

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ чл. АН Армянской ССР, В. Г. Африкян
 и А. А. Дохикян

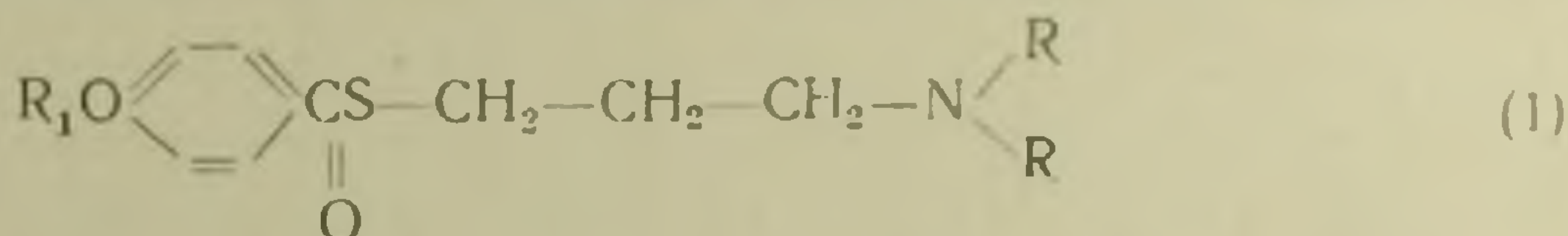
Исследование в области производных п-алкоксибензойных
 кислот

Сообщение X. 3-диалкиламиноэтиловые тиоэфиры п-алкоксибензойных
 кислот и их четвертичные соли

(Представлено 24 VIII 1953)

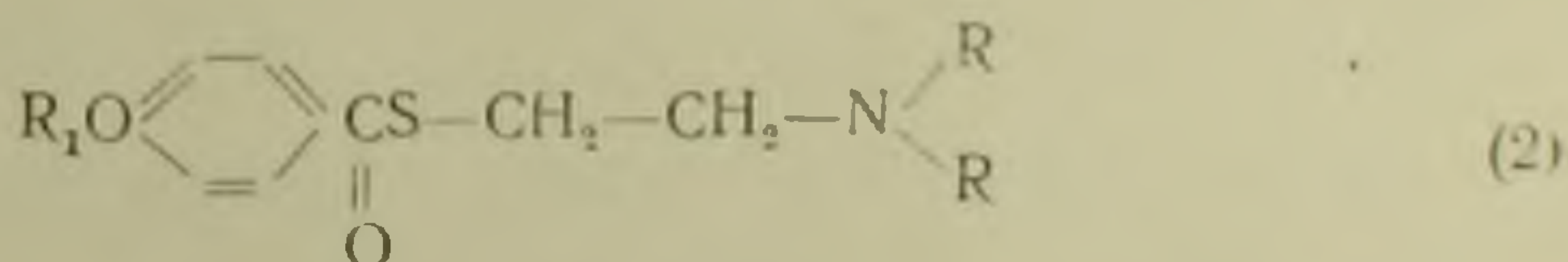
Имеющиеся литературные данные по изучению фармакологических и бактериостатических свойств различных производных п-алкоксибензойных кислот, а также результаты наших исследований большого числа аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот и их солей показали, что эта группа соединений представляет значительный интерес.

В одном из предыдущих сообщений (¹) нами были описаны некоторые γ-диалкиламинопропиловые тиоэфиры п-алкоксибензойных кислот.

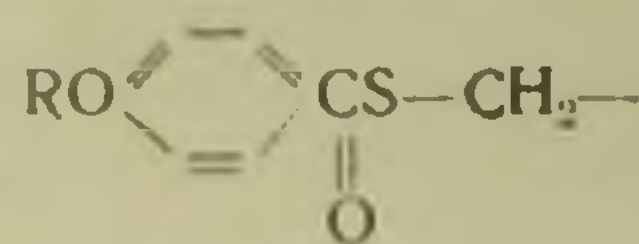


Изучение фармакологических свойств этих соединений и сравнение полученных данных с их кислородосодержащими аналогами показало, что замена эфиробразующего кислорода на серу благоприятно отражается на их холинолитические и бактериостатические свойства.

