

УДК 547.21:547.435:615.015.13:615.217:615.015.23

## СИНТЕЗ ТА СПАЗМОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ (ДИ)ГІДРОХЛОРИДІВ ТА ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ ДЕЯКИХ АДАМАНТИЛОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1-АЛКОКСИ-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛУ

Т.П.Притула, О.В.Пупишева, Ю.В.Короткий\*, М.А.Мохорт, М.О.Лозинський\*

Державна установа “Інститут фармакології та токсикології АМН України”  
03680, м. Київ, вул. Ежена Потье, 14

\* Інститут органічної хімії НАН України

*Ключові слова: синтез; похідні адамантану; судини; спазмолітики; аорта щурів; in vitro*

**Здійснено синтез похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу, в досліджах *in vitro* на кільцях ізольованої аорти щурів вивчені міотропні спазмолітичні властивості дериватів адемола. Середньолетальні дози перспективних сполук встановлені на мишах методом В.Б.Прозоровського.**

**SYNTHESIS AND SPASMOLYTIC ACTIVITY OF (DI)HYDROCHLORIDES AND QUATERNARY SALTS OF SOME ADAMANTYL-CONTAINING DERIVATIVES OF 1-ALKOXY-3-DIALKYLAMINO-2-PROPANOL**

**T.P.Prytula, O.V.Pupysheva, Yu.V.Korotky, M.A.Mokhort, M.O.Loizinsky**

*The synthesis of 1-alkoxy-3-dialkylamino-2-propanol derivatives has been carried out and myotropic spasmolytic properties of ademol derivatives have been studied in the isolated aortic rings of rats in the experiments in vitro. The median lethal doses (LD<sub>50</sub>) of promising compounds have been determined in mice according to V.B.Prozorovsky's method.*

**СИНТЕЗ И СПАЗМОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ДИ)ГИДРОХЛОРИДОВ И ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ НЕКОТОРЫХ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АЛКОКСИ-3-ДИАЛКИЛАМИНО-2-ПРОПАНОЛА**

**Т.П.Притула, О.В.Пупышева, Ю.В.Короткий, М.А.Мохорт, М.О.Лозинский**

*Осуществлен синтез производных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола, в опытах in vitro на изолированных кольцах аорты крыс изучены миотропные спазмолитические свойства производных адемола. Среднелетальные дозы перспективных соединений установлены на мышах методом В.Б.Прозоровского.*

Незважаючи на те, що в Україні виконуються Національні та Державні програми боротьби із серцево-судинними захворюваннями, на межі 100-річчя описання інфаркту міокарда на теперішній час ця проблема залишається актуальною.

Результати патентних пошуків щодо способів лікування ішемічного ушкодження міокарда підтверджені на користь застосування антагоністів кальцієвих та агоністів калієвих каналів. Доведено, що останнім притаманна також і спазмолітична активність [1, 2].

Відомо, що хімічні речовини, які містять адамантільний фрагмент, фармакологічно багатогранні. Аналгетична, протизапальна, ноотропна, імуномодулююча, транквілізуюча, актопротекторна та утеростимулююча активність — далеко не повний діапазон їх активності [3-8]. Багато представників цього класу проявляють антигрибкову, антибактеріальну та противірусну дію, вони застосовуються також як потенційні антиішемічні, антигіпертензивні та протидіабетичні засоби [9-13].

В Інституті органічної хімії НАН України синтезовано новий оригінальний утеростимулюючий засіб — адемола (1-адамантилетокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид), який виявляє також аналгетичну, ноотропну, транквілізуючу та актопротекторну дію [7, 8, 14].

Крім того, 1-алкіл(арил)окси-3-алкіламіно-2-пропаноли мають широкий спектр фармакологічних властивостей, значна кількість виявляє β-адреноблокуючу дію, що є основою лікування різних захворювань серцево-судинної системи [15].

Виходячи з цих обставин, було б доцільно вивчити інші фармакологічні властивості структурних аналогів адемола, зокрема, спазмолітичні, з метою пошуку нових біологічно активних сполук.

