

СИНТЕЗ И АНТИГИСТАМИННЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНОВ С АЛКОКСИХЛОРБЕНЗИЛЬНЫМ РАДИКАЛОМ

М. А. ИРАДЯН, Л. В. ШАХБАЗЯН, С. Н. АСРАТЯН и А. А. АРОЯН

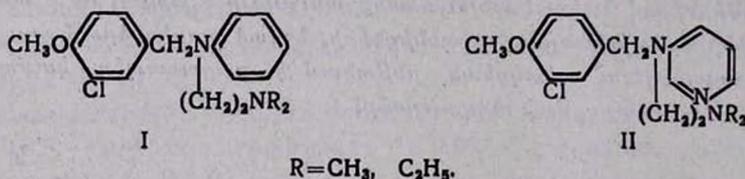
Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР

Поступило 27 XI 1969

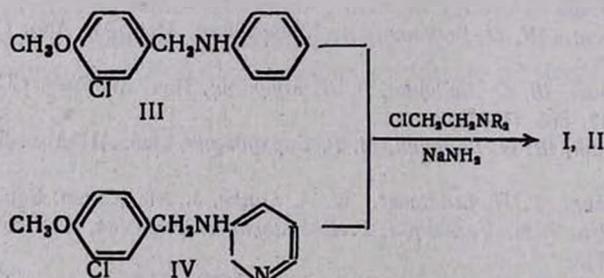
Синтезировано 4 N-(4-метокси-3-хлорбензил)-N-фенил(2'-пиридил)-N'N'-диалкил-этилендиамина. Приведены данные фармакологических испытаний ряда тетразамещенных этилендиаминов, содержащих 4-метокси-3-хлор- и 2-алкокси-5-хлорбензильные радикалы.

Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 4.

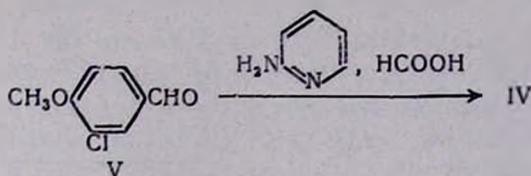
В предыдущих сообщениях [1, 2] описан синтез тетразамещенных этилендиаминов, содержащих 2-алкокси-5-хлорбензильный радикал. Для изучения зависимости антигистаминной активности от положения заместителей в бензольном кольце на примере метоксильного производного синтезированы производные этилендиамина I, II конденсацией 4-меток-



си-3-хлорбензилфениламина III и 2-(4'-метокси-3'-хлорбензиламино)пиридина IV с диалкиламиноэтилхлоридами в присутствии амида натрия в среде абсолютного бензола.



Вторичный амин III получен взаимодействием 4-метокси-3-хлорбензилхлорида [3] с анилином. 2-(4'-Метокси-3'-хлорбензиламино)пиридин IV синтезирован восстановительным алкилированием 2-аминопиридина 4-метокси-3-хлорбензальдегидом и муравьиной кислотой.



Альдегид V синтезирован взаимодействием 4-метокси-3-хлорбензилхлорида с уротропином. Чистота продуктов проверена хроматографированием на тонком слое окиси алюминия (система: абсолютный эфир—петролейный эфир, 2:1).

Антигистаминная активность соединений I, II и ранее синтезированных нами N-(2-алкокси-5-хлорбензил)-N-фенил(2'-пиридил)-N',N'-диалкилэтилендиаминов [1, 2] проверена по способности препаратов снижать вызванную гистамином контрактуру изолированного отрезка тонкой кишки морской свинки в процентах [4]. Гистамин использован в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$.

Биологические испытания показали, что все препараты в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ в той или иной степени снимают действие гистамина.

