

А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. Н. Оганесян, Г. А. Хоренян,
 Р. А. Алексанян и Н. О. Степанян

Исследования в области производных *n*-алкоксибензойных кислот

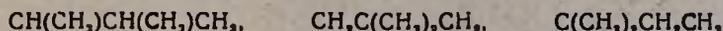
Сообщение XXII. α,β -Диметил- γ -метилпропил- и γ -дипропиламинопропиловые эфиры *n*-алкоксибензойных кислот

Настоящая работа посвящена поискам ганглиоблокирующих средств в области производных *n*-алкоксибензойных кислот.

Исследования по синтезу холинолитиков в ряду аминоэфиров *n*-алкоксибензойных кислот преследовали цель изучения связи между строением и холинолитическим действием соединений. Были получены серии препаратов со строго дифференцированными гомологическими рядами, в которых изменения проводились за счет алкокси-радикала в кислотном остатке, алкиленовой части, лежащей между азотом и эфиробразующим кислородом, а также алкильных радикалов, стоящих у азота в аминспиртовом фрагменте молекулы [1].

Фармакологические исследования препаратов показали, что в зависимости от состава и строения каждой группы веществ меняется сила холинолитического действия и даже направление его на никотиновые и мускариновые рецепторы.

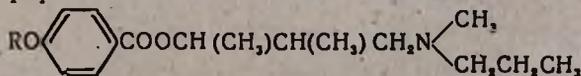
Так, наиболее благоприятной структурой для алкокси-радикала оказалось *n*-бутильное и первично-изобутильное строение. Из изомерных алкиленовых остатков



наибольшей активностью обладают аминоэфиры α,β -диметил- γ -диалкиламинопропанолов. Перемещение одной метильной группы в алкиленовом остатке из α -положения в β и наоборот приводит к снижению холинолитического действия у производных β,β -диметил- и α,α -диметил- γ -диалкиламинопропанолов.

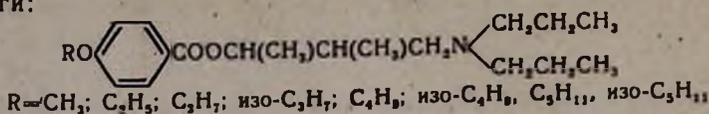
Строение радикалов, стоящих у азота, также оказывает влияние на активность соединений. Во всех случаях γ -диэтиламинопроизводные действуют сильнее по сравнению с соответствующими γ -диметиламиноаналогами.

С целью исследования влияния строения алкильных радикалов на ганглиоблокирующую активность аминоэфиров синтезированы изомерные γ -диэтиламинопроизводным γ -метилпропиламино- α,β -диметилпропиловые эфиры *n*-алкоксибензойных кислот:



R = CH₃; C₂H₅; C₃H₇; изо-C₃H₇; C₄H₉; изо-C₄H₉; C₅H₁₁; изо-C₅H₁₁

Для сравнения с этой группой получены также γ -дипропиламиноаналоги:



Аминоспирты получены конденсацией по Манниху метилпропил- и дипропиламинов с метилэтилкетонем и формальдегидом с последующим восстановлением аминокетонов амальгамой натрия в разбавленной уксусной кислоте. Выходы γ -метилпропиламино- α, β -диметилпропанола, а также соответствующего кетона ввиду растворимости в воде низки.

Дипропиламиноаналоги получены с выходами порядка 75% теоретического количества. В снятых Хажакяном и Григоряном ИК спектрах 3-метил-4-дипропиламинобутанона-2 и 3-метил-4-метилпропиламинобутанона-2 имеются полосы поглощения при 1718 и 1725 см^{-1} , характерные для карбонильной группы. В спектрах соответствующих им аминоспиртов имеются полосы поглощения при 3280 и 3300 см^{-1} , свидетельствующие о наличии гидроксильной группы.

Использованный в реакции конденсации дипропиламин получен через цианамид кальция с последующим гидролизом дипропилцианамида серной кислотой [2]. Метилпропиламин получен действием бромистого пропила на метиламин в бензоле.