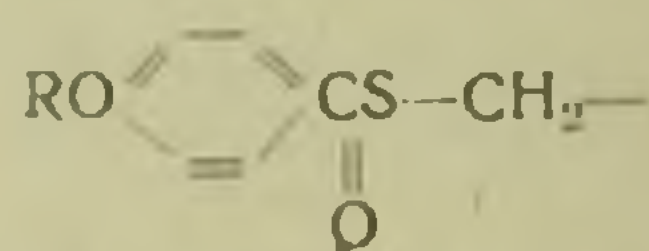
Учитывая также, что работ по синтезу и изучению серусодержащих аналогов проведено мало, мы предприняли синтез диалкиламиноэтиловых тиоэфиров п-алкоксибензойных кислот следующего строения:



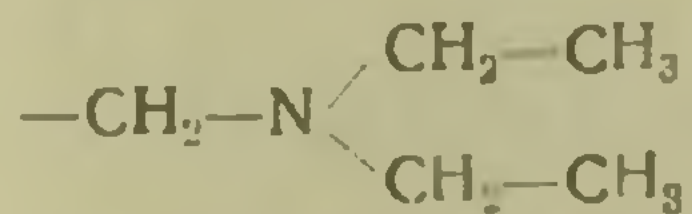
В литературе описано несколько диэтиламиноэтиловых тиоэфиров п-алкоксибензойных кислот (²), полученных авторами с целью изучения анестетических свойств.



R	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D	
							вычислено	найдено
CH ₃ —	70,6	170—172	4	239	1,4147	1,5680	67,699	70,200
CH ₃ —CH ₂ —	79,2	178—180	3	253	1,0997	1,5588	72,317	74,644
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	61,5	180	5	267	1,5466	1,0735	76,935	78,930
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	70,1	182—184	5	267	1,0735	1,5484	76,935	79,104
CH ₃ —(CH ₂) ₃ —	62,7	210	4	281	1,0564	1,5385	81,553	83,981
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	68,5	200	4	281	1,0581	1,5388	81,553	83,887
CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	73,5	195—196	3	295	1,5432	1,0514	86,171	88,663
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	81,3	183—185	3	295	1,0444	1,5359	86,171	88,202

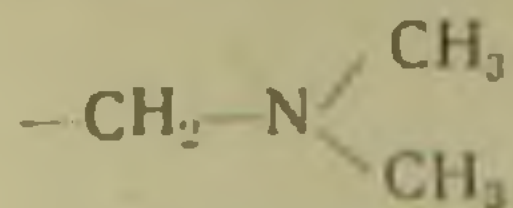


R	Выход в %	Температура кипения в °С	Давление в мм	M	d_4^{20}	n_D^{20}	MR _D	
							вычислено	найдено
CH ₃ —	64,5	215	4	267	1,0788	1,5492	76,835	76,750
CH ₃ —CH ₂ —	72,3	186—188	4	281	1,0571	1,5454	81,553	83,337
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	70,0	188—190	4	295	1,0436	1,5351	86,171	88,159
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	63,0	195	5	295	1,0440	1,5405	86,171	88,861
CH ₃ —(CH ₂) ₃ —	63,6	188—190	3	309	1,0333	1,5340	90,789	93,744
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	64,3	210—212	5	309	1,0343	1,5340	90,789	92,995
CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	60,0	195	2	323	1,0229	1,5332	95,407	98,157
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2— \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	86,4	200	3	323	1,0355	1,5352	95,407	97,160

