

В. Г. ВОРОБЬЕВ, Н. Г. МАКСИМОВА, Г. А. ГЕВОРГЯН,
И. Ф. КАТОРГИНА

К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ α -ФЕНИЛ- β -ПИПЕРИДИНО-4-АЛКОКСИ-ПРОПИОФЕНОНА

Химический класс аминокетонов обладает широким спектром фармакологической активности [3].

Мы попытались изыскать фармакологически активные вещества среди β -аминокетонов—производных α -фенил- β -пиперидино-4-алкокси-пропиофенона, синтезированных в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна АН Арм. ССР под руководством кандидата химических наук О. Л. Мнджояна [1].

Изучено действие веществ на сердечно-сосудистую систему в условиях целого организма и изолированного сердца животных, а также их местноанестезирующее и антиаритмическое действие.

Методика исследования. Проводились острые опыты на белых крысах обоего пола весом 200—300 г. У животных, наркотизированных уретаном (1—1,2 г/кг внутривенно), артериальное давление измеряли с помощью ртутного манометра, соединенного с сонной артерией. Испытуемые вещества вводили в бедренную вену в дозах 5—10 мг/кг. На каждую дозу было взято не менее 3 животных. О влиянии β -аминокетонов на реактивность системы кровообращения судили по изменению реакций артериального давления, вызванных введением адреналина (2—5 мкг/кг), изадрина (5 мкг/кг) и ацетилхолина (2 мкг/кг).

Антиаритмическая активность веществ выявлялась на двух экспериментальных моделях аритмии, вызванной внутривенным введением адреналина (5—10 мкг/кг) или хлорида бария (4 мг/кг) у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (240 мг/кг внутривенно).

Препараты вводили за 1—2 мин. до инъекции аритмогенной дозы адреналина или хлорида бария. Контролем служило изменение ЭКГ, вызванное той же дозой адреналина или хлорида бария, до внутривенного введения испытуемого вещества у того же животного.

В опытах на сердце крысы, изолированном по Лангердорфу, регистрировали темп (частоту), амплитуду сокращений и коронарный отток при перфузии β -аминокетонов в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл. Для суждения о влиянии веществ на адренергическую реактивность сердца использовали перфузию адреналина в концентрации 10^{-6} — 10^{-7} г/мл.

Поверхностноанестезирующую активность 1% растворов β -аминокетонов определяли в опытах на роговице глаза кроликов с помощью волосков [3]. При этом оценивали скорость наступления эффекта, длительность его и силу анестезии. Токсичность β -аминокетонов определяли в связи с ограниченным количеством веществ на одноклеточных микроорганизмах *Paramecium caudatum*. Парамеции выращивались на среде Л. К. Лозина-Лозинского без пептона с добавлением 0,01 г дрожжей на 100 мл среды. На часовое стекло при температуре $+18$ — $+20^\circ\text{C}$ помещали 0,02 мл культуры парамеций (10—20 особей), затем добавляли такой же объем исследуемых веществ в различных

концентрациях и наблюдали в микроскоп за парameциями. Определяли наименьшие концентрации веществ, вызывающие остановку и разрушение парameций [2].

Для сравнения были взяты изученный ранее оригинальный β -аминокетон гексакаин [3, 5], а также известный препарат из группы β -адреноблокаторов—индерал. Всего было проведено 70 опытов на 52 крысах и 5 кроликах.

Результаты опытов. Результаты опытов приведены в таблице. Все β -аминокетоны при внутривенном введении в дозах 5—10 мг/кг вызывали у наркотизированных крыс значительное, но кратковременное снижение артериального давления на 30—50 мм рт. ст. Длительность гипотензивного эффекта у отдельных соединений была различной. Метокси- и этокси-производные β -аминокетонов (А-1 и А-2) действовали в течение 1—3 мин., бутокси- и амилокси-производные (А-4 и А-5)—5—10 мин., гексилпроизводный β -аминокетон (А-6)—в пределах 1 мин.

Гипотензивное действие β -аминокетонов сохранялось при повторных введениях той же дозы и существенно не изменялось после предварительной блокады М-холинорецепторов с помощью атропина (0,5—1 мг/кг) в вену.

