

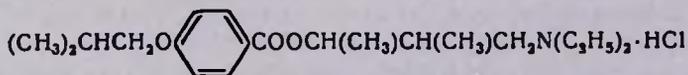
ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ  
*n*-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

XXIV. АЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ *n*-ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛЕНОКСИБЕНЗОЙНЫХ  
 КИСЛОТ

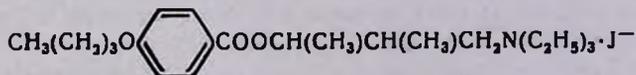
А. Л. МНДЖОЯН, А. А. САРКИСЯН и Н. Е. АКОПЯН

Путем перестановки диалкиламиноалкиленового и алкильного остатков получен небольшой ряд перевернутых аналогов ранее синтезированных аминокэфиров *n*-алкоксисбензойных кислот. Данные фармакологических исследований показали, что несмотря на сохранение общих контуров структуры, такая перестановка групп снижает холинолитическую и ганглиоблокирующую активность. Одновременно исчезают коронарорасширяющие и анестезирующие свойства.

Исследованиями, проведенными ранее в области синтеза холинолитиков в ряду аминокэфиров *n*-алкоксисбензойных кислот [1], были выявлены некоторые закономерности по связи химического строения с холинолитическими, ганглиоблокирующими и коронарорасширяющими свойствами аминокэфиров, содержащих аминокислотный остаток различного строения. Наиболее благоприятными структурами оказались производные  $\alpha, \beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламино-пропанолов с *n*-бутильным и изобутильным радикалами в кислотной части молекулы. Два препарата—ганглерон (I) и кватерон (II) в виде хлоргидрата и йодэтилата, соответственно, нашли применение как лекарственные средства, расширяющие коронарные сосуды и понижающие кровяное давление.



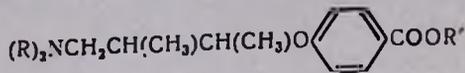
I



II

Биологическую активность препаратов и более длительное их действие, по-видимому, следует приписать строению аминокислотного фрагмента, благодаря которому аминокислоты подвергаются более медленному гидролизу, под действием ложной и истинной холинэстераз, чем производные диалкиламиноэтанола.

Представлялось интересным, путем перестановки алкильного и аминокислотного остатков при сохранении общих контуров молекулы, получить сложные эфиры следующего строения (III):



## III

в которых аминспиртовый остаток связан с кислотным простой эфирной связью. Гидролиз этих соединений должен привести к образованию аминокислоты и соответствующих спиртов, что несомненно должно было отразиться на свойствах веществ.

Синтез этих соединений был осуществлен взаимодействием  $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламинопропилхлоридов с алкиловыми эфирами *l*-оксибензойной кислоты в присутствии этилата натрия. Аминоэфиры переводились в растворимые в воде соли (хлоргидраты и йодалкилаты), которые представляют собой некристаллизующиеся подвижные маслообразные продукты.

В экспериментальной части описывается способ получения этилового эфира *l*- $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диметиламинопропоксибензойной кислоты, по примеру которого получены все остальные вещества этого ряда (табл.).

Изучение фармакологических свойств соединений проводилось на кровяном давлении и дыхании наркотизированных кошек. Действие на холинореактивные системы исследовалось на изолированных органах (прямая мышца живота лягушки) и на целом животном (кошка), общее действие и токсичность — на мышцах, анестезирующее — на роговице глаза кролика.

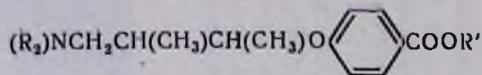
В опытах на прямой мышце живота лягушки определялась способность препаратов изменять тонус и высоту ацетилхолинового сокращения после 10-минутного воздействия препаратов в разведениях  $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-6}$ . Результаты исследований показали, что вещества не обладают прямым холиномиметическим действием и проявляют никотинолитические свойства, уменьшая, а в отдельных случаях предупреждая появление ацетилхолинового сокращения мышцы; йодалкилаты в концентрации  $1 \cdot 10^{-6}$  уменьшают на 50—100%. Изменение углеродной цепи алкильных радикалов ( $C_1$ — $C_4$ ) в сложно-эфирной группе не дает значительных сдвигов активности.

