

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Геворгян Г. А., Петросян Л. М., Исаханян А. У., Емгоян А. П., Апоян Н. А., Мелконян Ж. С., Дургарян Л. К., Аколян А. З., Миджоян О. Л. — Арм. хим. ж., 1993, т. 46, №№ 3—4, с. 209.
2. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Власенко Э. В., Дургарян Л. К., Апоян Н. А., Тумовджян А. Е., Мелконян Ж. С., Миджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1986, № 7, с. 835.
3. Асбибян А. Г., Геворгян Г. А., Симонян Г. М., Дургарян Л. К., Власенко Э. В., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. — Хим.-фарм. ж., 1991, № 11, с. 21.
4. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Дургарян Л. К., Азизян А. С., Власенко Э. В., Миджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1988, № 9, с. 1073.
5. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Погосян А. В., Миркарян К. Ж., Апоян Н. А., Авакян О. М., Миджоян О. Л. — Хим.-фарм. ж., 1983, № 10, с. 1208.
6. Петросян Л. М., Геворгян Г. А., Апоян Н. А., Симебян К. П., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. — Деп. рук. библиограф. инф. ЦБНТИ Мед. пром., сер. «Хим.-фарм. пром.», 1983, вып. 9, № 153.
7. Власенко Э. В. — Биол. ж. Армении, т. 29, № 4, с. 95.
8. Сангабало А. К. — Физиология боли. Свердловск, 1962, вып. 35, с. 9.
9. Прянципникова Н. Т., Лихошерстов А. М. — ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1970, т. 15, № 2, с. 207.
10. Агакян О. М., Норавян О. С. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 41.
11. Норавян О. С., Авакян О. М. — Ж. эксперим. и клин. мед., 1976, т. 16, № 3, с. 8.
12. Апоян Н. А. — Биол. ж. Армении, 1983, т. 36, № 6, с. 516.

Химический журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 142—146 (1995 г.)

УДК 615.31:547.215/012.1

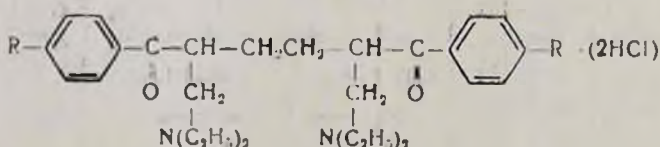
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ 1,6-БИСАРИЛ-2,5-БИС(ДИЭТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1,6-ГЕКСАНДИОНОВ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ БИС-АМИНОСПИРТОВ

А. У. ИСАХАНИЯН, А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН, О. С. НОРАВЯН,
Л. К. ДУРГАРЯН, А. З. АКОЛЯН и А. Л. БАГДАСАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 3 XII 1993

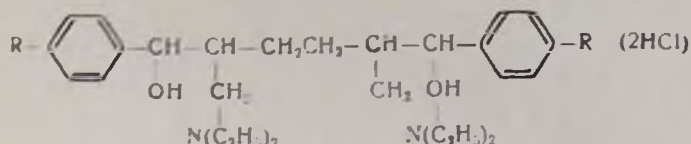
Исходя из имеющихся данных о биологической активности арил-алифатических бис-аминокетонов [1, 2], продолжались работы по синтезу новых соединений ряда 1,6-гександионов, а именно, 1,6-бисарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександионов I—VI и их дигидрохлоридов VII—XII.



I—XII

R = CH₃O, ..., C₆H₅

Восстановлением соединений I—VI алюмогидридом лития по [2] с высокими выходами получены соответствующие бис-аминоспирты XIII—XXIV, представляющие собой смесь двух диастереоизомерных форм (по ТСХ).



XIII—XXIV

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ПМР спектров, чистота—тонкослойной хроматографией.

Результаты исследования местноанестезирующей активности ди-гидрохлоридов бис-β-аминокетонов VII—XII по тесту проводниковой анестезии [3] показали, что они неактивны, в то время как соответствующие бис-аминоспирты XIX—XXIV проявили активность—9,8; 21,6; 15,0; 0; 45,0 и 96,3% соответственно. Дальнейшие исследования с наиболее активным соединением XXIV не продолжены из-за значительной местной и острой токсичности.

Данные соединения не проявили анальгетической активности [4]. Исследование антагонистической к опиатам активности (подавление анальгезирующей активности морфина) [5] показало, что бис-аминоспирты XIX—XXI, XXIV проявляют активность—32,4; 22,0; 41,6 и 11,7%, соответственно. Изучение β-адреноблокирующей активности бис-аминоспиртов XIX—XXIV выявило, что только пропоксипроизводное XXII в дозе 5 мг/кг проявляет слабую активность на β₁- и β₂-адренорецепторах (37,5%) [6, 7]. Исследование Н-холинблокирующего действия соединений VII—XII, XIX—XXIV показало, что из бис-β-аминокетонов наиболее активными являются соединения VII и XII, снимающие ацетилхолинную контрактуру на 50% в концентрации $2,5 \cdot 10^{-4}$ и $4,8 \cdot 10^{-6}$ г/мл соответственно, а из бис-аминоспиртов—пезамещенный аналог XIX в концентрации $3 \cdot 10^{-6}$ г/мл.