Аминоэфир синтезируются взаимодействием хлорангидридов *n*-алкоксибензойных кислот с соответствующими аминоспиртами в абсолютном бензоле. Исследованы хлоргидраты, йодмети-

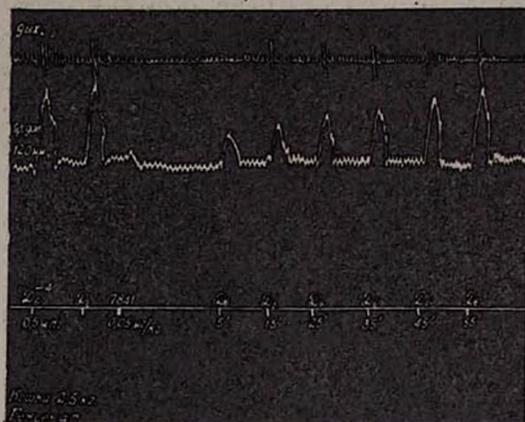


Рис. 1. Влияние препарата № 7841 на прессорный эффект субехолина. Кошка (2,5 кг) под гексеналовым наркозом. Запись сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка времени (2'') и отметка (в/в) введения вещества. D₈-введение субехолина.

латы и йодэтилаты аминоэфиров.

Фармакологическое исследование соединений проведено на изолированных органах и наркотизированных уретаном кошках. Опыты, проведенные на прямой мышце живота лягушки (никотиночувствительные холинорецепторы) и на изолированной кишке кошки (мускариночувствительные холинорецепторы), показали, что вещества обеих групп влияют преимущественно на никотиночувствительные холинореактивные структуры.

На наркотизированных уретаном кошках изучено влияние соединений на прессорный эффект субехолина*. Почти все вещества в до-

зах 0,025—5 мг/кг уменьшают этот эффект на 50% (рис. 1), что свидетельствует об избирательном никотинолитическом действии. Изучение веществ на депрессорный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва и внутривенным введением ацетилхолина, установило, что большинство из них в тех или иных дозах снимает депрессорный эффект блуждающего нерва и совершенно не влияет на эффекты ацетилхолина. Сравнительно активные представители снимают эффект блуждающего нерва в дозах 0,5 мг/кг (рис. 2).

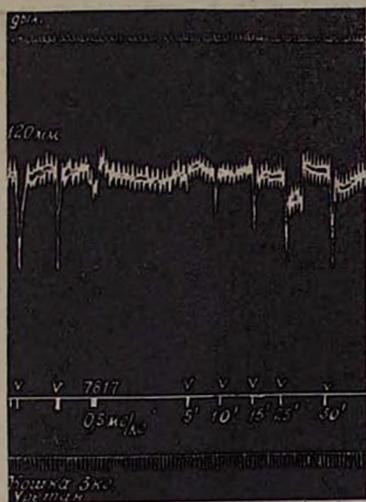


Рис. 2. Влияние препарата № 7817 на депрессорный эффект блуждающего нерва. Кошка (3 кг) под уретановым наркозом. Запись сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка времени (2''), отметка (в/в) введения веществ. V — раздражение периферического конца блуждающего нерва.

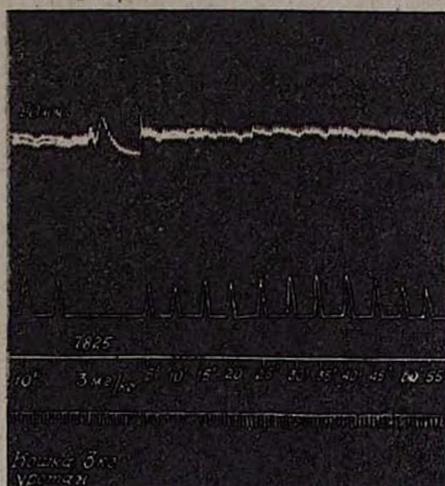


Рис. 3. Влияние препарат № 7825 на коронарное кровообращение. Кошка (3 кг) под уретановым наркозом. Запись сверху вниз: кровяное давление, отток крови из коронарного синуса, высота столбиков соответствует объемной скорости кровотока за 10'', отметка (в/в) введения веществ и времени.

На обездвиженных дитилином кошках испытано влияние веществ на спазм бронхов, вызванный прозеринем. В дозах до 5 мг/кг веса они не оказывают заметного бронхоспазмолитического действия.

Таким образом, отчетливое влияние изученных соединений на прессорный эффект субехолина, отсутствие депрессорного эффекта при введении ацетилхолина и отсутствие бронхоспазмолитического эффекта при прозериновом бронхоспазме свидетельствуют о том, что вещества лишены мускаринолитических свойств и избирательно блокируют никотиночувствительные холинореактивные рецепторы.