Для изучения влияния аминоэфиров на холинореактивные системы в условиях опыта на целом животном определялась способность препаратов изменять гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва и введением ацетилхолина, а также влияние на гипертензивное действие субехолина. В результате оказалось, что хлоргидраты в дозах 0,5—3 мг/кг веса вызывают незначительное понижение кровяного давления; йодалкилаты — в дозе 0,5 мг/кг веса животного (рис. 1). На дыхание вещества в дозах 1—3 мг/кг не оказывают существенного влияния.

В опытах на наркотизированных кошках показано, что аминоэфиры значительно уменьшают гипертензивный эффект и возбуждение дыхания, вызываемое внутривенным введением субехолина. Блокирующее действие хлоргидратов проявляется в дозах 2—3 мг/кг, а у йодалкилатов — в дозе 0,2—0,5 мг/кг веса животного (рис. 1).

Большинство изученных соединений уменьшают гипотензивное действие, вызванное раздражением блуждающего нерва. У хлоргидратов это действие наблюдается при введении их в больших дозах 1—3 мг/кг. Блокирующее действие йодалкилатов сильнее и наступает при введении их в дозах 0,1—1 мг/кг (рис. 2). На наркотизированных кошках препараты в дозах 1—3 мг/кг не изменяют депрессорное действие ацетилхолина, т. е. не проявляют мускаринолитического действия.

Таблица



R	R'	Выход в %	Т. кип. в °С	Давление в мм	Молекулярная формула	d <sub>4</sub> <sup>20</sup>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	MR <sub>D</sub>		Анализ в %					
								вычислено	найдено	С		Н		N	
										вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	37,8	158—160	2	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N	1,0741	1,5211	79,72	79,20	68,78	69,01	9,01	9,30	5,01	4,97
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	51,4	165—167	2	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	1,0483	1,5150	88,96	88,42	70,32	70,60	9,50	9,56	4,55	4,80
CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	42,8	162—164	2	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	1,0607	1,5230	84,34	84,50	69,58	69,71	9,27	9,50	4,77	4,57
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	55,7	176—178	2	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N	1,0202	1,5084	93,57	93,99	70,99	71,27	9,71	9,94	4,35	4,71
CH <sub>3</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	52,7	154—156	2	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	1,0314	1,5100	84,34	85,17	69,58	69,75	9,27	9,31	4,77	4,55
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	50,0	170—172	2	C <sub>19</sub> H <sub>31</sub> O <sub>3</sub> N	1,0003	1,5020	93,57	94,26	70,99	70,81	9,71	9,94	4,35	4,52
CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	30,1	169—171	2	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	1,0523	1,5190	88,96	88,66	70,32	70,51	9,50	9,72	4,55	4,54
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	52,9	180—182	2	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N	1,0225	1,5100	98,15	98,13	71,60	71,45	9,91	9,67	4,17	4,41
CH <sub>3</sub>	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	26,4	164—166	2	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	1,0402	1,5150	88,96	89,12	70,32	70,62	9,50	9,45	4,55	4,57
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	50,6	168—170	2	C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>3</sub> N	1,0061	1,5021	98,15	98,43	71,60	71,61	9,91	9,87	4,17	4,05