Все изученные β -аминокетоны в дозе 5—10 мг/кг существенно не изменяли величины прессорного эффекта адреналина и депрессорного эффекта изадрина и ацетилхолина. Лишь β -аминокетон А-6 вызывал уменьшение прессорного эффекта адреналина на 20—30%.

Аминокетоны А-1, А-2, А-4 и А-5, введенные внутривенно в дозе 10 мг/кг, не влияли на аритмогенный эффект адреналина, который вызывал кратковременные (до 2 мин.) обратимые нарушения ритма преимущественно в виде желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолы. Только один из аминокетонов этого ряда—гексилпроизводный (А-6) обладал антиаритмической активностью: при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг он предупреждал и устранял аритмию, вызванную адреналином.

Ни один из аминокетонов ряда А не устранял вызванную хлоридом бария аритмию (вентрикулярную экстрасистолу и тахисистолу). Использованный для сравнения гексакаин в дозе 1 мг/кг устранял аритмию, вызванную адреналином, и ослаблял аритмию, вызванную хлоридом бария, уменьшая длительность аритмии на 30%. Индерал в дозе 2 мг/кг также устранял и ослаблял аритмогенное действие адреналина и хлорида бария.

При перфузии изолированного сердца крысы все изученные вещества в концентрациях 10^{-5} — 10^{-7} г/мл оказывали умеренное угнетающее действие на миокард, вызывая в разной степени уменьшение темпа и амплитуды сокращений и снижение коронарного оттока. В таблице приведены результаты опытов с перфузией веществ в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Действие веществ на миокард зависело от концентрации: при увеличении концентрации до 10^{-5} г/мл угнетающее действие усиливалось, при снижении концентрации до 10^{-7} г/мл—ослаблялось.

Кардиостимулирующее и коронаросуживающее действие адренали-

на на изолированном сердце устранялось и уменьшалось при перфузии соединения А-6 (10^{-6} г/мл), а также гексаканна и индерала.

Поверхностноанестезирующая активность выявлена у соединений А-4, А-5 и А-6, при этом лишь бутокси-производный β -аминокетон (А-4) вызывал полную анестезию роговицы глаза кролика в течение 5 мин., а соединения А-5 и А-6 вызывали только частичную анестезию длительностью около 5 мин.

Местноанестезирующая активность развивалась через 4—7 мин. после нанесения 1%-ных растворов этих веществ. Все α -фенил- β -аминокетоны при закапывании в глаз (1%-ный раствор) вызывали раздражение в виде покраснения конъюнктивы, а соединение А-6—даже отек. Величина зрачка после инстилляций этих соединений существенно не изменялась, лишь вещество А-6 вызывало умеренное сужение зрачка.

1% раствор гексаканна вызывает развитие анестезии роговицы глаза, которая развивается через 10 сек. и длится около 30 мин. [5]. Индерал не обладает поверхностноанестезирующей активностью.

Концентрации испытуемых веществ, вызывающие остановку и разрушение парameций, находились в пределах 0,005—1% (см. табл.).

Обсуждение результатов и заключение. В ряду производных α -фенил- β -пиперидино-4-алкоксипропиофенона не удалось выявить вещества с выраженными антиаритмическими и местноанестезирующими свойствами. Только гексил-производный аминокетон этого ряда устраняет легкую и кратковременную аритмию сердца, вызванную адреналином, что можно связать с его угнетающим действием на β -адренорецепторы миокарда, поскольку это соединение уменьшает кардиостимулирующий и прессорный эффекты адреналина.

Поверхностноанестезирующая активность выявлена у трех производных ряда α -фенил- β -пиперидино-пропиофенона (А-4, А-5, А-6). Метокси- и этокси-производные (А-1 и А-2) совсем лишены такой активности. Удлинение алкоксигруппы до 4 углеродных атомов приводит к появлению умеренной поверхностноанестезирующей активности, которая затем ослабевает при дальнейшем увеличении углеводородной цепи до 5 и 6 атомов (А-5, А-6).

Ослабление и исчезновение местноанестезирующей активности, по-видимому, связано с наличием ароматического ядра в α -положении. Эта зависимость действия от структуры в ряду β -аминокетонов показана ранее [4].

