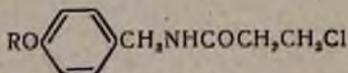


А. Л. Миджоян, М. Г. Цинкер и Н. Е. Акопян

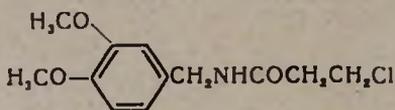
## Исследования в области аминов и их производных

### XVI. Некоторые *l*-алкоксибензиламида β-хлорпропионовой кислоты как возможные противосудорожные вещества

В развитие работ по синтезу различных групп аминов и их производных [1] и на основании противосудорожной активности бензиламида β-хлорпропионовой кислоты (хлоракон), применяемого в медицинской практике для лечения эпилепсии и паркинсонизма, были получены аналоги хлоракона, содержащие в пара-положении ароматического ядра алкоксильные остатки:



По литературным данным [2], диметоксипроизводное хлоракона



обладает противосудорожным действием, не уступающим действию хлоракона. В связи с этим представлялось интересным выяснить влияние алкоксирадикалов на противосудорожную активность бензиамидов.

*l*-Алкоксибензиламида β-хлорпропионовой кислоты получены взаимодействием соответствующих аминов с хлорангидридом β-хлорпропионовой кислоты в среде хлористого метилена. Алкоксибензиламины, частично описанные ранее [3], получались восстановлением амидов *l*-алкоксибензойных кислот алюмогидридом лития. В таблице 1 приводятся данные о новых аминах, использованных в настоящем исследовании.

Данные о *l*-алкоксибензиламидах приведены в таблице 2. В экспериментальной части описан *l*-гексилоксибензиламид β-хлорпропионовой кислоты, по примеру которого получены остальные.

Исследование противосудорожной активности соединений проводилось на белых мышах. В качестве моделей судорожных состояний были использованы методика максимального электрошока (пропусканием переменного тока через голову животного при помощи корнеальных электродов) и судороги, вызываемые коразолом, никотином, ареколином. Использование нескольких экспериментальных моделей вызвано тем, что ни одна из них не воспроизводит полностью патологических процессов, имеющих место в клинике при возникновении судорог и гиперкинезов.

Никотиновые и ареколиновые судороги обычно используются при тестировании лекарственных средств, эффективных при паркинсонизме. Действие коразола на центральную нервную систему лучше других тестов воспроизводит явления, возни-



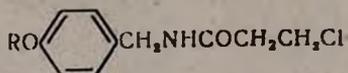
Таблица 1

R	Выход в %	Т. кип. в °С/мм	Молекулярные формулы	M <sub>D</sub> <sup>20</sup>	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	M <sub>D</sub>		Анализ		Т. пл. Хлорид- ратон в °С	Анализ					
						вычислено	найдено	С	Н		°	N	определено	получено		
н <sub>10</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	64,6	112—114/5	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NO	1,5166	0,9897	54,34	54,74	73,70	73,80	9,57	9,31	7,81	8,10	255—256	16,43	16,41
C <sub>2</sub> H <sub>11</sub>	62,6	132—133/5	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> NO	1,5160	0,9802	59,08	59,65	74,61	74,59	9,84	9,76	7,28	6,98	240—212	15,43	15,27
C <sub>2</sub> H <sub>12</sub>	61,5	135—136,5	C <sub>12</sub> H <sub>21</sub> NO	1,5080	0,9690	63,58	63,77	75,31	75,20	10,28	10,30	6,75	6,74	228—229	14,51	14,58
C <sub>2</sub> H <sub>13</sub>	68,3	140—142,5	C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> NO	1,5090	0,9531	68,19	69,32	76,01	76,26	10,39	10,09	6,33	6,40	223—224	13,79	13,97

кающие при малых эпилептических припадках, в то время как максимальный электрошок напоминает большой эпилептический припадок.

Никотин (основание) вводился мышам подкожно в дозе 6 мг/кг, ареколиин (бромгидрат) — в дозе 15 мг/кг, коразол — в дозе 60 мг/кг. Испытуемые препараты вводились внутривенно в виде коллоидной взвеси (0,5%-ный коллоидный раствор) в дозе 100—200 мг/кг за 60 минут до введения коразола, никотина, ареколиина или до нанесения электрического раздражения.

