

А. Л. МНДЖОЯН, В. М. АВАКЯН

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ АМИНОЭФИРОВ
1-ФЕНИЛЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Работами ряда авторов [1—5] было показано, что аминоэфиры циклоалканкарбоновых кислот, особенно 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты, обладают значительной холинолитической и спазмолитической активностью. Три представителя этого ряда—пентафен (хлоргидрат β -диэтиламиноэтилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты), мерпанит (метилсульфометилат β -диэтиламиноэтилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты) и тропafen (хлоргидрат тропового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты) нашли широкое применение в нервной клинике и в клинике внутренних болезней при лечении состояний повышенного мышечного тонуса (в частности паркинсонизма), язвы желудка, бронхиальной астмы и других заболеваний [6—11].

Однако по настоящее время значение состава и строения аминокислотной части молекулы у эфиров 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты, для проявления их холинолитической активности, изучено недостаточно и несистематично.

С этой целью в Институте тонкой органической химии АН АрмССР А. Л. Мнджояном, Г. Т. Татевосяном и С. Г. Агбалян осуществлен синтез ряда новых, а также ранее описанных аминоэфиров 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты [12].

В настоящем сообщении рассматриваются данные, характеризующие холинолитическую активность 36 препаратов этого ряда соединений.

М е т о д и к а

Опыты проводились на кошках и белых мышах, а также на прямой мышце живота лягушки.

Кошки наркотизировались внутрибрюшинным введением смеси уретана (1 г/кг) и нембутала (10 мг/кг). Кровяное давление регистрировалось в сонной артерии посредством ртутного манометра, дыхание—капсулой Маррея, соединенной с трохходовой трахеотомической трубкой. Для предотвращения свертывания крови внутривенно вводился гепарин из расчета 1—3 тыс. м. ед. на одно животное.

О действии препаратов на периферические м-холинорецепторы судили по их влиянию на депрессорный эффект ацетилхолина, введен-

ного внутривенно в дозе 0,2—1 γ /кг. Показателем действия препаратов на н-холинорецепторы парасимпатических ганглиев сердца служили опыты с раздражением импульсным током (частота импульсов равнялась 35 герцам, длительность—0,1 миллисекунды, напряжение—10—20 вольтам) шейного ствола блуждающего нерва. При этом учитывалось также влияние препаратов на депрессорный эффект ацетилхолина. После испытания каждого препарата на двух-трех кошках были выведены средние дозы, необходимые для уменьшения на 50% депрессорных эффектов, вызванных введением ацетилхолина и электрическим раздражением блуждающего нерва (табл. 1).

Для изучения действия препаратов на н-холинорецепторы симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков был использован никотиномиметический препарат—корконий [13]. Корконий вводился внутривенно в дозе 10—40 γ /кг. Для наглядного представления никотинолитической активности препаратов в табл. 1 приведены проценты уменьшения прессорной реакции кровяного давления на корконий, вызванные препаратами в дозе 2 мг/кг.

Во всех вышеуказанных опытах, проведенных на наркотизированных кошках, препараты вводились внутривенно в виде 0,01—1% растворов на дважды перегнанной воде.

Опыты на прямой мышце живота лягушки проводились с целью изучения действия препаратов на н-холинорецепторы поперечно-полосатой мускулатуры. Изучалось влияние препаратов на контрактуру мышцы, вызванную ацетилхолином в концентрациях $2 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$. Препараты испытывались в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$. Процент уменьшения ацетилхолиновой контрактуры мышцы (табл. 1) отражает данные 2—3 опытов.

В опытах на белых мышах весом 18—20 г испытывалось центральное холинолитическое действие 12 препаратов—хлоргидратов. Для этой цели были использованы никотин—основание и бромистоводородный ареколин. Установлено, что сразу после введения никотина в хвостовую вену в дозах 0,3—0,35 мг/кг у мышей наступают сильные клонические и клонико-тонические судороги. Через 20—60 сек. наблюдалось: боковое положение, мышечные подергивания, мочеиспускание. Через 5—7 мин. эти явления проходили.