Синтез досліджених сполук здійснено за наступними схемами (схеми 1, 2).

Відповідні гліцидилові етери реагують з вторинними амінами при кип'ятінні в середовищі етилового чи ізопропілового спиртів протягом 6-8 год. Реакційну суміш випаровують у вакуумі,

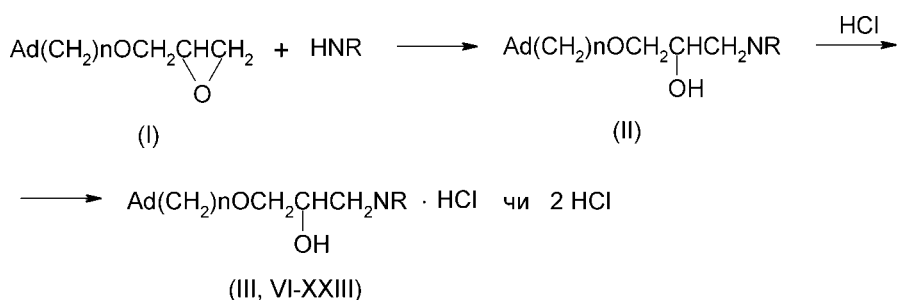


Схема 1

де: NR, n: III - морфолін, 2; VI - 4-CH<sub>3</sub>O-фенілпіперазин, 2; VII - морфолін, 1; VIII - 3-Cl-фенілпіперазин, 1; IX - 3-CF<sub>3</sub>-фенілпіперазин, 1; X - 3-Cl-фенілпіперазин, 0; XI - 3-CF<sub>3</sub>-фенілпіперазин, 0; XII - 3-Cl,5-CH<sub>3</sub>-фенілпіперазин, 1; XIII - 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>-тетрагідроізохінолін, 1; XIV - 4-бензилпіперидин, 1; XV - диметиламін, 1; XVI - діетиламін, 1; XVII - N-етилциклогексиламін, 1; XVIII - 4-F-фенілпіперазин, 1; XIX - 2-F-фенілпіперазин, 1; XX - діетиламін, 0; XXI - N-етилциклогексиламін, 0; XXII - диметиламін, 0; XXIII - N-метилциклогексиламін, 0.

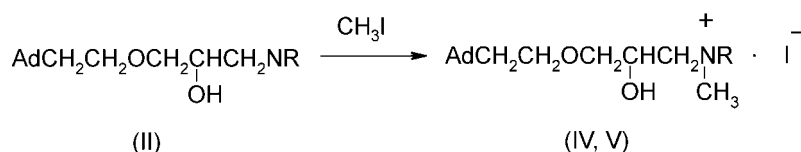


Схема 2

де: NR: IV - морфолін; V - діетиламін.

залишок розчиняють у мінімальній кількості ізопропанолу і обробляють спиртовим розчином HCl (III, VI-XXIII) (схема 1) або ацетону, додають надлишок CH<sub>3</sub>I (IV, V) (схема 2), кип'ять протягом 3 год, в результаті чого з виходами 60-89 % отримують кінцеві сполуки.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості сполук (III-XXIII)

Сполука	Т.пл., °C	Вихід, %	Брутто-формула
III	171-174	89	C <sub>19</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> · HCl
IV	162-164	68	C <sub>20</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub> · I <sup>-</sup>
V	94-95	72	C <sub>20</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub> · I <sup>-</sup>
VI	163-166	75	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 2HCl
VII	165-167	81	C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>3</sub> · HCl
VIII	185-188	60	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl
IX	189-191	64	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl
X	206-208	67	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl
XI	214-216	71	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl
XII	204-206	73	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · HCl
XIII	150-152	78	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>4</sub> · HCl
XIV	158-160	83	C <sub>26</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XV	125-127	61	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XVI	137-139	64	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XVII	160-162	69	C <sub>22</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XVIII	173-175	73	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl
XIX	144-146	70	C <sub>24</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 2HCl
XX	149-150	66	C <sub>17</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XXI	159-162	67	C <sub>21</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XXII	154-155	77	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> · HCl
XXIII	171-173	73	C <sub>20</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>2</sub> · HCl

Синтезовані сполуки являють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні у воді, спирті, ДМСО. Температури плавлення, вихід сполук наведені в табл. 1.