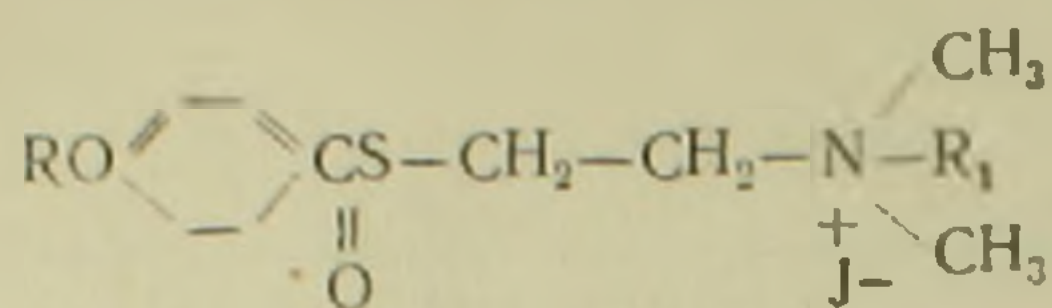


Эмпирическая формула	А н а л и з в ‰								Температура пла- вления хлорид- ратов
	С		Н		N		S		
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
C ₁₄ H ₂₁ O ₂ NS	62,92	63,25	7,86	7,68	5,25	5,22	11,98	11,70	119°
C ₁₅ H ₂₃ O ₂ NS	64,05	64,23	8,18	8,21	4,98	4,77	11,38	11,39	130°
C ₁₆ H ₂₅ O ₂ NS	65,08	65,21	8,47	8,36	4,74	4,71	10,85	11,02	132—133°
C ₁₆ H ₂₅ O ₂ NS	65,08	65,33	8,47	8,29	4,74	4,39	10,85	10,58	148—149°
C ₁₇ H ₂₇ O ₂ NS	66,02	66,34	8,73	8,42	4,53	4,37	10,35	10,11	139°
C ₁₇ H ₂₇ O ₂ NS	66,02	65,96	8,73	8,83	4,25	4,25	10,35	10,42	130—131°
C ₁₈ H ₂₉ O ₂ NS	66,86	67,10	8,98	9,13	4,33	4,19	9,91	10,43	94°
C ₁₈ H ₂₉ O ₂ NS	66,86	66,69	8,98	9,15	4,33	4,23	9,91	10,00	128—129°

Таблица I



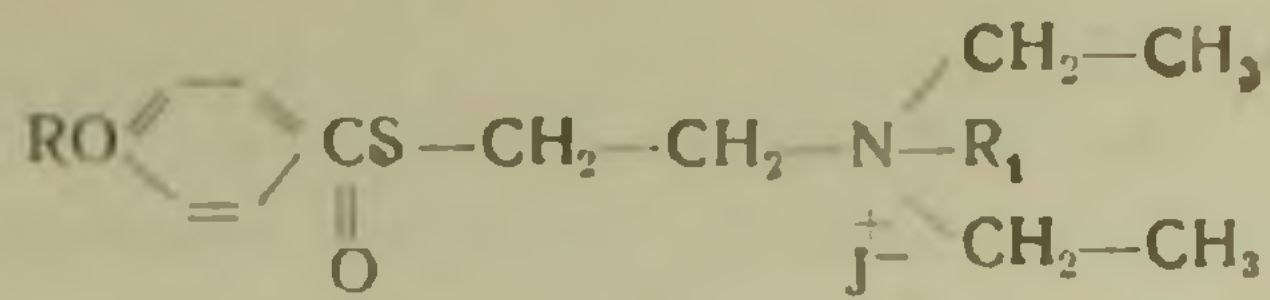
Эмпирическая формула	А н а л и з в %								Температура пла- вления хлор- гидратов
	С		Н		N		S		
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено	
C ₁₂ H ₁₇ O ₂ NS	60,25	60,51	7,11	7,10	5,86	5,99	13,38	13,41	173°
C ₁₃ H ₁₉ O ₂ NS	61,66	61,52	7,50	7,56	5,53	5,29	12,64	12,35	152°
C ₁₄ H ₂₁ O ₂ NS	62,92	62,63	7,86	7,83	5,24	5,31	11,98	11,88	149°
C ₁₄ H ₂₁ O ₂ NS	62,92	62,68	7,86	7,75	5,24	5,45	11,98	11,69	129°
C ₁₅ H ₂₃ O ₂ NS	64,05	64,15	8,18	8,16	4,98	4,91	11,38	11,67	142°
C ₁₅ H ₂₃ O ₂ NS	64,05	64,37	8,18	8,41	4,98	5,29	11,38	11,10	148°
C ₁₆ H ₂₅ O ₂ NS	65,08	65,35	8,47	8,45	4,74	4,99	10,85	10,55	134°
C ₁₆ H ₂₅ O ₂ NS	65,08	65,40	8,47	8,47	4,74	4,71	10,85	10,65	110°