Внутривенное введение ареколина в дозах 1,5—2 мг/кг приводило к выраженным хаотическим подергиваниям всех мышц туловища и конечностей. Наблюдалась сильная возбудимость; животные двигались, расставляя задние конечности. Постепенно мышечные подергивания уменьшались и проходили через 7—10 мин.

Исследуемые препараты вводились внутривенно в дозе 30 мг/кг за 10—12 мин. до введения никотина и ареколина. В этой дозе сами препараты не приводили к заметным сдвигам поведения животных. Противосудорожное действие каждого препарата испытано на 5 животных. Оценка производилась по четырехбалльной системе [14]: ++++ полное предупреждение судорог у всех животных, +++

предупреждение судорог у части животных, ++ ослабление силы и уменьшение продолжительности судорог, + незначительное ослабление судорог, O—отсутствие противосудорожного действия.

Результаты испытания противосудорожной активности препаратов представлены на рис. 1.

Результаты

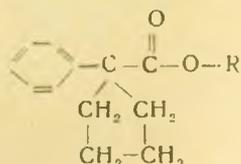
Проведенные фармакологические исследования показали, что аминоэфиры 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты обладают значительной холинолитической активностью (табл. 1, рис. 1).

Рассмотрим значение отдельных фрагментов аминокислотной части молекулы в деле обеспечения холинолитической активности препаратов.

Изменение длины и строения алкиленовой цепочки, соединяющей эфирный кислород с азотом, приводит к резким колебаниям активности препаратов. По влиянию на периферические и центральные холинореактивные системы (уменьшение депрессорной реакции, вы-

Таблица 1

Влияние аминоэфиров 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты на периферические холинореактивные биохимические системы



№ препарата	R	1	2	3	4	5
3796	—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	HCl	2	0,8	0	9
3797		CH ₃ J	0,5	0,05	0	18
3798		C ₂ H ₅ J	0,4	0,05	30	13
3800	—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	HCl	0,6	0,7	0	36
3801		CH ₃ J	0,05	0,13	30	30
3802		C ₂ H ₅ J	0,04	0,03	30	28
3804	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	HCl	0,5	0,2	0	42
3805		CH ₃ J	0,75	0,03	10	25
3806		C ₂ H ₅ J	0,75	0,02	90	17
3808	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	HCl	0,1	0,05	50	52
3809		CH ₃ J	0,03	0,015	40	40
3810		C ₂ H ₅ J	0,03	0,02	45	54
3812	—CH(CH ₃)—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	HCl	6	2	12	42
3813		CH ₃ J	3,3	0,05	13	41
3814		C ₂ H ₅ J	2	0,05	40	50
3816	—CH(CH ₃)—CH ₂ —CH ₂ —N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	HCl	5	3	20	40
3817		CH ₃ J	2	0,05	50	60
3818		C ₂ H ₅ J	1,5	0,1	65	63