Структура одержаних сполук доведена ПМР-спектроскопією (прилад VARIAN VXP з частотою 299,945 МГц, розчинник ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт ТМС (табл. 2). В ІЧ-спектрах синтезовані сполуки мають певні характеристичні смуги поглинання (прилад UR-20, см<sup>-1</sup>, таблетка KBr) 3500-3200 — OH; 2850-2975 ν асим. (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2700-2250 (солі третинних амінів); 1150-1100 ν асим. — етерний зв'язок.

Сигнали протонів адамантильного радикалу, гідроксигрупи ароматичного та піперидинових кілець, фрагментів 2-пропанолу мають характерні мультиплетні хімічні зсуви (табл. 2).

#### Експериментальна хімічна частина

**Загальна методика одержання сполук (III, VI-XXIII).** Суміш (0,01 Моль) адамантиловмісного гліцидилового етеру, (0,015 Моль) відповідного аміну (у випадку сполук VI, VIII-XIV, XVII-XIX, XXI, XXIII беруть еквівалентну кількість аміну) кип'ять в 5 мл ізопропанолу протягом 6-8 год. Надлишок аміну та ізопропанол випаровують у вакуумі, залишок обробляють насиченим розчином HCl в ізопропанолі, додають 10 мл сухого діетилового етеру, охолоджують, осад фільтрують і перекристалізують із відповідних розчинників, висушують. Вихід — 60-89%.

**Одержання четвертинних солей адамантиловмісних алкоксіамінопропанолу (IV, V).** Суміш (0,01 Моль) відповідного аміноспирту, 10 мл ацетону (0,02 Моль), йодистого метилу кип'ять протягом 3 год. Охолоджують, додають 10 мл діетилового етеру, осад фільтрують, промивають діетиловим етером, висушують. Вихід — 68-72%.

Таблиця 2

Дані спектрів ПМР (ДМСО- $d_6$ , ТМС) (ди)гідрохлоридів та четвертинних солей адамантиловмісних похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу

Сполука	Ad	ОН	$^+NH$	Ar	Сигнали протонів інших груп
1	2	3	4	5	6
III	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	5,68 (1H, c)	10,77 (1H, c)	-	1,31 (2H, т, CH <sub>2</sub> Ad); 3,00-3,28 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,32-3,50 (4H, м, CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ); 3,89 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O морфоліну); 4,18 (1H, c, CH)
IV	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,64 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	5,48 (1H, д)	-	-	1,32 (2H, CH <sub>2</sub> Ad); 3,23 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 3,25-3-62 (10H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ); 3,92 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O морфоліну); 4,24 (1H, м, CH)
V	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,64 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,90 (3H, c, (3xCH))	5,70 (1H, д)	-	-	1,22 (6H, т, 2xCH <sub>3</sub> ); 1,31 (2H, т, CH <sub>2</sub> Ad); 3,00 (3H, c, NCH <sub>3</sub> ); 3,40 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,52 (2H, т, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ad); 3,93 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,38 (1H, c, CH)
VI	1,47 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,90 (3H, c, (3xCH))	6,04 (1H, c)	6,04 (1H, c) 10,8 (1H, c)	6,92 (2H, д) 7,07 (2H, д)	1,31 (2H, т, CH <sub>2</sub> Ad); 3,33 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,44 (2H, т, CH <sub>2</sub> O); 3,67 (4H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 3,71 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,82 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,27 (1H, c, CH)
VII	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	5,65 (1H, c)	10,72 (1H, c)	-	2,92 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 2,99-3,28 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,34-3,41 (2H, м, OCH <sub>2</sub> CH); 3,88 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O морфоліну); 4,17 (1H, c, CH)
VIII	1,50 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,908 (3H, c, (3xCH))	5,52 (1H, c)	10,50 (1H, c)	6,80-7,30 (4H, м)	2,95 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,00-3,45 (10H, м, CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> H <sub>8</sub> ); 3,60 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,32 (1H, c, CH)
IX	1,49 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,908 (3H, c, (3xCH))	5,61 (1H, c)	11,20 (1H, c)	7,40 (1H, т) 7,21 (2H, м) 7,07 (2H, д)	2,96 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,10-3,45 (10H, м, CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> H <sub>8</sub> ); 3,6 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,25 (1H, c, CH)
X	1,57-1,62 (12H, м, (6xCH <sub>2</sub> )); 2,09 (3H, c, 3xCH)	5,57 (1H, c)	10,62 (1H, c)	6,81-7,31 (4H, м)	3,05-3,49 (10H, м, CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> H <sub>8</sub> ); 3,63 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,34 (1H, c, CH)
XI	1,57-1,63 (12H, м, (6xCH <sub>2</sub> )); 2,10 (3H, c, 3xCH)	5,71 (1H, c)	11,10 (1H, c)	7,41 (1H, т) 7,21 (2H, м) 7,07 (2H, д)	3,05-3,49 (10H, м, CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> H <sub>8</sub> ); 3,63 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,27 (1H, c, CH)
XII	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	5,56 (1H, c)	10,45 (1H, c)	7,02 (1H, д); 7,05-7,07 (1H, дд); 7,20- 7,22 (1H, д)	2,20 (3H, c, CH <sub>2</sub> Ar); 2,99 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,05- 3,40 (10H, м, CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 3,57 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,20 (1H, c, CH)
XIII	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,60 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,90 (3H, c, (3xCH))	5,62 (1H, c)	10,59 (1H, c)	6,80 (2H, д)	2,93 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ar); 2,98 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,12- 3,45, 4,24 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,47 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 3,73 (6H, д, 2xOCH <sub>3</sub> ); 4,48 (1H, c, CH)
XIV	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,61 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,90 (3H, c, (3xCH))	5,66 (1H, c)	9,75 (1H, c)	7,18-7,30 (5H, м)	(1,5-1,8, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH); 2,80-3,25 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,0 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,53 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 3,40 (2H, м, CH <sub>2</sub> Ar); 4,41 (1H, c, CH)
XV	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,60 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	5,63 (1H, д)	9,91 (1H, c)	-	2,98 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,21 (6H, c, 2xCH <sub>3</sub> ); 3,45 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3,57 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,35 (1H, c, CH)
XVI	1,48 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,60 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,90 (3H, c, (3xCH))	5,42 (1H, c)	9,87 (1H, c)	-	1,22 (6H, т, 2xCH <sub>3</sub> ); 2,97-3,16 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,00 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,35-3,38 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,15 (1H, c, CH)
XVII	1,49 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,60 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,90 (3H, c, (3xCH))	5,41д; 5,61д (1H)	10,21с; 10,81с (1H)	-	1,23 (3H, т, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> ); 1,18-1,96 (10H, м, C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> ); 2,74-3,30 (5H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH); 3,0 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 4,06-4,12 (1H, c, CH)
XVIII	1,49 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,60 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	6,50 уш.с. (1H, c)	11,30 уш.с. (1H, c)	7,02 (4H, м)	3,00 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 2,97-3,50 (10H, м, N <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ); 3,60 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,23 (1H, c, CH)
XIX	1,49 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,60 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,91 (3H, c, (3xCH))	5,62 уш.с. (1H, c)	10,56 уш.с. (1H, c)	7,12 (4H, м)	2,98 (2H, c, CH <sub>2</sub> Ad); 3,09-3,50 (10H, м, N <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ); 3,57 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,13 (1H, c, CH)
XX	1,57 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,67 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 2,09 (3H, c, (3xCH))	5,83 (1H, c)	9,87 (1H, c)	-	1,21 (6H, т, 2xCH <sub>3</sub> ); 3,20 (6H, м, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 3,65 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 4,21 (1H, c, CH)

## Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6
XXI	1,58 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,69 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 2,10 (3H, c, (3xCH))	5,37д; 5,56д (1H)	10,15с; 10,27с (1H)	-	1,23 (3H, т, CH <sub>3</sub> ); 1,19-1,96 (10H, м, C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> ); 2,73-3,30 (5H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH); 3,35 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 3,93с, 4,05с (1H, CH)
XXII	1,57 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,68 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 2,09 (3H, c, (3xCH))	5,71 (1H, c)	9,87 (1H, c)	-	3,22 (6H, c, 2xCH <sub>3</sub> ); 3,43 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3,59 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ) 4 4,27 (1H, c, CH)
XXIII	1,58 (6H, c, (3xCH <sub>2</sub> )); 1,67 (6H, кв, (3xCH <sub>2</sub> )); 2,10 (3H, c, (3xCH))	5,67с; 5,63с (1H)	9,52с; 10,06с (1H)	-	1,23 (3H, т, CH <sub>3</sub> ); 1,19-1,96 (10H, м, C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> ); 2,73-3,30 (5H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCH); 3,35 (2H, м, OCH <sub>2</sub> ); 3,93с, 4,05с (1H, CH)

## Матеріали та методи біологічного дослідження

Вивчення скорочувальної активності судин гладеньких м'язів здійснювали на сегментах грудної аорти шурів обох статей (лінія Вістар) масою 200-320 г. Тварини забивались шляхом цервікальної дислокації. Сегменти судин розміщували на двох сталевих гачках в робочій камері зі стандартним буферним розчином Кребса-Хенсліта наступного складу (в мМ/л): 132 NaCl, 4,7 KCl, 1,4 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,05 MgCl<sub>2</sub>, 2,5 CaCl<sub>2</sub>, 16,3 NaHCO<sub>3</sub>, 6,5 глюкози, рН 7,4 підтримували шляхом продування газовою сумішшю 5% CO<sub>2</sub>/95% повітря. Температура розчину в робочій камері була постійною на рівні 37±0,5°C.

Силу скорочувальних реакцій судин реєстрували в ізометричному режимі за допомогою емкісних тензометричних датчиків (ФТК-0,1).

Вихідне тонічне скорочення ізольованих фрагментів судин викликали гіперкалієвим (60 мМ) розчином та розчином фенілефрину в концентрації 10<sup>-6</sup> М.

Дані реєструвались за допомогою аналогово-цифрового перетворювача (WPI LabTrax 4/16, США) на персональному комп'ютері з використанням програми DataTrax2.

Спазмолітична ефективність нових синтезованих сполук визначалась у порівнянні з класичним спазмолітиком дротаверином за величиною спазмолітичного ефекту.

Спектр фармакологічного застосування будь-якого нового ксенобіотика розширюється за допомогою додаткових знань, які одержують при встановленні його нешкідливості. В наших дослідженнях показник гострої токсичності ЛД<sub>50</sub> (середньолетальна доза) дозволяв оцінити сполуку саме з позиції нешкідливості [16-17].

## Експериментальна біологічна частина

Серед сполук похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу, що містять адамантильний замісник (X, XI, XX-XXIII), представлених першими в табл. 3, спазмолітична активність знаходиться в межах концентрацій 10<sup>-2</sup> до 10<sup>-5</sup> М.

Середньоєфективна концентрація сполук з диметиламіновим та метилциклогексиламіновим радикалами XXII та XXIII (EC<sub>50</sub>, 5,01 · 10<sup>-5</sup> М та 3,02 · 10<sup>-5</sup> М, відповідно) дещо наближає їх за

спазмолітичною активністю до дротаверину за умов констрикції судин гіперкалієвим розчином в концентрації 60 мМ, але вплив фенілефрину (концентрація 10<sup>-6</sup> М) зазначені сполуки не змогли подолати на рівні препарату порівняння. Необхідно зазначити, що введення фрагментів диметиламіну та метилциклогексилу не призвело до появи значної активності однієї із сполук, а рівнозначно стимулювало прояв спазмолітичного ефекту двох

Таблиця 3

Спазмолітична активність (ди)гідрохлоридів та четвертинних солей деяких адамантиловмісних похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу

Сполука	EC <sub>50</sub> , М		LD <sub>50</sub> , мг/кг та довірчі границі
	KCl, 60 мМ	FE, 10 <sup>-6</sup> М	
Дротаверин	1,38·10 <sup>-5</sup>	1,38·10 <sup>-6</sup>	564,0 (389,4÷743,4)
X	*	9,30·10 <sup>-3</sup>	
XI	3,5·10 <sup>-4</sup>	*	890 (559,6÷1291,2)
XX	2,57·10 <sup>-4</sup>	6,92·10 <sup>-2</sup>	
XXII	5,01·10 <sup>-5</sup>	4,47·10 <sup>-5</sup>	
XXI	7,08·10 <sup>-4</sup>	*	
XXIII	3,02·10 <sup>-5</sup>	6,31·10 <sup>-5</sup>	325,0 (218,8÷454,8)
VII	3,50·10 <sup>-4</sup>	*	
VIII	5,60·10 <sup>-1</sup>	*	
IX	*	4,70·10 <sup>-4</sup>	
XII	2,00·10 <sup>-4</sup>	2,69·10 <sup>-5</sup>	
XIII	2,69·10 <sup>-5</sup>	2,69·10 <sup>-5</sup>	1290,0 (841,6÷1785,6)
XIV	2,00·10 <sup>-4</sup>	3,71·10 <sup>-6</sup>	708,0 (500,3÷925,1)
XV	2,82·10 <sup>-5</sup>	3,98·10 <sup>-3</sup>	890,0 (559,6÷1338,4)
XVI	3,24·10 <sup>-5</sup>	4,17·10 <sup>-5</sup>	
XVII	3,24·10 <sup>-5</sup>	3,80·10 <sup>-5</sup>	
XVIII	7,94·10 <sup>-5</sup>	5,50·10 <sup>-4</sup>	
XIX	8,32·10 <sup>-4</sup>	6,46·10 <sup>-4</sup>	
III	4,70·10 <sup>-5</sup>	*	
IV	*	1,60·10 <sup>-6</sup>	
V	6,30·10 <sup>-4</sup>	*	
VI	3,30·10 <sup>-5</sup>	*	

Примітка: концентрації, що перевищують 10<sup>-1</sup> М; FE-фенілефрин.

перспективних речовин у порівнянні з іншими дериватами адемола зазначеного ряду. Показник середньолетальної дози найбільш активної сполуки XXIII складає 325 мг/кг, що свідчить про більшу токсичність похідного адемола порівняно з дротаверином (ЛД<sub>50</sub>, 564 мг/кг).

Введення AdCH<sub>2</sub>-радикалу в алкоксигрупу (VII-IX, XII-XIX) не дало очікуваного значного підвищення активності сполук. Половина синтезованих аналогів за показником спазмолітичної активності досягала значень дротаверину в умовах гіперкалієвої констрикції (XIII, XV-XVII), а спазм судин, викликаний фенілефрином, знімало лише одне похідне алкоксиаміноспиртів з бензилпіперидиновим замісником XIV (EC<sub>50</sub>, 3,71 · 10<sup>-6</sup> М). Встановлена спазмолітична активність була практично на рівні стандарту. Такі замісники як 3-Cl,5-CH<sub>3</sub>-фенілпіперазин (XII), 6,7-диметокситетрагідроізохінолін (XIII), діетиламін (XVI), N-етилциклогексил (XVII) дещо підвищували спазмолітичну здатність сполук у протидії констрикції фенілефрину, але не досягали активності на рівні дротаверину. Встановлена методом В.Б.Прозоровського токсичність сполук цієї групи дозволяє вважати їх нетоксичними речовинами, ЛД<sub>50</sub> яких займає положення між 708,0 мг/кг та 1290,0 мг/кг.

Сполуки, що мали в алкоксигрупі адамантильний радикал, також не виявили значної спазмолітичної активності; їх аміногрупи представлені морфоліном (III), четвертинними йодистими солями метилморфолінію (IV) та N-метилдіетиламіну (V) і 4-метоксифенілпіперазиновим замісником (VI). Четвертинні солі зазначеної підгрупи важко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і тому здатні проявляти біологічну активність на рівні периферії.