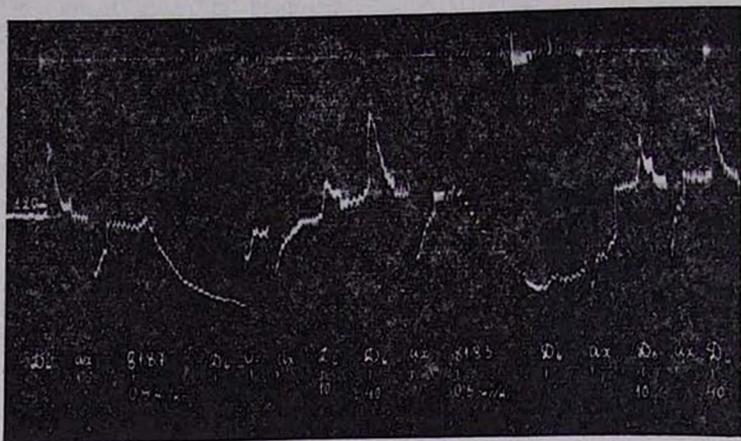


Рис. 1. Влияние препарата 8187 (Йодметилат изопропилового эфира *п*- $\alpha$ , $\beta$ -диметил- $\gamma$ -диметиламинопропоксibenзойной кислоты) и 8183 (Йодметилат этилового эфира *п*- $\alpha$ , $\beta$ -диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропоксibenзойной кислоты) на дыхание, кровяное давление, эффекты субехолина ( $D_6$ ), и ацетилхолина.

Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,6 кг). Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени. Препараты 8187 и 8183 в дозе 0,5 мг/кг понижают кровяное давление и полностью снимают гипертензивный эффект субехолина.

На гипотензивный эффект ацетилхолина не оказывают влияния.

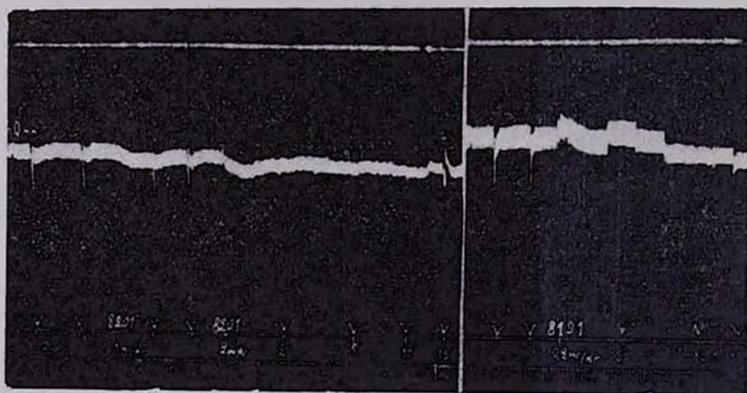


Рис. 2. Влияние препаратов 8201 (хлоргидрата) и 8191 (Йодметилата) изобутилового эфира *п*- $\alpha$ , $\beta$ -диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропоксibenзойной кислоты на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва.

Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения и раздражение, отметка времени. Хлоргидрат 8201 и йодметилат 8191 первый в дозе 2 мг/кг, второй в дозе 0,2 мг/кг снимают полностью гипотензивный эффект блуждающего нерва на 15 минут.

Анестезирующие свойства хлоридратов изучались на роговице глаза кролика. Все соединения лишены этих свойств.

В опытах на мышях изучались токсичность и общее действие препаратов. При подкожном введении находились максимальные дозы. Хлоридраты по сравнению с йодакматами оказались менее токсичны.

