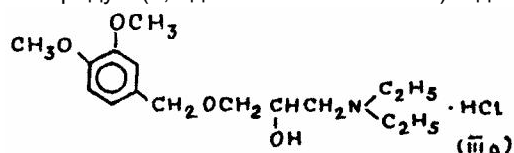


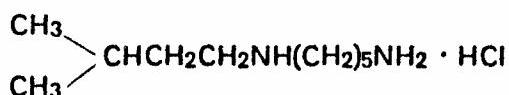
Изобретение относится к органической химии, конкретно к новым замещенным аминопропанола, а именно к гидрохлориду 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанола формулы:



обладающему стимулирующим действием на сократительную функцию матки.

В медицинской практике для родовозбуждения и родостимуляции используют следующие средства: гормональный препарат из задней доли гипофиза - окситоцин; гормоноподобные биологические активные вещества производные полиненасыщенных жирных кислот - простагландины; аналог алколоида сферофизина - изоверин.

Ближайшим аналогом заявляемого соединения по действию и химической структуре является изоверин (1).

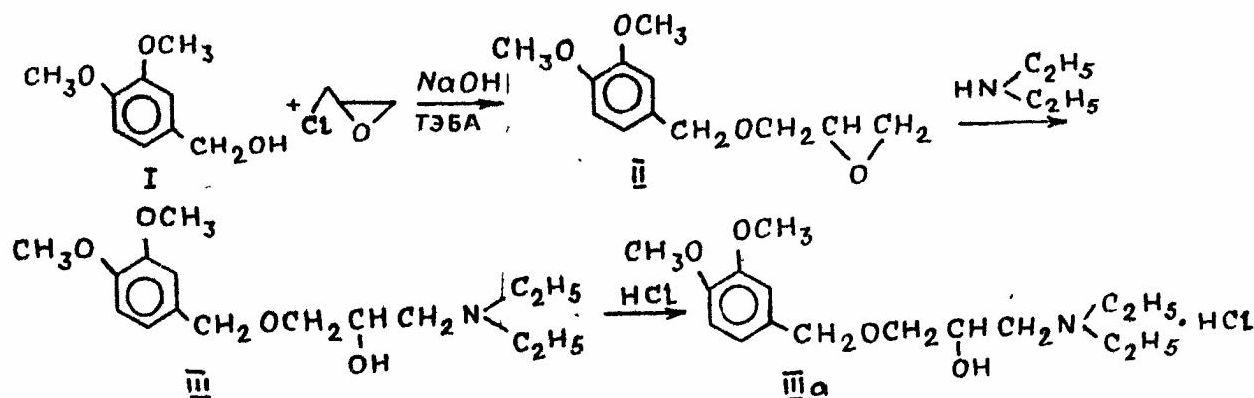


Недостатком изоверина является его низкая активность.

Задачей изобретения является синтез нового соединения, производного замещенных аминопропанола, обладающего высокой утеростимулирующей активностью, применение которого в малых дозах эффективно стимулировало сократительную деятельность матки как при беременности так и вне ее. Последнее важно в связи с гинекологическими кровотечениями.

Поставленная задача решается синтезом 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанола гидрохлорида (соединение III а). Синтезированное соединение превышает утеростимулирующую активность изоверина в сорок раз.

Заявляемое соединение получают по следующей схеме:



Пример 1. Получение 1-(3,4-диметоксибензилокси)-глицидилового эфира.

К смеси 37 г (0,4 моль) эпихлоргидрина, 16 г (0,4 моль) NaOH, 1 г ТЭБА в 3 мл воды прибавляют по капле 16,8 г (0,1 моль) 3,4-диметоксибензилового спирта при температуре 45°C в течение 30 мин, после чего смесь перемешивают при этой температуре 1 час. Смесь охлаждают, соли растворяют водой (100 мл), экстрагируют эфиром, сушат K₂CO₃, фильтруют, эфир упаривают, остаток перегоняют.

Выход 12,4 г (64,4%). т.кип. 128-130°C (0,2 мм рт.ст.)

η_D^{20} 1,5274

Найдено, %: С 64,17; Н 7,19;

C₁₂H₁₆O₄

Вычислено, % С 64,28; Н 7,14.

Пример 2. Получение 1-(3,4-диметокс-сбензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанола.

К смеси 10 г (0,044 моль) эпоксида 11, 22,6 мл (0,24 моль) диэтиламина, 0,5 мл воды кипятят на водяной бане 7 ч, после чего избыток диэтиламина и воду упаривают, остаток перегоняют.