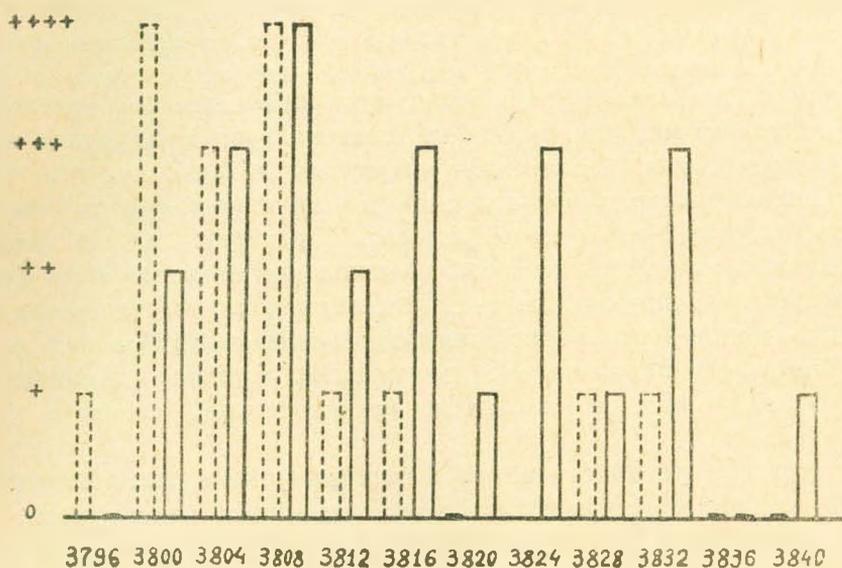


Рис. 1. Опыты на белых мышах. Действие препаратов на судороги, вызванные внутривенным введением ареколина и никотина (ареколин—столбики пунктиром, никотин—столбики сплошной линией).

ниях (α -метил; α,β -диметил; β,β -диметил) приводит к понижению холинолитической активности препаратов.

Весьма активным оказался хлоргидрат γ -диэтиламинопропилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (препарат 3808), который по влиянию на периферические холинореактивные системы в несколько раз превосходит пентафен (рис. 2). Особенно ценным в

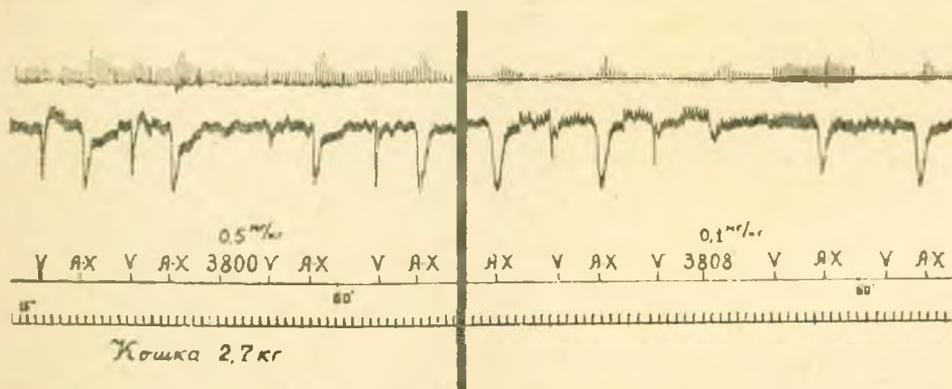


Рис. 2. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,7 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления; отметки внутривенного введения препаратов 3800 в дозе 0,5 мг/кг и 3808 в дозе 0,1 мг/кг; отметки времени (15 сек.). А—Х—внутривенное введение ацетилхолина в дозе 1 γ /кг, У—раздражение импульсным током шейного ствола блуждающего нерва в течение 3 сек.

действии препарата 3808 является то, что он, в отличие от пентафена хорошо предупреждает не только ареколиновые, но и никотиновые судороги.

Из табл. 1 и рис. 1 видно также, что производные тетраалкилдиаминопропилового спирта практически не активны.

Изменение радикалов у азота аминоспирта. Как правило, диэтиламинопроизводные по всем изученным тестам активнее диметиламинопроизводных. В каждой отдельной группе степень активности разная. Так, если по влиянию на периферические холинорецепторы эта разница во многих группах не показательна, то в группе препаратов, содержащих диалкиламинопропиловую цепочку, она весьма наглядна. Например, хлоргидрат γ -диэтиламинопропилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (препарат 3808) по влиянию на депрессорные эффекты ацетилхолина и блужающего нерва превосходит действие хлоргидрата γ -диметиламинопропилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (препарат 3804) в пять раз.

Диэтиламинопроизводные значительно активнее диметиламинопроизводных также по их влиянию на никотиновые судороги у мышей (рис. 1)

Перевод третичного азота в четвертичный путем йодалкилирования, за некоторыми исключениями, усиливает блокирующее действие препаратов на периферические холинорецепторы. При этом, йодметилаты и йодэтилаты указанных аминоэфиров проявляют неодинаковую активность: по блокирующему действию на парасимпатические ганглии сердца йодметилаты действуют наравне или сильнее йодэтилатов. В большинстве случаев влияние йодэтилатов на эффекты ацетилхолина и коркопия превосходит влияние йодметилатов.