Таблица 2



R	Выход в %	Т. пл. в °С	Молекулярные формулы	А н а л и з в °							
				С		Н		N		Cl	
				вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH <sub>3</sub>	74,5	114—115	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>2</sub>	58,02	57,93	6,15	6,32	6,15	6,41	15,60	15,58
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	73,2	109—110	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>2</sub>	59,62	59,85	6,62	6,65	5,79	5,89	14,90	14,95
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	75,4	102—103	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	60,62	60,84	7,04	7,22	5,44	5,38	13,89	14,00
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	84,7	87—88	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	60,62	60,42	7,04	7,16	5,44	5,61	13,89	13,83
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	77,4	113—114	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	62,45	62,21	7,43	7,32	5,24	5,51	13,30	13,49
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	74,4	96—97	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub>	62,45	62,71	7,43	7,44	5,24	5,09	13,30	13,33
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	80,1	103—104	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	63,58	63,60	7,76	7,57	4,93	4,74	12,52	12,59
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	74,7	90—91	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub>	63,58	63,60	7,76	7,70	4,93	4,68	12,52	12,79
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	78,5	106—107	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>2</sub>	65,61	64,69	8,12	8,35	4,74	4,94	11,91	12,18
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	81,4	112—113	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ClNO <sub>2</sub>	65,58	65,77	8,34	8,34	4,49	4,79	11,07	10,97

Вызываемые судороги оценивались по трехбалльной системе: 3 балла (+++) — сильные судороги, 2 (++) — судороги средней силы и 1 (+) — слабые судороги. Критерием противосудорожного эффекта по методике электрошока принималось отсутствие тонической экстензорной фазы припадка.

Данные по изучению 11 препаратов (в том числе хлоракона), приведенные в таблице 3, свидетельствуют о том, что вещества не оказывают влияния на ареколиновый тремор у мышей. В отношении никотиновых судорог наблюдается определенная активность: так, л-метоксипроизводное вызывает судороги средней силы, а увеличение алкоксирадикала повышает противосудорожную активность. Вещество с этоксирадикалом в дозе 220 мг/кг почти полностью предупреждает появление судорог и по силе действия равно хлоракону. Дальнейшее увеличение радикала снижает активность препаратов. Что же касается действия на коразоловые судороги, то в этом случае также слабо действуют только первые два вещества этого ряда с метокси- и этоксирадикалами.

Исследование противосудорожной активности этой группы веществ при электрическом раздражении показывает, что введение препаратов с метокси-, пропокси-, амилокси- и гексилоксирадикалами

вызывает нетипичное течение судорожного припадка, однако они по силе действия резко уступают хлоракону.

Таким образом, введение алкоксирадикалов в пара-положение хлоракона снижает противосудорожную активность последнего.

Таблица 3 Экспериментальная часть

№ пре- паратов	R	Противосудорожная активность		
		нико- тина	кора- зола	ареко- лина
7313	CH <sub>3</sub> O	++	++	+++
7314	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	+	++	+++
7315	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	++	+++	+++
7457	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O	+++	++	+++
7316	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	+++	+++	+++
7753	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	+++	+++	+++
7498	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	+++	+++	+++
7499	изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O	+++	+++	+++
7458	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> O	+++	+++	+++
7459	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> O	+++	+++	+++
хлоракол		+	+	+++

*n*-Гексилоксибензиламин.

В круглодонную колбу помещают 0,4 моля алюмогидрида лития в 600 мл абсолютного эфира и при перемешивании вносят 0,2 моля амида *n*-гексилоксибензойной кислоты. Смесь нагревают на водяной бане в течение 5 часов, после чего при охлаждении льдом и перемешивании медленно приливают 80 мл воды. Отсасывают осадок, многократно промывают эфиром. Эфирный раствор высу-

шивают над прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме в токе азота, так как амин быстро превращается в карбонат.