Изучение зависимости никотинолитической активности соединений от их строения показывает, что изменение строения алкокси-радикала

* Субехолин избирательно возбуждает только никотиночувствительные рецепторы.

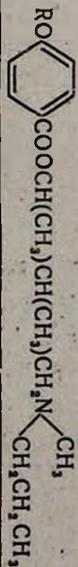
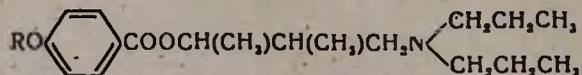


Таблица 1

R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d_{40}^{20}	n_{D}^{20}	MRD				А н а л и з в %			
					C		H		N			
					вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
CH ₂	58,5	180—182/2	1,0167	1,5090	84,31	86,14	69,59	69,87	9,27	9,27	4,77	4,95
CH ₂ CH ₂	52,4	193—195/2	1,0208	1,5130	88,96	90,50	70,32	70,34	9,50	9,55	4,55	4,80
CH ₂ CH ₂ CH ₂	64,6	196—198/2	1,0025	1,5050	93,57	95,08	70,96	71,21	9,72	9,88	4,36	4,22
(CH ₂) ₂ CH	52,7	192—194/2	1,9938	1,5030	93,57	95,60	70,96	70,64	9,72	10,00	4,36	4,49
CH ₂ (CH ₂) ₂	64,4	200—202/2	1,9927	1,5025	98,19	99,80	71,60	71,74	9,91	9,74	4,17	3,98
(CH ₂) ₂ CHCH ₂	53,3	198—200/2	1,0028	1,5060	98,19	99,37	71,60	71,86	9,91	9,72	4,17	4,31
CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	57,2	210—212/2	1,9790	1,4920	102,81	103,56	72,16	72,11	10,09	10,37	4,01	4,17
(CH ₂) ₂ CHCH ₂ CH ₂	61,0	208—210/2	0,9852	1,4860	102,81	101,88	72,16	72,09	10,09	10,29	4,01	4,10

Таблица 2



R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D		А н а л и з в %					
					вычислено	найдено	С		Н		N	
							вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH ₃	84,3	185—187/2	0,9942	1,4985	93,34	95,18	70,98	71,11	9,72	9,68	4,36	4,67
C ₂ H ₅	77,3	189—191/2	0,9817	1,4945	98,19	99,61	71,60	71,82	9,91	10,20	4,18	4,05
CH ₃ (CH ₂) ₂	72,6	193—195/2	0,9759	1,4940	102,81	104,05	72,16	72,35	10,09	10,34	4,01	4,17
(CH ₂) ₂ CH	72,4	187—189/2	0,9735	1,4940	102,81	104,51	72,16	72,30	10,09	10,35	4,01	4,20
CH ₃ (CH ₂) ₃	72,2	200—202/2	0,9895	1,5010	107,43	108,22	72,68	72,47	10,25	10,19	3,85	3,86
(CH ₂) ₂ CHCH ₂	70,2	197—199/2	0,9690	1,4905	107,43	108,55	72,68	73,05	10,25	10,35	3,85	4,13
CH ₃ (CH ₂) ₄	80	212—213/2	0,9648	1,4930	112,05	113,72	73,16	72,98	10,41	10,49	3,71	3,45
(CH ₂) ₃ CH(CH ₂) ₂	76,6	204—205/2	0,9645	1,4895	112,05	113,08	73,16	73,52	10,41	10,45	3,71	3,82

с удлинением и разветвлением углеродной цепи повышает активность. Так, повышение начинается у соединения с бутильным радикалом и его изобутильного аналога и достигает максимума у веществ с амилловым и изоамилловым остатками. Такая закономерность более отчетлива в ряду γ -метилпропиламино- α, β -диметилпропиловых эфиров.

Изучение влияния соединений в дозах 0,5—3 мг/кг на коронарное кровообращение показало, что большинство из них не увеличивает, а некоторые даже уменьшают количество крови, оттекающей из коронарного синуса. Коронаросуживающие свойства этих веществ более заметны в соединениях с амилокси- и, в частности, с изоамилокси-радикалами.

