

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, и А. А. Дохилян

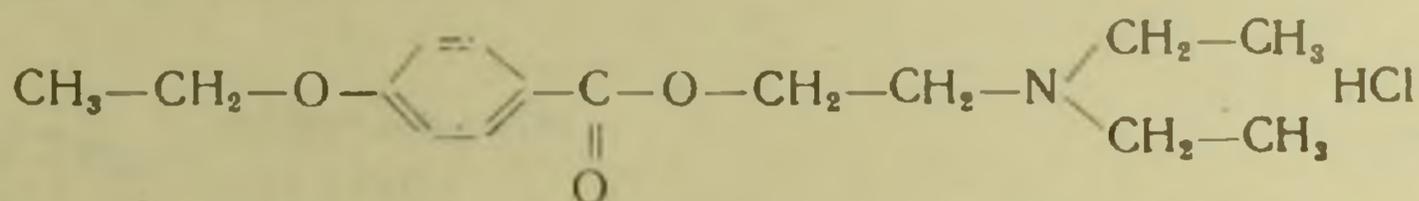
Исследование в области производных
 п-алкоксибензойных кислот

Сообщение XII. β-диалкиламиноэтиловые эфиры п-(β-алкоксиэтилоксибензойных
 кислот и их четвертичные соли

(Представлено 24. VIII. 1953)

Из большого числа β-диэтиламиноэтиловых эфиров п-алкокси-
 бензойных кислот, синтезированных еще в 1936 году Романом
 и Шорле (1), были отобраны лишь некоторые препараты с положитель-
 ными анестетическими свойствами.

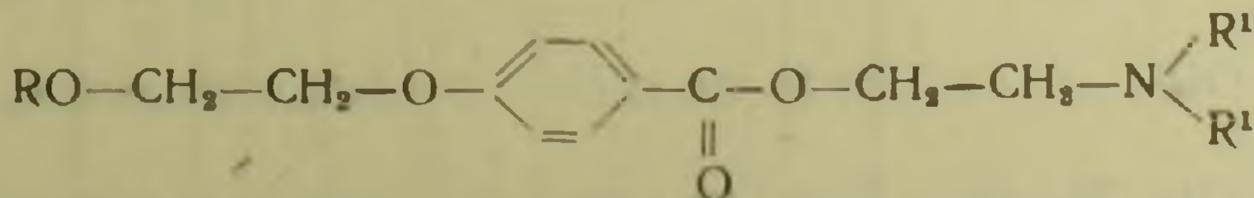
В дальнейшем из них рядом исследователей была воспро-
 изведена хлористоводородная соль (β)-диэтиламиноэтилового эфира
 п-этоксibenзойной кислоты,



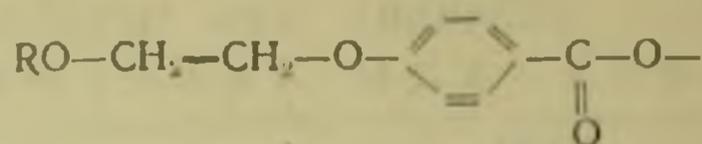
которая в качестве местного анестетика под названием интракаин (2)
 в ряде зарубежных стран была внедрена в производство.

Небольшая токсичность интракаина по сравнению с другими его
 аналогами послужила для нас основанием для использования его
 строения как основы для синтеза новой группы аминоэфиров ряда
 п-алкоксиэтилоксибензойных кислот, описанных нами в одном из пре-
 дыдущих сообщений (4).

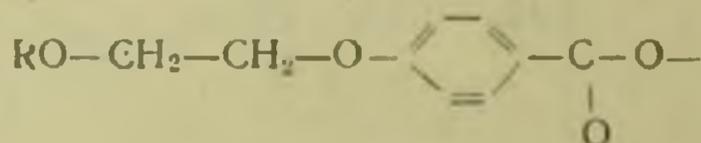
Новая группа аминоэфиров, представляющая собой алкоксипро-
 изводные интракаина и его β-диметиламинного аналога, заинтересовала
 нас с точки зрения изучения зависимости анестетических свойств от
 величины и строения алкоксирадикалов.