Все изученные соединения понижали в различной степени артериальное давление у животных. Гипотензивный эффект этих веществ, по-видимому, связан с угнетающим действием на миокард, о чем свидетельствуют опыты на изолированном сердце. Действие β -аминокетонов, очевидно, не связано со стимуляцией М-холинорецепторов, поскольку оно сохраняется после атропинизации. Гипотензивная активность соединений нарастает при увеличении длины алкокси-группы от метокси- и этокси к бутокси- и амилокси-группе. Дальнейшее увеличение угле-

Таблица 1

Химическая структура и фармакологическая активность соединений

	Химическая структура	Гипотензивная активность	Угнетение работы изолированного сердца крысы (концентрация $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл)			Поверхностно-анестезирующий эффект 1 %-го раствора на роговице глаза кролика	Концентрация веществ (г/мл)	
			темпа сокращений в %	амплитуды сокращений в %	коронарного оттока в %		останавливающие парамеций	разрушающие парамеций
A-1		+	-10	-18	-7	Нет	10^{-2} — 10^{-3}	Нет
A-2		+	-17	-24	-10	Нет	$5 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-3}$	10^{-2}
A-4		++	-17	-22	-15	Полная анестезия 5 мин.	$5 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-5}$	10^{-3}
A-5		++	-30	-34	-31	Неполная анестезия 5 мин.	$2,5 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-5}$
A-6		+	-45	-42	-38	Неполная анестезия 5 мин.	$3 \cdot 10^{-3}$ — $5 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-3}$
ТГ-16 Гексакаин		+	-18	-21	-23	Полная анестезия 31 мин.	$3 \cdot 10^{-3}$ — $5 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-3}$
Индерал		нет	-14	-16	-11	Нет	$1 \cdot 10^{-3}$ — $5 \cdot 10^{-4}$	Нет

Обозначения: + слабая активность; ++ умеренная активность.

водородной цепи алкокси-группы приводит к снижению гипотензивной активности (гексилокси-производный β -аминокетон А-6 обладает слабым действием). Угнетающее действие соединений на изолированное сердце нарастает с удлинением углеводородной цепи алкокси-группы в изученном ряду.

Токсическое действие β -аминокетон на парамеции возрастает с увеличением длины алкокси-группы от метокси к бутокси- и амилокси-группе, а затем несколько снижается.

І ММИ им. И. М. Сеченова,
Ин-т тонкой органической
химии им. А. Л. Миджояна
АН Арм. ССР

Поступило 20/VIII 1974 г.

Վ. Գ. ՎՈՐՈԲՅՈՎ, Ն. Գ. ՄԱՔՍԻՄՈՎԱ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ի. Ֆ. ԿԱՏՈՐԳԻՆԱ
 α -Ֆենիլ β -պիպերիդին-4-ալկոկսի-պրոպիոֆենոնի ԱՄԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ
ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա Վ Փ Ն Փ Ո Ւ Մ

Ուսումնասիրված է նշված ածանցյալների ֆարմակոլոգիական ակտիվությունը և հայտնա-
րված է նրանց կախվածությունը ալկոկսի ածխաջրածնային շղթայի երկարությունից:

V. G. VOROBJEV, N. G. MAXIMOVA, G. A. GEVORGJAN,
I. F. KATORGINA

PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF α -PHENYL β -PIPERIDIN- 4-ALKOKSI-PROPIOPHENON DERIVATIVES

S u m m a r y

The pharmacological activity of new combinations of α -amino-cetons derivatives α -phenyl β -piperidino-4-alkoksi-propiofenon was studied and revealed their dependence on the length of carbohydric chain of alkoksi groups in the β -aminocetons structure.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Геворгян Г. А. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1972.
2. Каторгина И. Ф., Кудрин А. Н. В сб.: Актуальные проблемы фармакологии и фармации. М., 1971, 133—141.
3. Кудрин А. Н., Воробьев В. Г. Аминокетоны. М., Медицина, 1970.
4. Миджоян О. Л., Погосян Г. М. Изв. АН Арм. ССР, серия хим. науки, 1963, 16, 3, 263.
5. Слюсарь Н. Г. Диссерт. канд. М., 1967.