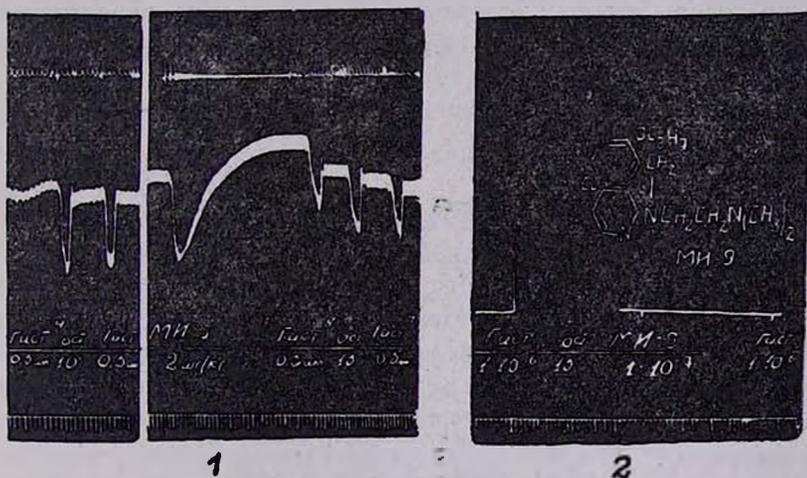
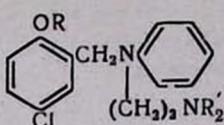


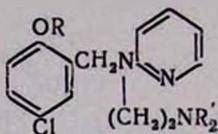
Рис. 1. Влияние препарата 15 (МИ-9) на кровяное давление наркотизированной гексеналом кошки. Сверху вниз — дыхание, кровяное давление, отметки введения и времени (5 сек.).

Рис. 2. Влияние препарата на гистаминную контрактуру отрезка тонкой кишки морской свинки.

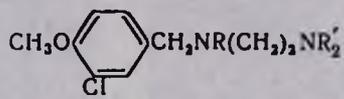
Соединения ряда N-2-алкокси-5-хлорбензил-N-фенил-N',N'-диметилэтилендиамина (1—6) снимают действие гистамина на 85—90%. Замена диметиламиноэтильной боковой цепи на диэтиламиноэтильную снижает активность на 20—25% (7—12). Введение пиридыльного радикала приводит к заметному повышению антигистаминной активности. В этом ряду наибольшая активность отмечена у пропоксильного производного (15): в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-8}$ препарат на 100 и 57% соответственно снимает действие гистамина, использованного в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ (см. рис. 2). Высокая активность сохраняется и при другом расположении алкоксильного радикала и галоидного атома. N-4-Метокси-3-хлорбензил-N-фенил-(2'-пиридил)-N',N'-диалкилэтилендиамины (25—28) на 80—100% снижают гистаминную контрактуру (см. табл.).

Таблица





№ препарата	R	R'	Антигистаминная активность, % (а)		№ препарата	R	R'	Антигистаминная активность, % (а)
1	CH ₃	CH ₃	88		13	CH ₃	CH ₃	100
2	C ₂ H ₅	CH ₃	86		14	C ₂ H ₅	CH ₃	88
3	C ₃ H ₇	CH ₃	84		15	C ₃ H ₇ (с)	CH ₃	57
4	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	88		16	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	83
5	C ₄ H ₉	CH ₃	89		17	C ₄ H ₉	CH ₃	84
6	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C H ₃	85		18	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	CH ₃	82
7	CH ₃	C ₂ H ₅	60		19	CH ₃	C ₂ H ₅	66
8	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	78		20	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	69
9	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	70		21	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	92
10	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	68		22	<i>изо</i> -C ₃ H ₇ (b)	C ₂ H ₅	42
11	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	61		23	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	73
12	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	66		24	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	72



№ препарата	R	R'	Антигистаминная активность, % (а)
25	фенил	CH ₃	100
26	фенил	C ₂ H ₅	80
27	2-пиридил	CH ₃	100
28	2-пиридил	C ₂ H ₅	82

а) Уменьшение сокращения тонкой кишки морской свинки, вызванного гистамином в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$, после введения препарата в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ в процентах.

б) Концентрация препарата $1 \cdot 10^{-7}$.

с) Концентрация препарата $1 \cdot 10^{-8}$.

При сопоставлении результатов можно отметить, что расположение алкоксильной группы и галогена в положениях 4,5 имеет более благоприятное влияние на антигистаминную активность, чем в положениях 2,5. Замена диметильных радикалов в тетразамещенных этилендиаминах

на диэтильные снижает антигистаминную активность. Для приведенных соединений эта закономерность в целом сохраняется, однако все они в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ на 100% снимают действие гистамина.