Среди изученных соединений наиболее выраженным коронарорасширяющим действием обладают α, β -диметил- γ -метилпропиламинопропиловый эфир *n*-бутоксibenзойной кислоты и α, β -диметил- γ -дипропиламинопропиловый эфир *n*-пропоксибензойной кислоты. Последний в дозе 1,5 мг/кг увеличивает объем крови на 15—20% с продолжительностью 20—30 минут (рис. 3).

Экспериментальная часть

4-(N-Метилпропил)-амино-3-метилбутанон-2. В круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником, кипятят смесь 0,6 моля хлоргидрата метилпропиламина, 0,75 моля параформальдегида и 2 моля метилэтилкетона в течение 12 часов. По охлаждении обрабатывают 40%-ным раствором едкого натра, извлекают эфиром, высушивают над прокаленным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме при 100—106°/60 мм. Выход 45% теории, d_4^{20} 0,9030; n_D^{20} 1,4495. M_{RD} найдено 46,75, вычислено 47,77.

Найдено %: С 68,79; Н 12,05; N 8,89

$C_9H_{19}NO$. Вычислено %: С 68,73; Н 12,17; N 8,97.

4-(N-Метилпропил)-амино-3-метилбутанол-2. В стеклянный цилиндр с притертой пробкой помещают 0,2 моля аминокетона, 200 мл 50%-ной уксусной кислоты и небольшими кусочками вносят 1 кг 2% амальгамы натрия. Каждую новую порцию вносят после того, как прореагирует предыдущая. По окончании отделяют выделившуюся ртуть и обрабатывают водный раствор насыщенным раствором едкого кали до расслоения. Извлекают эфиром, сушат над безводным сульфатом натрия и перегоняют в вакууме. Выход 35%; т. кип. 115—120°/30 мм, d_4^{20} 0,8812; n_D^{20} 1,4390. M_{RD} найдено 47,52, вычислено 49,22.

Найдено %: С 68,04; Н 13,23; N 9,01; ОН 11,75.

$C_9H_{21}NO$. Вычислено %: С 67,87; Н 13,29; N 8,79; ОН 10,61.

4-(N-Дипропил)-амино-3-метилбутанон-2 получен по аналогии с 4-(N-метилпропил)-аминопроизводным. Выход 73%, т. кип. 108—114°/60 мм, d_4^{20} 0,8534; n_D^{20} 1,4330. M_{RD} найдено 56,44, вычислено 56,94.

Найдено %: С 71,15; Н 12,30; N 7,84
 $C_{11}H_{23}NO$. Вычислено %: С 71,29; Н 12,51; N 7,55.

4-(N-Дипропил)-амино-3-метилбутанол-2 получен по описанию, данному для 4-(N-метилпропил)-амино-3-метилбутанола-2. Выход 75,5%, т. кип. 125—130°/30 мм, d_4^{20} 0,8570; n_D^{20} 1,4380. M_{RD} найдено 57,37, вычислено 58,46.

Найдено %: С 70,65; Н 13,53; N 7,76; OH 10,19
 $C_{11}H_{23}NO$. Вычислено %: С 70,53; Н 13,45; N 7,47; OH 9,07.

Аминоэфиры. К бензольному раствору 0,05 моля хлорангидрида п-алкоксибензойной кислоты приливают бензольный раствор 0,06 моля аминоспирта. Нагревают на водяной бане в течение 4 часов. По охлаждении обрабатывают разбавленной соляной кислотой до кислой реакции на конго, отделяют водный слой, обрабатывают последний карбонатом натрия и экстрагируют эфиром. Высушивают над серно-кислым натрием и перегоняют.

В ы в о д ы

1. Получено 16 α,β -диметил- γ -метилпропил- и γ -дипропиламинопропиловых эфиров п-алкоксибензойных кислот.

2. Исследованиями фармакологических свойств растворимых солей (хлоргидраты, йодалкилаты) аминоэфиров показано, что они лишены мускаринолитических свойств и обладают преимущественно Н-холинолитическим действием.