## Література

1. Sica D.A. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2004. — Vol. 6, №5. — P. 283-287.
2. Sekiya M., Sato M., Funada J. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 46, №1. — P. 63-67.
3. Исаев С.Д., Юрченко А.Г., Исаева С.С. // *ФАР.* — 1983. — №15. — С. 3-15.
4. Морозов И.С., Климова Н.В., Авдюнина Н.И. и др. Тез. VII научно-практ. конф. стран СНГ. — Волгоград, 1995. — 166 с.
5. Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. // *Хим.-фарм. журн.* — 1987. — Т. 21, №8. — С. 931-940.
6. Calis U., Yarim M., Koksal M. et al. // *Arzneimittelforsch.* — 2002. — Vol. 52, №10. — P. 778-781.
7. Короткий Ю.В. Синтез і утеростимулююча активність похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу: Автореф. дис ... канд. фарм. наук. — Х., 2005. — 20 с.
8. Пат. 75943 (2004) Україна // *Бюл. винаходів.* — 2006. — №6.
9. Вринчану Н.О., Максимов Ю.М. // *Медицина сьогодні і завтра.* — 2004. — №4. — С. 48-50.
10. Xianghong J., Chunlong M., Yuki O. et al. // *PNAS.* — 2008. — Vol. 105, №31. — P. 10967-10972.
11. Papanastasiou I., Tsoinias A., Kolocouris N. et al. // *J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 51, №5. — P. 1496-1500.
12. Dorrance A.M., Rupp N., Pollock D.M. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 46, №6. — P. 842-848.
13. John D.I., Zhao X., Zaharis C.Z. et al. // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46. — P. 975-981.
14. Пат. 3177 (1991) Україна // *Бюл. винаходів.* — 1994. — №5-1.
15. Южаков С.Д., Глушков Р.Г., Машковский М.Д. // *Хим.-фарм. журн.* — 1991. — №5. — С. 21-31.
16. Проуровський В.Б., Проуровская М.П., Демченко В.М. // *Фармакол. и токсикол.* — 1978. — №4. — С. 497-502.
17. Голиков С.А., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. *Общие механизмы токсического действия.* — Л.: Медицина, 1986. — 280 с.

Надійшла до редакції 04.06.2009 р.

Спазм судин, ініційований гіперкалієвим розчином, нівелюється цими сполуками, здебільшого в концентрації 10<sup>-5</sup> М, а констрикцію фенілефрину здатна подолати лише одна речовина IV (EC<sub>50</sub> = 1,60 · 10<sup>-6</sup> М). На жаль, ефективна концентрація решти сполук цієї підгрупи відповідала значенням більше, ніж 10<sup>-1</sup> М.

Результати прогнозованого синтезу похідних адамантановмісних алкоксиамінопропанолів за показником P<sub>a</sub> (0,357-0,535) підтверджені експериментальними даними (табл. 3, показники EC<sub>50</sub>) як такі, що володіють незначною міотропною спазмолітичною активністю.

## Висновки

1. Синтезовані похідні адамантановмісних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолів, досліджені їхні фізико-хімічні властивості.

2. В експериментах *in vitro* на моделі ізольованого фрагменту грудної аорти в умовах попередньої констрикції досліджено вплив нових похідних алкоксиспиртів в якості міотропних спазмолітичних засобів. Найбільш активні сполуки IV та XIV знімали спазм судин, ініційований фенілефрином, на рівні препарату порівняння. Гіперкалієву констрикцію судин усувала переважна більшість нових синтезованих сполук, але рівень їх активності не досягав дротаверину.

3. Досліджена гостра токсичність найбільш перспективних алкоксиаміноспиртів адамантану, показник ЛД<sub>50</sub> яких здебільшого був нижчим, ніж дротаверину та дозволив віднести їх до нетоксичних речовин.

4. Комп'ютерна програма PASS підтвердила наявність незначного спазмолітичного ефекту синтезованих речовин.