R	R ₁	Выход в %	Температура плавления	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						вычислено	най-дено
CH ₃ —	CH ₃ —	99,2	233—234°	381	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ NSJ	33,33	32,90
CH ₃ —	CH ₃ —CH ₃ —	98,4	207—208°	395	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ NSJ	32,18	31,94
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	99,6	218—219°	395	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ NSJ	32,18	32,22
CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	98,8	172—173°	409	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ NSJ	31,05	30,98
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	98,2	203°	409	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ NSJ	31,05	31,12
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	98,1	153—154°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NSJ	30,02	30,27
CH ₃ —CH—CH ₃	CH ₃ —	97,8	208—209°	409	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ NSJ	31,05	31,28
CH ₃ —CH—CH ₃	CH ₃ —CH ₂ —	96,9	155—156°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NSJ	30,02	29,71
CH ₃ —(CH ₂) ₃ —	CH ₃ —	97,2	201—202°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NSJ	30,02	29,84
CH ₃ —(CH ₂) ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	96,5	149—150°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSJ	29,06	29,05
CH ₃ —CH—CH ₂ —	CH ₃ —	95,5	212°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NSJ	30,02	30,24
CH ₃ —CH—CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	94,9	150°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSJ	29,06	29,27
CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	CH ₃ —	96,7	182—183°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSJ	29,06	29,17
CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	CH ₃ —CH ₂ —	96,2	146—147°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ NSJ	28,15	28,36
CH ₃ —CH—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	94,8	166—167°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSJ	29,06	29,22
CH ₃ —CH—CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	94,2	125—126°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ NSJ	28,15	28,05

Располагая данными наших исследований по параллельному изучению анестетических и холинолитических свойств различных аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот, мы пришли к выводу, что поиски выраженных холинолитических препаратов в ряду этих соединений могут представить практический интерес.

Наряду с этим изучение холинолитических свойств дало бы возможность судить о влиянии замены эфиробразующего кислорода на



R	R ₁	Выход в %	Температура плавления	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						вычислено	найденно
CH ₃ —	CH ₃ —	98,3	193°	409	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ NSI	31,05	31,38
CH ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	98,0	153°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NSI	30,02	29,86
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —	98,5	139°	423	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NSI	30,02	30,23
CH ₃ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	98,1	135°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSI	29,06	28,72
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —	97,7	167—168°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSI	29,06	28,90
CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	CH ₃ —CH ₂ —	97,0	150—151°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ NSI	28,16	28,33
CH ₃ > CH— CH ₃	CH ₃ —	95,4	178—179°	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NSI	29,06	28,70
CH ₃ > CH— CH ₃	CH ₃ —CH ₂ —	94,8	190°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ NSI	28,16	28,58
CH ₃ —(CH ₂) ₃ —	CH ₃ —	96,7	130°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ NSI	28,16	28,05
CH ₃ —(CH ₂) ₃ —	CH ₃ —CH ₂ —	95,9	161—162°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NSI	27,31	27,71
CH ₃ > CH—CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —	96,4	174—175°	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ NSI	28,16	28,05
CH ₃ > CH—CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —CH ₂ —	95,8	181—182°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NSI	27,31	27,02
CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	CH ₃ —	97,2	132—133°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NSI	27,31	27,67
CH ₃ —(CH ₂) ₄ —	CH ₃ —CH ₂ —	96,6	160°	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ NSI	26,51	26,91
CH ₃ > CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —	95,5	170—171°	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NSI	27,31	26,97
CH ₃ > CH—CH ₂ —CH ₂ — CH ₃	CH ₃ —CH ₂ —	94,9	120—121°	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ NSI	26,51	27,00