Среди изученных препаратов особенно активными оказались йодметилат и йодэтилат γ -диэтиламинопропилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (препараты 3809 и 3810): сопоставление действия этих препаратов с действием атропина и гексония показывает, что препараты 3809 и 3810, наряду с выраженной мускаринолитической активностью, обладают значительным никотинолитическим действием (рис. 3, 4).

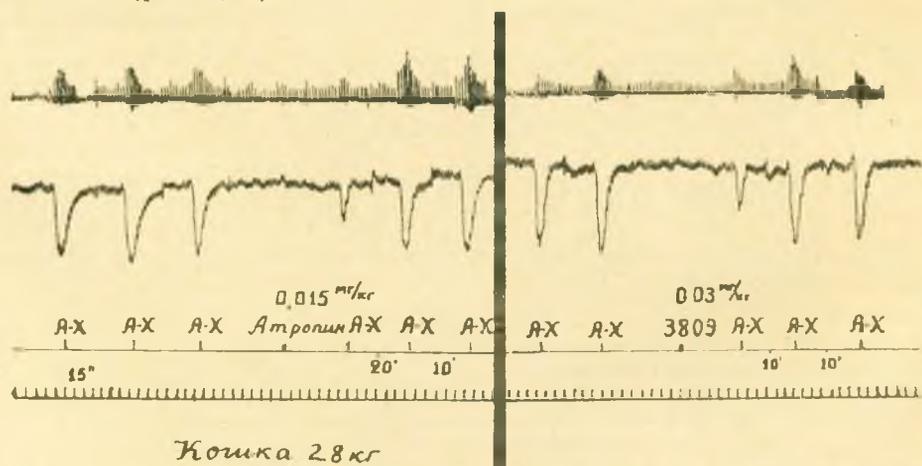


Рис. 3. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,8 кг). Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления; отметки внутривенного введения атропина в дозе 0,015 мг/кг и препарата 3809 в дозе 0,03 мг/кг; отметки времени (15 сек.). А—Х—внутривенное введение ацетилхолина в дозе 1 μ /кг