В опытах, проведенных на наркотизированной гексеналом кошке, все соединения в дозе 2 мг/кг проявляют кратковременное умеренное гипотензивное действие, длительность которого увеличивается с увеличением дозы до 5 мг/кг. Исключение составляет N-2-метокси-5-хлорбензил-N-2'-пиридил-N',N'-диметилэтилендиамин, который обладает кратковременным прессорным действием.

Экспериментальная часть

4-Метокси-3-хлорбензилхлорид получен хлорметилированием *о*-хлоранизола по описанному в литературе [3] методу.

4-Метокси-3-хлорбензилфениламин. Смесь 37,2 г (0,4 моля) анилина и 19,1 г (0,1 моля) 4-метокси-3-хлорбензилхлорида нагревают на водяной бане 6—8 часов, затем приливают 50 мл 10%-ного раствора едкого натра. Выделившийся маслянистый слой отделяют, а водный экстрагируют эфиром, эфирный экстракт присоединяют к основному продукту и высушивают над прокаленным сернокислым натрием. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 16 г (64,8%); т. кип. 182—184°/1 мм; т. пл. 54—55° (из метанола); т. пл. гидрохлорида 201—202°; d_4^{20} 1,2067; n_D^{20} 1,6201. M_{RD} найдено 70,37, вычислено 70,85. Найдено %: С 67,62; Н 5,47; N 5,90. $C_{14}H_{14}ClNO$. Вычислено %: С 67,87; Н 5,69; N 5,65.

4-Метокси-3-хлорбензальдегид. Смесь 38,2 г (0,2 моля) 4-метокси-3-хлорбензилхлорида, 56 г (0,4 моля) гексаметилентетрамина, 55 мл уксусной кислоты и 55 мл воды кипятят 3 часа. Затем приливают 65 мл концентрированной соляной кислотой и кипячение продолжают еще 20 минут. После охлаждения раствор экстрагируют эфиром. Соединенные эфирные экстракты промывают водой и несколько раз взбалтывают с раствором соды. Эфирный экстракт высушивают над прокаленным сернокислым натрием и после отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход 18,1 г (53%); т. кип. 126—128°/1 мм; d_4^{20} 1,2182; n_D^{20} 1,5392. M_{RD} найдено 43,85, вычислено 42,06. Найдено %: С 56,57; Н 4,31. $C_8H_7ClO_2$. Вычислено %: С 56,32, Н 4,13.

2-(4'-Метокси-3'-хлорбензиламино)пиридин. В колбу, снабженную обратным холодильником и водоотделителем, помещают 17 г (0,1 моля) 4-метокси-3-хлорбензальдегида, 9,4 г (0,1 моля) 2-аминопиридина и 40 мл бензола. Раствор нагревают до тех пор, пока уровень выделенной воды в водоотделителе не станет постоянным (2—3 часа). Затем к горячему раствору осторожно добавляют 10,8 г (85—90%) муравьиной кислоты. При этом наблюдается сильное выделение углекислого газа. Раствор нагревают в течение 20 часов. В вакууме водоструйного насоса отгоняют бензол и избыток муравьиной кислоты, остаток перегоняют в вакууме. Выход 15,4 г (62%); т. кип. 184—186°/1 мм; т. пл. 109—110° (из метано-

ла). Найдено %: С 62,77; Н 5,27; N 11,26. $C_{13}H_{13}ClN_2O$. Вычислено %: С 62,53; Н 5,29; N 10,86.

N-(4-Метокси-3-хлорбензил)-*N*-фенил-*N'*,*N'*-диметилэтилендиамин
В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 50 мл абсолютного бензола, 12,4 г (0,05 моля) 4-метокси-3-хлорбензилфениламина, 5,1 г (0,13 моля) измельченного амида натрия и при перемешивании из капельной воронки приливают 8,6 г (0,08 моля) свежеперегнанного диметиламиноэтилхлорида. Смесь при перемешивании нагревают на водяной бане 8—10 часов. По охлаждении осторожно приливают 30 мл воды, отделяют бензольный слой, водный экстрагируют бензолом. Бензольные экстракты высушивают над прокаленным сернокислым натрием, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Выход 9,4 г (59,1%), т. кип. 201—203°/1 мм; т. пл. гидрохлорида 123—124° (с разложением); d_4^{20} 1,1499; n_D^{20} 1,5964. MR_D найдено 94,40, вычислено 94,03. Найдено %: С 67,66; Н 7,37; N 8,55. $C_{18}H_{23}ClN_2O$. Вычислено %: С 67,80; Н 7,27; N 8,78.