серу и утяжеления кислотного компонента аминоэфиров за счет радикала R₁ алкоксигруппы. В качестве аминспиртовой цепочки мы решили использовать диэтил- и диметил-аминоэтаноловую, входящую в молекулу большинства применяемых холинолитиков.

Из синтезированных нами соединений, диэтиламиноэтиловые тиоэфиры п-этокс-, пропокс- и бутоксибензойных кислот описаны в литературе, остальные являются новыми соединениями.

Физикохимические константы полученных аминотиоэфиров приводятся в табл. 1 и 2.

Для изучения биологических свойств приготовлены их воднорастворимые соли. Те из солей, которые выделены в кристаллическом виде, приведены в табл. 3 и 4.

Подробные данные о способах получения и результатах биологических испытаний синтезированных соединений будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ, Վ. Գ. ՍՖԻԿՅԱՆ ԵՎ Ա. Զ. ԴՈՆԻԿՅԱՆ

Հետազոտությունը p-ալկոքսիբենզոական թթուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում X. p-ալկոքսիբենզոական թթուների β-դիալկիլ ամինո էթիլ թիոէսթերներ
և նրանց չորհուրային աղերը

Մեր նախորդ հաղորդումներից մեկում⁽¹⁾ նկարագրված γ-դիալկիլ ամինոպրոպիլ թիոէսթերների (1) ֆարմակոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրություններից ստացված արդյունքները, նույն կարգի թթվածնափոք էսթերների հատկությունների հետ համեմատելիս, պարզված է, որ ծծմբի մուտքը այս շարքի միացությունների մեջ թթվածնի փոխարեն, դրական ձևով է անդրադառնում խոլինոլիտիկ և բազոներիոստատիկ հատկությունների վրա:

Պատենտային դրականությունից երևում է, որ այս շարքին պատկանող թիոէսթերներից սինթեզված են եղել երեք միացություններ⁽²⁾, որոնց մոտ ստուգված են միայն անասնատիկ հատկությունները:

Մեր հետազոտություններից կատարված p-ալկոքսիբենզոական թթուների ամինոէսթերների բնագավառում, պարզված է, որ Անեստետիկ և խոլինոլիտիկ հատկությունները հաճախ հանդես են գալիս դուգահեռ և որ այս երկու ֆարմակոլոգիական հատկությունների մեջ գոյություն ունի որոշ օրգանական կապ:

Նշված հանգամանքները պատճառ հանդիսացան խորացնելու մեր հետազոտությունները p-ալկոքսիբենզոական թթուների թիոէսթերների բնագավառում:

Ստացված են ու նկարագրվում են այս հաղորդման մեջ մի քանի p-ալկոքսիբենզոական թթուների β-դիալկիլ ամինո էթիլ թիոէսթերներ (2), որոնց ֆիզիկական ու բիոմիական հատկությունները բնորոշող որոշ տվյալներ բերված են 1 և 2 աղյուսակներում:

Ստացված միացությունների ֆարմակոլոգիական և խիմիոթերապևտիկ հատկությունների լայն ուսումնասիրության համար պատրաստված են մի շարք աղեր:

Կրիստալական վիճակում անջատված աղերի բանաձևեր ինչպես և նրանց բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են 3 և 4 աղյուսակներում:

Նկարագրված միացությունների ստացմանը վերաբերող մանրամասն տվյալները, ինչպես նաև նրանց բիոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության արդյունքները կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ А. Л. Миндзоян и Э. Багдасарян, ДАН АрмССР, XIX, 2 (1954). ² E. Garrips и В. Брекер, И. S. 2, 342, 142, 1944.