Таким образом, результаты исследований показали, что из испытуемых соединений наибольший интерес представляют бис-аминоспирты в качестве местноанестезирующих средств.

Экспериментальная часть

ТСХ проведена на закрепленном слое силикагель-гипс в системе растворителей *n*-бутанол-этанол-уксусная кислота-вода (8:2:1:3) (соединения I—VI), либо на пластинках «Silufol UV-254»; система растворителей *n*-бутанол-ацетон-уксусная кислота-вода (4,5:1,5:1:3) (соединения VII—XXIV), проявление—парами йода. ИК спектры сняты на спектрофотометре «UR-20» в виде пасты в вазелиновом масле, спектры ПМР—на спектрометре «Varian T-60»; рабочая частота 60 МГц.

Таблица 1

1,6-Бисари-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександионы и их ди- и тригидрохлориды (I—XII)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	R _f	Найдено, %				Брутто формула	Вычислено, %			
					C	H	N	Cl		C	H	N	Cl
I	H	56,9	80	0,46	77,00	8,70	6,70	—	C ₂₄ H ₄₀ N ₂ O ₂	76,58	8,97	6,39	—
II	CH ₃ O	62,6	53—55	0,45	71,80	8,39	5,70	—	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₁	72,19	8,89	5,62	—
III	C ₂ H ₅ O	59,5	97—99	0,53	73,40	9,01	4,91	—	C ₃₂ H ₄₈ N ₂ O ₄	73,03	9,21	5,31	—
IV	C ₃ H ₇ O	78,4	87—89	0,53	73,30	8,91	4,60	—	C ₃₁ H ₄₇ N ₂ O ₄	73,75	9,46	5,07	—
V	C ₄ H ₉ O	74,5	78—80	0,62	73,90	9,32	4,56	—	C ₃₀ H ₄₆ N ₂ O ₄	74,25	9,71	4,82	—
VI	C ₆ H ₁₁ O	87,1	74—76	0,63	74,75	9,79	4,71	—	C ₂₈ H ₄₂ N ₂ O ₄	75,00	9,86	4,60	—
VII	H		135—138	0,40			5,21	13,18	C ₂₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₂ O ₂			5,49	13,91
VIII	CH ₃ O		177—180	0,42			5,14	13,00	C ₃₀ H ₄₆ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,91	12,47
IX	C ₂ H ₅ O		170—173	0,44			5,34	11,40	C ₃₂ H ₄₈ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,68	11,89
X	C ₃ H ₇ O		174—176	0,46			5,10	10,70	C ₃₁ H ₄₇ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,47	11,32
XI	C ₄ H ₉ O		171—172	0,48			4,29	10,41	C ₃₀ H ₄₆ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,28	10,87
XII	C ₆ H ₁₁ O		168—170	0,50			4,32	10,48	C ₂₈ H ₄₂ Cl ₂ N ₂ O ₄			4,10	10,40

1,6-Диарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександионы (I—VI) и их дигидрохлориды VII—XII. Смесь 0,05 моля 1,6-диарил-1,6-гександиона, 4,5 г (0,15 моля) параформальдегида, 12,2 г (0,1 моля) гидрохлорида диэтиламина и 50 мл диоксана нагревают на кипящей водяной бане 10—12 ч. Удаляют растворитель под пониженным давлением, к остатку добавляют 100—150 мл воды, отфильтровывают непрореагировавший дикетон. Водный слой экстрагируют, отделяют неаминные компоненты, подщелачивают 40% раствором едкого кали до pH 9, экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты сушат безводным сульфатом натрия. Удаляют эфир, полученные основания I—VI переводят в дигидрохлориды VII—XII посредством эфирного раствора хлористого водорода, перекристаллизовывают из абс. ацетона, далее из пропанола (табл. 1). ИК спектры, ν , см^{-1} : 1690—1680 ($\text{C}=\text{O}$). Спектры ПМР (CDCl_3), δ , м. д.: 0,6—0,95 т (12H, 4CH_3); 1,2—1,6 м (4H, CH_2CH_2); 2,1—2,9 м [12H, $2(\text{CH}_2)_3\text{N}$]; 3,3—3,7 с (2H, 2CH); 6,8—7,9 м (8H, аром.).