Включение новой эфирной группы в строение β-диалкиламино-
 этиловых эфиров п-этоксibenзойной кислоты с изменением физи-
 ческих свойств препаратов безусловно должно было отразиться и на



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD	
							вычислено	найденно
CH ₃ -CH ₂ -	95,5	175—176	12	281	1,0638	1,5110	76,75	79,11
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	86,2	205—206	12	295	1,0441	1,5031	81,37	83,67
CH ₃ CH ₃ \ CH-	80,3	161—162	13	295	1,0362	1,5063	81,37	84,74
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	80,6	195—196	10	309	1,0239	1,5018	85,91	89,15
CH ₃ CH ₃ \ CH-CH ₂ -	90,5	193—194	12	309	1,0178	1,5000	85,99	89,40
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	78,6	188—189	12	323	1,0193	1,5046	90,61	94,05
CH ₃ CH ₃ \ CH-CH ₂ -CH ₂ -	89,0	194—195	10	323	1,0079	1,5028	90,61	94,82



R	Выход в %	Температура кипения в °C	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD	
							вычислено	найденно
CH ₃ -CH ₂ -	97,0	197—198	12	309	1,0406	1,5056	85,99	88,28
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	80,0	216—217	12	323	1,0256	1,5034	90,61	93,14
CH ₃ CH ₃ \ CH-	75,7	170—171	13	323	1,0177	1,5036	90,61	94,00
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	72,7	210—211	10	337	1,0041	1,4998	95,23	98,80
CH ₃ CH ₃ \ CH-CH ₂ -	77,3	209—210	12	337	0,9999	1,4962	95,23	98,80
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	71,3	189—190	12	351	1,0034	1,5022	95,85	103,41
CH ₃ CH ₃ \ CH-CH ₂ -CH ₂ -	71,0	213—214	10	351	0,9915	1,4995	99,85	104,15

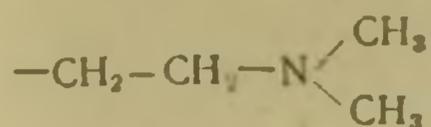


Таблица 1

Эмпирическая формула	А н а л и з в %						Температура плавления в °С	
	С		Н		N		хлоридратов	пикратов
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	64,06	64,12	8,18	8,44	4,98	4,56	115—116	138—139
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	65,09	65,25	8,47	8,42	4,75	4,45	97—98	104—105
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	65,09	65,12	8,47	8,27	4,75	4,97	132—134	122,5—123
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$	66,02	65,83	8,73	8,68	4,53	4,30	не кр.	108—109
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$	66,02	65,94	8,73	8,57	4,53	4,38	85—86	109—110
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	66,87	67,02	8,98	8,82	4,34	4,03	93—94	132—133
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	66,87	66,87	8,98	8,66	4,34	4,45	не кр.	85—86

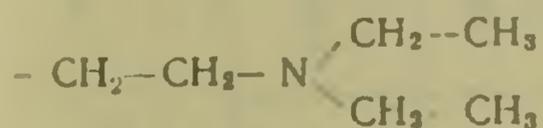


Таблица 2

Эмпирическая формула	А н а л и з в %						Температура плавления в °С	
	С		Н		N		хлоридратов	пикратов
	вычислено	найдено	вычислено	найдено	вычислено	найдено		
$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$	66,02	65,88	8,73	8,85	4,53	4,80	100—101	103—104
$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$	66,89	67,18	8,98	9,05	4,33	4,44	109—110	92—93
$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$	66,89	66,56	8,98	8,89	4,33	4,20	120—121	108—108,5
$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4$	67,65	67,71	9,19	8,99	4,19	4,01	96—98	2—93
$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4$	67,65	67,52	9,19	9,10	4,16	4,16	не кр.	94—95
$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4$	68,38	68,42	9,40	9,52	3,99	4,23	123—124	123—124
$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_4$	68,38	68,58	9,40	9,37	3,99	4,05	не кр.	114—115