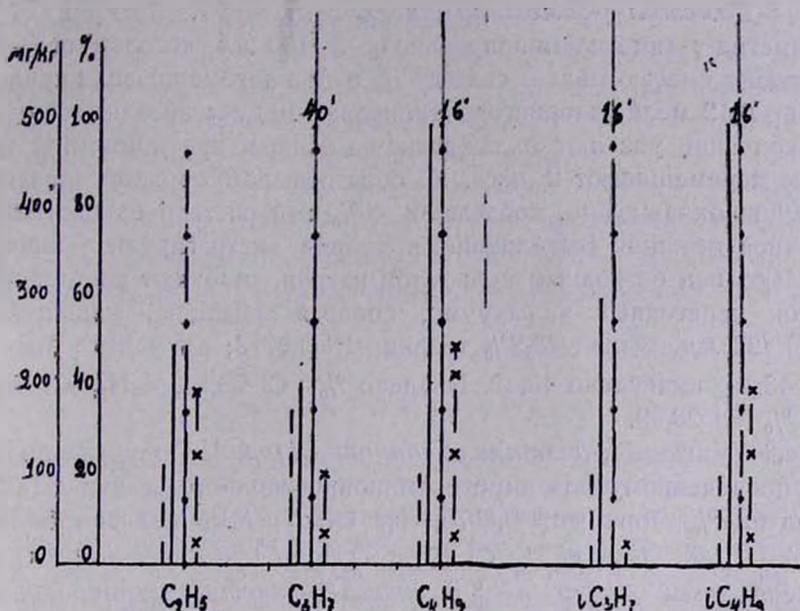


Рис. 3. Изменение никотинолитического действия и токсичности в зависимости от строения. По оси ординат отложены максимально переносимые дозы препаратов в миллиграммах на килограмм веса и процент снижения ацетилхолинового сокращения прямой мышцы живота лягушки.

По оси абсцисс указано значение алкоксирадикалов.

Токсичность — — — — аминов эфиров *n*-алкоксибензойной кислоты. Никотинолитическое — — — — — Токсичность ————— алкиловые эфиры *n*- $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диэтиламинопропоксибензойной кислоты. Никотинолитическое —x—x—x—x—.

Сравнение фармакологических свойств изученных соединений со свойствами  $\alpha,\beta$ -диметил- $\gamma$ -диалкиламиноэтиловых эфиров *n*-алкоксибензойных кислот [2] (рис. 3) показывает, что у перевернутых аналогов наблюдается понижение никотинолитической активности. Такая же закономерность наблюдается при сравнении ганглиоблокирующих свойств. Отсутствуют также анестезирующие свойства, в то время как аминоэфиры *n*-алкоксибензойных кислот проявляют выраженный анестезирующий эффект. Резко понижаются и коронарорасширяющие свойства. Если ганглерон и кватерон в дозе 1—1,5 мг/кг расширяют сосуды в течение 50—60 минут [2], перевернутые аналоги даже в дозе 3—5 мг/кг не обладают аналогичным действием.

Таким образом, указанная перестановка аминокислотного и алкильного остатков в аминоэфирах *n*-алкоксибензойных кислот при условии сохранения радикалов без изменений приводит к понижению

активности полученных соединений; при этом понижается также токсичность.

### Экспериментальная часть

*α,β-Диметил-γ-диметиламинопропилхлорид.* Раствор 0,1 моля α,β-диметил-γ-диметиламинопропанола в 150 мл абсолютного эфира охлаждают смесью льда и соли до 0° и при перемешивании приливают раствор 0,12 моля хлористого тионила в 100 мл абсолютного эфира. По окончании удаляют охлаждающую баню и при комнатной температуре перемешивают 2 часа. К образовавшемуся хлоргидрату хлорида, при охлаждении, добавляют 40%-ный раствор едкого натра до щелочной реакции. Выделившийся хлорид экстрагируют эфиром, высушивают над безводным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 76—77°/22 мм. Выход 42,2% теории;  $d_4^{20}$  0,8773;  $n_D^{20}$  1,4330;  $M_{RD}$  найдено 43,19, вычислено 43,22. Найдено %: Cl 23,35.  $C_7H_{16}NCl$ . Вычислено %: Cl 23,69.

*α,β-Диметил-γ-диэтиламинопропилхлорид.* Получают по описанию, приведенному для диметиламинопроизводного; т. кип. 90°/20 мм. Выход 62,7% теории;  $d_4^{20}$  0,8975;  $n_D^{20}$  1,4437;  $M_{RD}$  найдено 52,53, вычислено 52,56. Найдено %: Cl 19,66.  $C_9H_{20}NCl$ . Вычислено %: Cl 19,94.

*Этиловый эфир п-α,β-диметил-γ-диметиламинопропоксibenзойной кислоты.* Готовят алкоголят из 50 мл абсолютного этанола и 0,104 г-ат натрия. При перемешивании приливают раствор 0,1 моля этилового эфира п-оксибензойной кислоты в 70 мл абсолютного этанола и затем, медленно, в течение 30—40 минут, раствор 0,1 моля свежеперегнанного α,β-диметил-γ-диметил-аминопропилхлорида в 50 мл абсолютного спирта. Нагревают 5 часов, отгоняют спирт, к остатку приливают воду и экстрагируют эфиром выделившийся маслянистый слой. Эфирный раствор высушивают прокаленным сульфатом натрия, отгоняют растворитель и остаток перегоняют в вакууме.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 26 X 1966.