*n*-Гексилоксибензиламид  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты. В круглодонную колбу помещают 9,1 моля *n*-гексилоксибензиламина в 25 мл хлористого метилена и охлаждают в бане со льдом (0–5°). Прилив раствор 4,2 г едкого натра в 25 мл воды, энергично перемешивают и по каплям добавляют 0,103 моля хлорангидрида  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты так, чтобы температура смеси не превышала 10°; pH среды держится на уровне 7,5–8. Далее перемешивание продолжают при комнатной температуре еще 2 часа. Кристаллический осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 70%-ного спирта. Из маточника, промытого водой до нейтральной реакции, выделяют дополнительное количество продукта.

### Выводы

С целью изучения противосудорожных свойств получено 10 *n*-алкоксибензиламитов  $\beta$ -хлорпропионовой кислоты и промежуточные *n*-изобутоксид-, амилокси-, гексилокси- и гептилоксибензиламины.

Данные фармакологических исследований показали, что введение алкоксирадикала в пара-положение ароматического ядра хлоракона резко снижает противосудорожную активность последнего.

Ս. Լ. Մճոյան, Մ. Գ. Ճիճկեւ և Կ. Ե. Հակոբյան

## ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XVI. 3-Քլորպրոպիոնաթթվի մի բունի պ-ալկոքսիբենզիլամիդները որպես հնարավոր հակացնցումային նյութեր

Ա մ փ ո փ ո ռ մ

Ինչնիով  $\beta$ -քլորպրոպիոնաթթվի բենզիլամիդի (քլորակոն) ցուցարեքած հակացնցումային ակտիվութունից և նպատակ ունենալով ստանալ նոր ակտիվ միացութուններ, ներկա հաղորդման մեջ նկարագրված է  $\beta$ -քլորպրոպիոնաթթվի պ-ալկոքսիբենզիլամիդների սինթեզ և ուսումնասիրված է ալկոքսի խմբերի ազդեցութունը բենզիլամիդների հակացնցումային ակտիվության վրա:

$\beta$ -Քլորպրոպիոնաթթվի պ-ալկոքսիբենզիլամիդներն ստացված են համապատասխան ամինների և  $\beta$ -քլորպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդմամբ, մեթիլենքլորիդի միջավայրում, իսկ ալկոքսիբենզիլամիդները սինթեզված են պ-ալկոքսիբենզոլական թթուների ամիդները լիթիումի ալյումահիդրիդով վերականգնելով:

Ստացված են  $\beta$ -քլորպրոպիոնաթթվի 10 պ-ալկոքսիբենզիլամիդներ, որոնց ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրութունները ցույց են տվել, որ քլորակոնի արոմատիկ օղակի պարա դիրքում ալկոքսիխմբի ներմուծումն իջեցնում է վերջինիս հակացնցումային ակտիվութունը:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ա. Լ. Մճոյան, Ն. Ա. Բաբյան, Ա. Ա. Դոխյան, *Изв. АН АрмССР*, XH 11, 273 (1958); Ա. Լ. Մճոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Գ. Լ. Սաթյան, *там же* 11, 281, 429 (1958); Ա. Լ. Մճոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Ա. Ա. Դոխյան, *там же* 11, 357 (1958); 14, 369 (1961); Ա. Լ. Մճոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Ա. Ն. Օգանեսյան, *там же* 11, 363 (1958); Ա. Լ. Մճոյան, Մ. Ա. Կալդրիկյան, *там же* 12, 55 (1959); Ա. Լ. Մճոյան, Ն. Մ. Օգանջանյան, *там же* 12, 291 (1959); Ա. Լ. Մճոյան, Շ. Գ. Ագաբալյան, *там же* 12, 370 (1959); Ա. Լ. Մճոյան, Ա. Ա. Արոյան, Դ. Ր. Օսեպյան, *там же* 14, 158 (1961); Ա. Լ. Մճոյան, Վ. Գ. Աֆրիկյան, Գ. Ա. Խորենյան, *там же* 14, 363 (1961).
2. Ն. Կ. Կոչետկով, Ն. Վ. Դուբելկին, *ЖОХ* 26, 2612 (1956).
3. Ա. Լ. Մճոյան, Ն. Ա. Բաբյան, *Изв. АН АрмССР*, XH 11, 351 (1958):