիաները բոլորակալի ենթարկելու ընդունակությամբ:

Ներկա աշխատանքում մենք իրագործել ենք ցիկլոհեքսիլալիլամինալին մնացորդների պարունակող ամինաէսթերների սինթեզը: Հետաքրքիր էր ստուգել, թե ահա ամինաէսթերները, որոնց մեջ ազոտի ատոմը փակված չէ հետևյալից օգտակար, այլ կապված է մի կողմից ցիկլոհեքսիլ- և մյուս կողմից արկղի ազդեցություններ հետ, ինչպիսի ազդեցություն կունենան պերիֆերիկ խողիմալիտիկ և վեգետատիվ գտնելիաների վրա:

Սինթեզված են պարզաբանությունների թվերների 12 ցիկլոհեքսիլալիլամինալիլ էսթերներ (աղ. 3, 4) և նրանց ջրում լուծելի ազդերից՝ ջրահրատներն ու լուծակիլիաները:

Սինթեզված են նաև երանյութ հանդիսացող ամինալիտները՝ նրանց համապատասխան ամինալիտների վերականգնումով նատրիումի ամալգամայի միջոցով (աղ. 1, 2):

Փարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ թվերների զիտակիլամինալիլ էսթերների մեջ մեկ արկղիմին ազդեցության ցիկլոհեքսիլ մնացորդի մուտքով միացությունները կորցնում են սրտի պահպանման ստանդարտի ընդունակությունը: Ի հակադրություն պարզաբանությունների թվերների հետազոտվող ազդեցության ազդեցությունների, այս կարգի միացությունները զուրկ են ընտրողական ազդեցությունից: Ցածր տոքսիկականության հետ մեկտեղ սրանք ազդում են և՛ սիմպատիկ, և՛ պարասիմպատիկ գտնելիաների վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян. Ганглерон и опыт его клинического применения, АН АрмССР, Ереван, 1959, 13.
2. О. Hromatka, E. Eiles, Monatsh. **78**, 129 (1948) [С. А. **43**, 576ⁿ (1949)]; M. Mousson. R. Yacquier, Bull. Soc. chim. France **1952**, 1042; S. Mailhe, С. r. **153**, 1207 (1911).
3. Y. R. Reasenberg, S. D. Goldberg, J. Am. Chem. Soc. **67**, 933 (1945); E. Wedekind, E. Bruch, Lieb. Ann. **471**, 73 (1929).
4. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, В. Е. Бадалян, Э. А. Маркарян, Г. А. Хоренян. ДАН АрмССР **27**, 161 (1958).
5. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, ДАН АрмССР **24**, 105 (1957).