N-(4-Метокси-3-хлорбензил)-*N*-фенил-*N'*,*N'*-диэтилэтилендиамин. Выход 10,2 г, 58,6%, т. кип. 203—205°/1 мм; т. пл. гидрохлорида 149—150°; d_4^{20} 1,0984; n_D^{20} 1,5754. MR_D найдено 104,42, вычислено 103,27. Найдено %: С 69,24; Н 7,55; N 8,28. $C_{20}H_{27}ClN_2O$. Вычислено %: С 69,21; Н 7,84; N 8,07.

N-(4-Метокси-3-хлорбензил)-*N*-2'-пиридил-*N'*,*N'*-диметилэтилендиамин получен аналогично. Выход 9 г, 56,4%; т. кип. 203—205°/1 мм; d_4^{20} 1,1404; n_D^{20} 1,5878. MR_D найдено 94,36, вычислено 94,87. Найдено %: С 64,11; Н 7,13; N 13,39. $C_{17}H_{22}ClN_3O$. Вычислено %: С 63,83; Н 6,93; N 13,14.

N-(4-Метокси-3-хлорбензил)-*N*-2'-пиридил-*N'*,*N'*-диэтилэтилендиамин. Выход 10,5 г, 60,4%; т. кип. 204—206°/1 мм; d_4^{20} 1,0949; n_D^{20} 1,5708; MR_D найдено 104,37, вычислено 104,11. Найдено %: С 65,85; Н 7,74; N 12,28. $C_{19}H_{26}ClN_3O$. Вычислено %: С 65,59; Н 7,53; N 12,08.

ԱԼԿՓՍԻԲԵՆԶԻԼ ՌԱԴԻԿԱԼՈՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ՔԱՌԱՏԵՂԱԿԱՎԱՍԾ
ԷԹԻԼԵՆԴԻԱՄԻՆԵՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ ԵՎ ՀԱԿԱՀԻՍՏԱՄԻՆԱՅԻՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Մ. Ա. ԻՐԱԴՅԱՆ, Լ. Վ. ՇԱԽԲԱԶՅԱՆ, Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ և Հ. Ա. ՀԱՐՈՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

4-Մեթօքսի-3-քլորբենզիլֆենիլամինի և 2-(4'-մեթօքսի-3-քլորբենզիլ-ամինա)պիրիդինի վրա նատրիումի ամիդի ներկայությամբ դիալկիլամինալկիլքլորիդներով ներգործելով սինթեզված են I և II քառատեղակալված էթիլենդիամինները: III սինթեզված է երկրորդային ամիններից, անիլինի և 4-մեթօքսի-3-քլորբենզիլքլորիդի փոխազդմամբ, իսկ IV-ը՝ 4-մեթօքսի-3-քլոր-

բննդալդէհիդով և մրջնաթթվով 2-ամինապիրիդինի ալկիլոզ վերականգնումով: I-ի, II-ի, ինչպես նաև նախկինում սինթեզված N-(2-ալկոքսի-5-քլոր-րևնդիլ)-N-ֆենիլ (և պիրիդիլ)-N',N'-դիալկիլամինաէթիլենդիամինների հակահստամինային հատկութունների նախնական ստուգումը ցույց է տվել, որ նրանց $1 \cdot 10^{-6}$ մոլային լուծույթները 80—100% -ով հանում են հիստամինի սզդեցությամբ առաջադած կծկումը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. М. А. Ирадян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 22, 1008 (1969).
2. М. А. Ирадян, А. А. Ароян, Арм. хим. ж., 23, 274 (1970).
3. А. А. Ароян, Т. Р. Овсепян, Р. Г. Мелик-Оганджян, В. В. Ледяев, Арм. хим. ж., 22, 406 (1969).
4. М. П. Николаев, Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии, Ленинград, 1941 г., стр. 168.