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ԱՎԱԿՕՔՄԻԲՆԵԶՈՑԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ  
ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

XXIV. Գ-ԴԻԱԿԻԱՄԻՆԱԱԿԻԼԵՏՔՄԻ-ԲՆԵԶՈՑԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆԵՐԻ ԱԿԻԼԱՑԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐ

Ա. Լ. ՄՆԶՈՅԱՆ, Հ. Ա. ՍԱՐԿՅԱՆ Է Ն. Ե. ՀԱԿՈՑՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

ԱՎԱԿՕՔՄԻԲՆԵԶՈՅԻԱԿԱՆ ԹԹՈՒՆՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ ԿԱՊԱՐՎԱԾ ՀԵՏԱԳՈՒՄ  
ՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՎ ԱՄԻՆԱԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀՈՄՈՂՈՂԻԱԿԱՆ ՉԱՐՔԵՐՈՒՄ ՀԱՅՄԱՆԱԲԵՐՎԵՅԻՆ  
ՄԻ ՉԱՐՔ ՕՐԻՆԱՀԱՓՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՆՐԱՆՑ ԿԱՌՈՎՎԱԾՔԻ Է ԽՈՒԽՆԱԽԻՒԽԻԿ

դանդիխաները րյոկայալի ենթարկելու և սրտի պսակածև անոթները լայնացնելու հատկությունների միջև:

Ներկա հոգվածում նկարագրվում են պ-դիալկիլամինաակիլինօքսիբենզոլական թթուների սինթեզը և ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության արդյունքները: Այս միացությունները հանդիսանում են վերը նշված պրեպարատների «ըրջված» անալոգները:

Այս տիպի միացությունները (աղյուսակ) սինթեզվել են դիամինոպրոպիլ-քլորիդների և պ-օքսիբենզոլական թթվի ակիլալին էսթերների փոխողոցություններ, նաարիումի էթիլատի ներկալուծամբ: Սրանց լուծելի աղերի ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ միացությունները զարկ են խոլինոմիմետիկ հատկություններից և օժտված են նիկոտինոլիտիկ ակտիվությամբ, իջեցնելով, իսկ առանձին դեպքերում, հանելով մկանների ացեալիլխոլինալին կծկումները:  $1 \cdot 10^{-8}$  անգամ նոսրացված լողակիլատաները վերացնում են ացեալիլխոլինի կոնտրակտուրան  $50-100\%$ -ով:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, А. А. Дохикян, А. Н. Оганесян, М. Т. Григорян, В. Е. Бадалян, Э. А. Маркарян, Г. А. Хоренян, ДАН АрмССР, 18, 7, 39, 75 (1954); 19, 85 (1954); 21, 27, 121 (1955); 24, 105 (1957); 27, 161 (1958); 30, 287 (1960); 31, 161 (1960); 33, 21 (1961); Изв. АН АрмССР, ХН, 16, 163 (1963).
2. Н. Е. Акопян, Диссертация, Ереван, АН АрмССР, 1954; В. М. Самвелян, Диссертация, Ереван, АН АрмССР, 1954; А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Н. Е. Акопян, сборник «Ганглерон и опыт его клинического применения», АН АрмССР, Ереван, 1959, стр. 13, 51; А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, Сборник «Кватерон и опыт его клинического применения», АрмССР, Ереван, 1966, стр. 7; Н. Е. Акопян, Р. А. Алексанян, Фармакология и токсикология, 23, 4, 316 (1960).
3. G. W. K. Cavill, J. M. Vincent, J. Soc. Chem. Ind., 66, 175 (1947), [С. А., 41, 7615<sup>h</sup> (1947)].