Выход 9,94 г (75%) III. т.кип. 142-143°C, (0,1 мм рт.ст.)

η_D^{20} 1,5496

Найдено, %: С 64,87; Н 9,13; N 4,69

Вычислено, %: С 64,64; Н 9,09; N 4,71

ПМР спектр (ГМДС, d₆ - ацетон): 6,72-6684 м (3H); 4,44 м (2H); 3,8 (6H, 2 OCH₃); 37,3 м (1H, OH); 3,38-3" (2H), 2,35-2,61 м (7H); CHCH₂N(CH₂)₂; 0,94 т (6H 2 CH₃). ИК-спектр (пленка, см⁻¹): 3450 (OH).

Пример 3. Получение 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанола гидрохлорида.

Раствор 3 г (0,01 моль) 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанола в 10 мл этанола нейтрализуют 10% раствором HCl в этаноле, после чего смесь упаривают в вакууме. Полученное масло трижды промывают эфиром по 30 мл. Эфирный слой отделяют, а выделенное масло обезвоживают в вакууме.

Выход гидрохлорида IIIa - 2,84 г (84,3%).

Найдено, %: С 57,54; Н 8,21; N 4,20; Сд 10,71.

C₁₆H₂₈ClNO₄

Вычислено, %: С 57,57; Н 8,39; N 4,19; Cl 10,64.

Пример 4. Утеростимулирующие свойства соединения изучались в опытах на белых беспородных крысах

массой 180-220 г. Сократительную активность матки белых крыс изучали на целостном организме в опытах *in situ*. В эксперименте использовали рожающих белых крыс в стадии диэструс. Животных наркотизировали уретаном с хлоралозой. В нижней трети живота делали продольный разрез длиной 12-15 мм, послойно вскрывали брюшную полость и в рану выводили петлю рога матки. Затем вокруг раны прижимали стеклянный цилиндр (диаметром 20 мм, длина 40 мм) с силой достаточной, чтобы налитый в его полость физиологический раствор не изливался наружу. Рог матки при помощи серфина подсоединяли к рычагу механотрона 6 МХИБ, укрепленного на штативе микроскопа. Испытуемое вещество и тест-препараты вводили в яремную вену. Сравнение проводили с аналогами по действию и химической структуре - изоверином и анаприлином. Гистерограммы регистрировали на ленте потенциометра КСП-4. Статистическую обработку данных проводили методом прямых разностей, а при определении DE_{50} с вычислением критерия Стьюдента.

При определении DE_{50} использовали формулу расчета интегральной интенсивности сократительной функции матки по формуле:

$$E = \frac{A}{\tau \cdot i} \cdot 100 \%,$$

где E - интегральная интенсивность, A - работа, выполняемая миометрием по перемещению датчика механотрона, τ - коэффициент асимметрии ($\tau = t_1 / t_2$), i - индекс ритма ($i = t_3 / t_1 + t_2$): t_1 - время фазы сокращения, t_2 - время фазы расслабления, t_3 - интервал между сокращениями. В каждой серии экспериментов использовали по 12 животных. Результаты исследований приведены в таблице.

Как видно из приведенных данных 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанол гидрохлорид по утеростимулирующей активности превышает анаприлин в 5 раз, а изоверин в 40 раз.

Индекс терапевтической широты заявляемого соединения составляет 1375, что в 18,3 и 13,3 раза выше по сравнению с анаприлином и изоверином.

В результате проведенных экспериментальных исследований было установлено, что 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диэтиламино-2-пропанол гидрохлорид по механизму действия относится к Ганглиоблокаторам.

Пример 5. Токсичность заявляемого соединения и аналогов сравнения определяли в острых опытах, на белых беспородных мышах обоего пола массой 18-22 г, при однократном внутрибрюшном введении исследуемых веществ. LD_{50} определяли по методу Литчфилда и Уилкинсона. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 заявляемое соединение относится к третьему классу (умеренно опасные) вещества.

Заявляемое соединение может найти применение в медицине в качестве средства, стимулирующего сократительную активность матки при родовозбуждении и родостимуляции.

Соединения	DE_{50} (мг/кг)	LD_{50} (мг/кг)	Индекс терапевтической широты
Изоверин	$8,0 \pm 1,7$	830,0	103
Анаприлин	$1,0 \pm 0,1$	75,0	75,0
Заявляемое соединение	$0,2 \pm 0,04$	275,0	1375,0