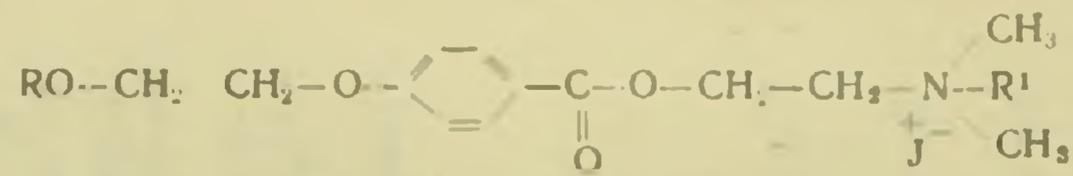


Таблица 3

R	R ¹	Выход в %	Температура плавления в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						J	
						вычислено	найдено
CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -	98,2	142-143	423	C ₁₆ H ₂₈ O ₄ NJ	30,02	30,33
CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	97,4	117-118	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ NJ	29,06	28,82
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	95,8	113-114	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ NJ	29,06	28,69
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	96,1	82-83	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	27,98
CH ₃ } CH-	CH ₃ -	92,7	206-207	437	C ₁₇ H ₂₈ O ₄ NJ	29,06	29,37
CH ₃ } CH-	CH ₃ -CH ₂ -	93,4	135-136	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	28,00
CH ₃ } CH-	CH ₃ -	91,5	100-101	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	27,92
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	90,2	103-104	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,43
CH ₃ } CH-CH ₂ -	CH ₃ -	90,8	99-100	451	C ₁₈ H ₃₀ O ₄ NJ	28,15	28,02
CH ₃ } CH-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	90,3	79-80	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,72
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	89,2	154-155	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,31	27,51
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	86,7	101-102	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,07
CH ₃ } CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	88,6	118-119	465	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NJ	27,36	27,57
CH ₃ } CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	88,0	59-60	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,26

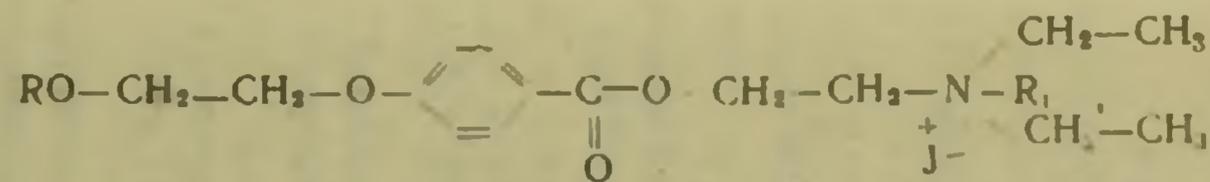


Таблица 4

R	R ¹	Выход в %	Температура плавления в °C	M	Эмпирическая формула	Анализ в %	
						J	
						вычислено	найдено
CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	98,1	99-100	451	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ NJ	28,15	28,38
CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	98,3	88-89	465	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ NJ	27,31	26,92
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	94,9	60-61	465	C ₁₀ H ₁₂ O ₄ NJ	27,31	27,02
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	93,7	49-50	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,35
CH ₃ \ CH-	CH ₃ -	91,3	107-108	465	C ₁₉ H ₂₂ O ₄ NJ	27,31	27,54
CH ₃ \ CH-	CH ₃ -CH ₂ -	91,6	132-133	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,23
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	90,7	79-80	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,78
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	90,1	77-78	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,68
CH ₃ \ CH-CH ₂ -	CH ₃ -	90,2	67-68	479	C ₂₀ H ₃₄ O ₄ NJ	26,47	26,09
CH ₃ \ CH-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	89,5	76-77	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,54
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	88,0	102-103	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	26,05
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	86,9	93-94	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,33
CH ₃ \ CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -	87,8	65-66	493	C ₂₁ H ₃₆ O ₄ NJ	25,76	25,52
CH ₃ \ CH-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	87,2	59-60	507	C ₂₂ H ₃₈ O ₄ NJ	25,05	25,95

их гидрофильности и липофилности, что в свою очередь отразилось бы на силе и продолжительности их анестетического действия.