Таблица 2

Дигидрохлориды 1,6-бисарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександиолов XIX—XXIV

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		R_f	
				N	Cl		N	Cl	R_{f_1}	R_{f_2}
XIX	H	99,1	148—150	5,14	13,40	$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$	5,45	13,82	0,31	0,57
XX	CH_3O	93,5	218—250	4,13	13,00	$\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	4,88	12,37	0,32	0,58
XXI	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	93,0	108—110	5,30	12,90	$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	4,65	11,79	0,31	0,56
XXII	$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$	92,3	240—242	4,38	11,16	$\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	4,44	11,27	0,44	0,61
XXIII	$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$	82,1	84—86	5,33	11,20	$\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	4,26	10,79	0,40	0,60
XXIV	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}$	81,1	88—90	4,40	11,04	$\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	4,07	10,35	0,37	0,57

1,6-Диарил-2,5-бис(диэтиламинометил)-1,6-гександиолы (XIII—XVIII) и их дигидрохлориды XIX—XXIV. К суспензии 1,1 г (0,03 моля) алюминогидрида лития в абс. эфире при перемешивании прибавляют по каплям 0,01 моля суспензии соединений I—VI в абс. эфире. Кипятят в течение 3 ч, разлагают ледяной водой, отделяют эфирный слой, нижний экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки сушат безводным сульфатом магния, удаляют растворитель, маслообразный остаток, представляющий собой основания XIII—XVIII, переводят в дигидрохлориды XIX—XXIV; последние очищают переосаждением из ацетона абс. эфиром (табл. 2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400—3200 ($\text{O}-\text{H}$). Спектры ПМР (CDCl_3), δ , м. д.: 1,4—1,6 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$; 12H, 4CH_3 при $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$]; 2,9—3,8 м [12H, $2(\text{CH}_2)_3\text{N}$, 4H, $2[\text{CH}(\text{OH})]$, $2\left(\text{C}-\text{CH}\begin{smallmatrix} \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \end{smallmatrix}\right)$]; 6,6—7,1 м [8H, аром.].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Агабабян А. Г., Геворгян Г. А., Симонян Г. М., Дургарян Л. К., Власенко Э. В., Чачоян А. А., Гарибджанян Б. Т. — Хим.-фарм. ж., 1991, № 11, с. 21.
2. Исаханян А. У., Агабабян А. Г., Геворгян Г. А., Дургарян Л. К., Баласанян А. Р., Акопян А. З., Нораян О. С., Шахбазян Л. В. — Арм. хим. ж., 1995, т. 48, № 1—3, с. 146.
3. Власенко Э. В. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 4, с. 95.
4. Chen J. J., Beckman H. — Science, 1951, v. 113, p. 631.
5. Сангуйло А. К. — Физиология боли. Сб. тр. Свердл. мед. ин-та, 1962, вып. 35 с. 5.
6. Авакян О. М., Нораян О. С. — Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, № 1, с. 41.
7. Нораян О. С., Авакян О. М. — Экспер. и клин. мед., 1976, т. 16, № 3, с. 8.

Литературный журнал Армении, т. 48, № 1—3, стр. 146—150 (1995 г.)

УДК 615.31:547.572.3.012.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ 1,6-БИСАРИЛ-2,5-БИС (ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛ)-1,6-ГЕКСАНДИОЛОВ И ИХ БИС-О- АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ

А. У. ИСАХАНИЯН, А. Г. АГАБАБЯН, Г. А. ГЕВОРГЯН, Л. К. ДУРГАРЯН,
А. Р. БАЛАСАНИЯН, А. З. АКОПЯН, О. С. НОРАЯН и Л. В. ШАХБАЗЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 29 III 1993

Ранее авторами [1] были синтезированы бис-β-аминокетоны ряда 1,6-гександиолов I. На одном примере ($R = C_3H_7O$) выделены диастереомеры А и Б, один из которых (А) является индивидуальным изомером, а в Б значительно преобладает другой изомер.

С фармакологической точки зрения представляют интерес также бис-аминоспирты аналогичного строения. Восстановлением соединений I алюмогидридом лития получены 1,6-бисарил-2,5-бис(диметиламино)-метил-1,6-гександиолы (II—VII), которые далее переведены в соответствующие бис-О-ацетилпроизводные XIV—XVII.

Получены также дигидрохлориды синтезированных соединений VIII—XIII, XVIII—XXI.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ПМР спектроскопии, в ряде случаев—масс-спектрометрии.

Результаты опытов, полученные на изолированных нервах лягушки [2], показали, что соединения X—XII, XIX—XXI вызывают местно-анестезирующее действие—30; 67,1; 59; 33,5; 43 и 27,2%, соответственно. Соединение IX не подавляет проводимость нерва, а, наоборот, вдвое увеличивает потенциал действия, после промывки через 15 мин отмечается восстановление. Изучение антагонистического к опиоидам действия соединений VIII—XIII, XVIII—XXI [3, 4] показало, что сое-