Институт тонкой органической химии
 АН АрмССР

Поступило 3 IV 1963

Ա. Լ. Մեջոյան, Վ. Գ. Սփրիկյան, Ա. Կ. Հովհաննիսյան,
 Գ. Ս. Խորենյան, Ռ. Ս. Ալեքսանյան և Կ. Օ. Սեփանյան

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ պ-ԱԼԿՕՔՍԻԲԵՆԶՈՅԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Հաղորդում XXII: պ-Ալկօքսիբենզոյական բրուների α,β -դիմեթիլ- γ -մեթիլպրոպիլ- և γ -դիպրոպիլամիմապրոպիլ էսթերները

Ա մ փ ո փ ու մ

Սույն աշխատանքը նվիրված է պ-ալկօքսիբենզոյական թթուների ածանցյալների բնագավառում գանգլիաները բլոկադայի ենթարկող նյութերի որոնումներին:

Սույն աշխատիկ միացութունների սինթեզի ուղղութիւնում և նախկինում կատարված հետազոտութունները նպատակ ունեն պարզել զանազան հոմոլոգիական շարքերով սինթեզված պ-ալկօքսիբենզոյական թթուների ամինաէսթերների կառուցվածքի և բիոլոգիական հատկութունների միջև գոյութուն ունեցող կապը:

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ կախված նյութի կառուցվածքից, լուրաքանչլուր խումբ միացությունների մոտ փոխվում է ոչ միայն խոլինալիտիկ ազդեցության ուժը, այլև ազդեցության ուղղությունը նիկոտինաման, կամ մուսկարինաման ռեցեպտորների վրա: Պարզվեց, որ ալլոքսի ռադիկալի առավել բարենհաջող կառուցվածքը ներկայացնում են նորմալ բուտոքսի և առաջնային իդրոբուտոքսի կառուցվածքները, իսկ իզոմեր ակրիկնային մնացորդներից ամենից ակտիվները α, β -դիմեթիլ- γ -դիալիլամինապրոպանոլային էսթերներն են: Ալիլինային մնացորդում α -տեղից մեկ մեթիլ խմբի տեղափոխումը β -տեղը և հակառակը իջեցնում է ակտիվությունը: Ազոտի մոտ կանգնած ռադիկալների կառուցվածքը նույնպես ազդում է խոլինալիտիկ ակտիվության վրա: Բոլոր դեպքերում γ -դիմեթիլամինաածանցյալներն ավելի ակտիվ են γ -դիմեթիլամինաածանցյալներին: Նպատակ ունենալով ավելի խորն ուսումնասիրել ազոտի մոտ եղած ակրիլ ռադիկալների կառուցվածքի ազդեցությունը նրանց գանգլիալիտիկ ակտիվության վրա, մենք սինթեզեցինք γ -դիմեթիլամինաածանցյալներին իզոմերներ հանդիսացող պ-ալլոքսիբենզոլական թթուների γ -մեթիլպրոպիլ ամինաէսթերները: Համեմատության համար ստացանք նաև սրանց γ -դիպրոպիլամինաածանցյալները:

Ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ հիշյալ միացություններն օժտված են ն-խոլինալիտիկ ազդեցությամբ և բոլորովին զուրկ են մուսկարինալիտիկ ազդեցությունից: Ազոտի մոտ եղած դիմեթիլ և դիէթիլ ռադիկալները մեթիլպրոպիլ և դիպրոպիլ ռադիկալներով փոխարինումն առանձնապես չի անդրադառնում նրանց խոլինալիտիկ ակտիվության վրա:

Ուսումնասիրված միացություններից մի քանիսը լայնացնում են սրտի պսակաձև անոթները: Նրանցից համեմատաբար ակտիվներն են բուտոքսիբենզոլական թթվի α, β -դիմեթիլ- γ -մեթիլպրոպիլ ամինապրոպիլային և պ-պրոպոքսիբենզոլական թթվի α, β -դիմեթիլ- γ -դիպրոպիլամինապրոպիլային էսթերները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Լ. Մնձոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Ա. Ա. Դոխիկյան, Ա. Ն. Օգանեսյան, Մ. Գ. Գրիգորյան, Վ. Ե. Բաձալյան, Յ. Ա. Մարկարյան, Գ. Ա. Խորենյան, ԴԱՆ ԱրմՍՍՐ 18, 7, 39, 75 (1954); 18, 85 (1954); 21, 27, 121 (1955); 24, 105 (1957); 27, 161 (1958); 30, 287 (1960); 31, 161 (1960); 33, 21 (1961); Իզվ. ԱՆ ԱրմՍՍՐ, ԽՈ 16, 163 (1963).
2. Синтезы орг. препаратов 1. ИЛ, Москва, 1949, 179, 180.