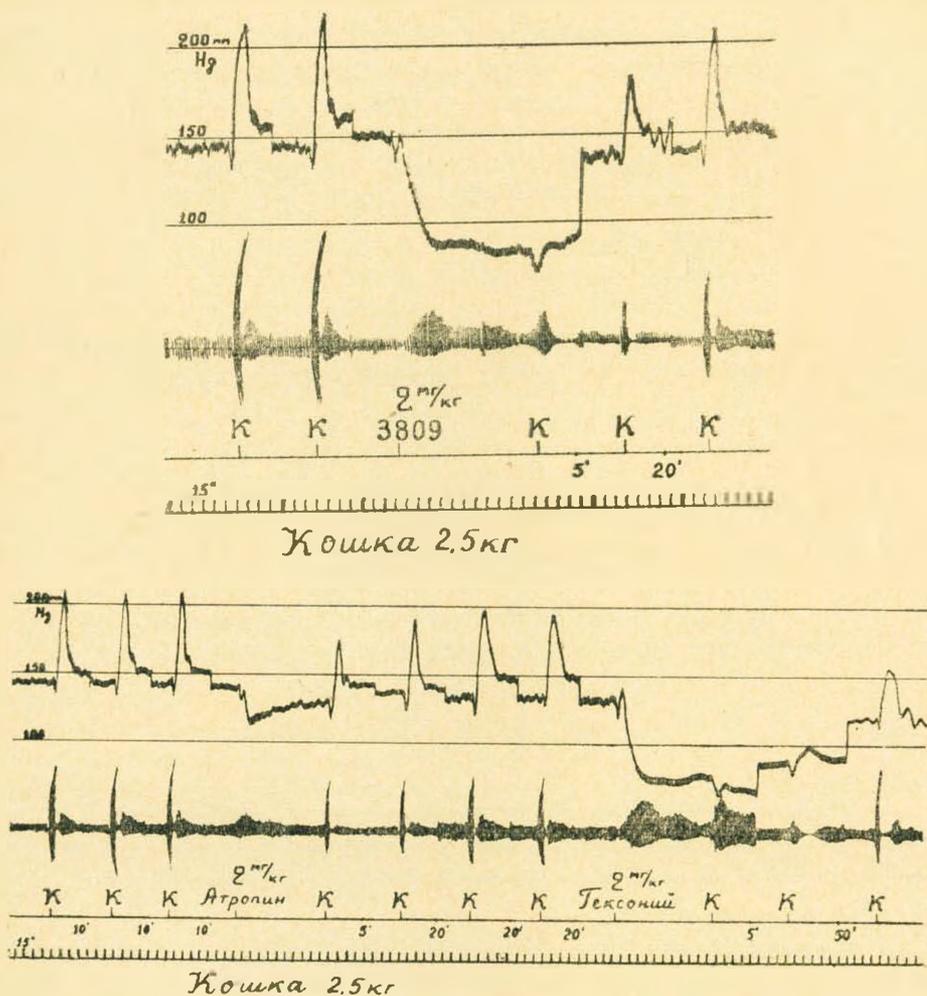


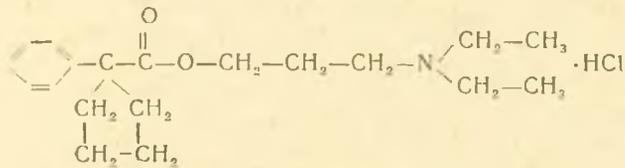
Рис. 4. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,5 кг). Сверху вниз: запись кровяного давления, дыхания; отметки внутривенного введения препаратов в дозе 2 мг/кг (а—препарат 3809, б—атропин и гексоний); отметки времени (15 сек.). К—внутривенное введение коркония в дозе 15 γ /кг

В ы в о д ы

Полученный фактический материал дает основание заключить, что состав и строение аминокислотной части эфиров [15] в ряду и 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты имеет важное значение в деле проявления их холинолитических свойств.

Настоящая работа является одним из небольших разделов, намеченных исследований в этом ряду препаратов, в связи с чем нельзя преждевременно делать заключение о наиболее эффективной структуре с холинолитическим действием. Бесспорно лишь одно, что широко применяемый хлоргидрат β -диэтиламиноэтилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты (пентафен, зарубежный парпанит) в эксперименте

по холинолитическим свойствам во много раз слабее хлоргидрата γ -диэтиламинопропилового эфира 1-фенилциклопентан-1-карбоновой кислоты, полученного в нашем институте.



Последующие этапы исследований этого препарата выявят его терапевтические качества и решат дальнейшую его судьбу.

Институт тонкой органической химии
Академии наук АрмССР

Поступило 20.VII 1959 г.

Ա. Լ. ՄՆԺՅՈՅԱՆ, Վ. Մ. ԱՎԱԿՅԱՆ

ԳԻՄՆԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ԵՎ ՖԱՐՄԱԿԱԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԱԶԳՆՅՈՒԹՅԱՆ ԿԱՊԸ 1-ՖԵՆԻԼԳԻԿԼՈՊԵՆՏԱՆ-1-ԿԱՐԲՈՆԱԿՍԻԹԻ
ԱՄԻՆՈԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Բժշկական պրակտիկայում կիրառություն գտած խոլինոլիտիկ միացությունների մեջ առանձնահատուկ տեղ է զբաղում պենտաֆենը (պարպահիտը)՝ 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթվի β -դիէթիլամինոէթանոլային էսթերի քլորջրածնական աղը:

Այս միացությունը իր մոլեկուլի թթվային մասի շարահատուկ կառուցվածքի շնորհիվ բիոլոգիական հատկությունների տեսակետից տարբերվում է երկ-և եռօրոսարինված քաղցալաթթուների համանման էթերներից: Հարց էր դրված պարզել նկատված առանձնահատկությունները արդյոք կախված են միայն թթվային մասից, թե նրանք պենտաֆենի մոլեկուլի մյուս հատվածների փոփոխմանը զուգընթաց նույնպես կարող են փոփոխվել: Այս տեսակետից կարևոր էր ստեղծել նոր ստրուկտուրաներ, որոնք տարբերվում են պենտաֆենից հատկապես ամինոսպիրտային հատվածի բաղադրությունից և կառուցվածքով:

Ներկա հազորդումը նվիրված է Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում իրականացված 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթվի էսթերներից միայն մի քանիսի խոլինոլիտիկ հատկությունների ուսումնասիրությանը: Ահմարաթեզտ է նշել, որ բերված տվյալների հիման վրա դեռ վաղաժամ է կարակացնել, թե որ բաղադրությունն ու կառուցվածքն է, որ պետք է ունենա առավելագույն ակտիվություն այս շարքին ընդդեմ առանձնահատկություններով: Միայն անվիճելի է այն փաստը, որ մինչև այժմ ուսումնասիրված միացություններից 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթվի γ -դիէթիլամինոպրոպանոլային էսթերի քլորջրածնական աղը իր խոլինոլիտիկ հատկությամբ մի քանի անգամ գերազանցում է պենտաֆենին (պարպահիտին):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гильфорд К. Г., Ван-Кампен М. И., Шелтон Р. С. J. *Am. Chem. Soc.* 69, 2902, 1947.
2. Вестон А. В. J. *Am. Chem. Soc.* 68, 2345, 1946.
3. Доменъез Р. *Schweiz. med. Wochschr.* 76, 1282, 1946.
4. Брискин А. И. Фармакологическое исследование пентафена. *Фарм. и токс.*, т. 13, 2, 51—54, 1950.
5. Цирк К. Г. Действие ряда новых холинолитических препаратов на периферические холинореактивные системы. В кн. „Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ“. Л., 161—177, 1957.
6. Лужис А. Р. Применение пентафена и мерпанита при язвенной болезни. Там же, 277—288, 1957.
7. Успенская Е. П. Клиническая оценка пентафена при лечении больных бронхиальной астмой. Там же, 253—266, 1957.
8. Аносов Н. Н. Опыт применения пентафена и дифазина при некоторых заболеваниях нервной системы. Там же, 130—137, 1957.
9. Темирова К. В. Применение пентафена и мерпанита при некоторых внутренних заболеваниях. Там же, 289—296, 1957.
10. Зайцева К. А. Сравнительное изучение влияния некоторых сложных эфиров тропина на холино- и адренореактивные системы Тезисы докладов VII Всесоюзной конференции фармакологов, Харьков, 54—55, 1958.
11. Машковский М. Д. Ганглиоблокирующие препараты и их значение для современной фармакотерапии. *Клинич. медицина* 36, 11, 3—12, 1958.
12. Мнджоян А. Л., Татевосян Г. Т., Агбалян С. Г. Исследование в области производных замещенных уксусных кислот. Сообщение XVI, *ДАН АрмССР*, т. 27, 2, 93—99, 1958.
13. Рыболовлев Р. С. Действие диацетилхолинов на поперечно-полосатые мышцы и кровяное давление. *Фарм. и токс.*, т. 15, 3, 9—14, 1952.
14. Либерман С. С. Поиск новых холинолитических и спазмолитических средств в ряду сложных эфиров дифенилуксусной кислоты и ее производных. *Фарм. и токс.*, т. 19, 6, 10—17, 1956.
15. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. Синтез ганглерона и некоторых его аналогов. Доклад, прочитанный на Всесоюзном совещании по клиническому применению ганглерона, созванном в Ереване в октябре 1958 года. Изд. АН АрмССР. Ереван, 1959.