Наряду с получением хлористоводородных солей нам представлялся интересным также синтез четвертичных аммонийных солей, ибо имеющиеся данные фармакологических испытаний ряда других аналогично посторонних соединений показали их свойства вызывать местную анестезию.

Строение и некоторые данные, характеризующие химические и физические свойства полученных веществ, приведены в табл. 1, 2, 3 и 4.

Подробные данные по синтезу, а также материалы биологических исследований, будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии

Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄԱՋՈՅԱՆ ԵՎ Ա. Ն. ԳՈՒՆԻՎՅԱՆ

Հետազոտությունը ρ -ալկոքսիբենզոական քրուների ածանցյալների սինթեզի բնագավառում

Հաղորդում XII: ρ -(β -ալկոքսիէթիլօքսի)-բենզոական քրուների β -դրակիլամինոէթիլ էսթերները և նրանց չորրորդային աղերը:

Դեռ 1936 թվականին Ռոմանի և Շոուլեի (1) կողմից սինթեզված բազմաթիվ ρ -ալկոքսիբենզոական թթուների β -դրակիլամինոէթիլ էսթերների ուսումնասիրությունները հնարավորություն էին տվել ընտրել մի քանի էֆեկտիվ անեստեզիկներ:

Հետադաշում երկարատև, մանրազննին հետազոտությունների հետևանքով (2) պրակտիկ նշանակություն ստացավ ρ -էթիլօքսիբենզոական թթվի β -դիէթիլամինոէթիլ էսթերի քլորաջրածնական աղի նտրակային (3) անվան տակ:

Ընտրակայինի ցածր տոկոսիկականությունը հանդեպ նրա մյուս անալոգների, խթան հանդիսացավ շարունակելու մեր ուսումնասիրությունները ρ -ալկոքսիէթիլօքսիբենզոական թթուների էսթերների (4) բնագավառում:

Այս հաղորդման մեջ նկարագրվող ամինոէսթերներին պիտի դիտել իբրև ընտրակային և նրա մեթիլ անալոգը, որոնց մոլեկուլի թթվային հասվածում ջրածիններից մեկը տեղափոխված է ալկոքսի խմբով:

Էթերային կառուցվածքով նոր թթվածնի մուտքը ընտրակայինի և նրա մեթիլ անալոգի ստրուկտուրաների մեջ, պիտի որ հիդրոֆիլ և լիպոֆիլոտրոպ հատկությունների հետ մեկտեղ փոխեր անեստեզիկ հատկությունները, ուժն ու տևողությունը:

Այս հանդամանքը պարզելու համար կարիք եղավ պատրաստել ամինոէսթերների քլորաջրածնական աղեր: Պատրաստված էին նաև ազոտի հաշվին համապատասխան չորրորդային աղեր, որոնց ստացման նպատակն էր այլ բիոլոգիական հատկությունների կողքին ուսումնասիրել և անեստետիկ հատկությունները, քանի որ կան արդեն միացությունների առանձին օրինակներ, որոնք լինելով չորրորդային աղերը, հակառակ մինչ այժմ տիրող կարծիքի, ցուցաբերում են ակտիվություն:

Մեր կողմից ստացված միացությունների ֆիզիկական և բիոլոգիական հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են 1, 2, 3 և 4 աղյուսակներում:

Էքսպերիմենտալ աշխատանքի մանրամասն նկարագրությունը և բիոլոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքները կհրատարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1 С. Роман и Б. Шорле, Arch. Pharm. 277, 110—126, 1936. 2 В. Вальтер и Г. Христьянсен, С. А. 43, 11, 4430, 1949. 3 С. Грей и И. Геду, Y. Pharm. pharmacol. 6, 2, 89, 1954. 4 А. Мнджоян, В. Африкян, А. Лохикян, ДАН XIX, № 3, 1954.