ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բիոլոգիական գիտ. XIV, № 5, 1961 Биологические науки

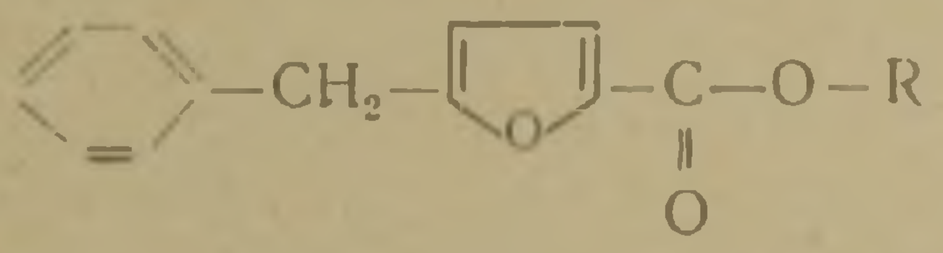
Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Н. Е. АКОПЯН, Р. Г. ПАРСАДАНЯН, Р. А. АЛЕКСАНЯН

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ РЯДА ДИАЛКИЛАМИНОАЛКАНОЛОВЫХ ЭФИРОВ ФУРАН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

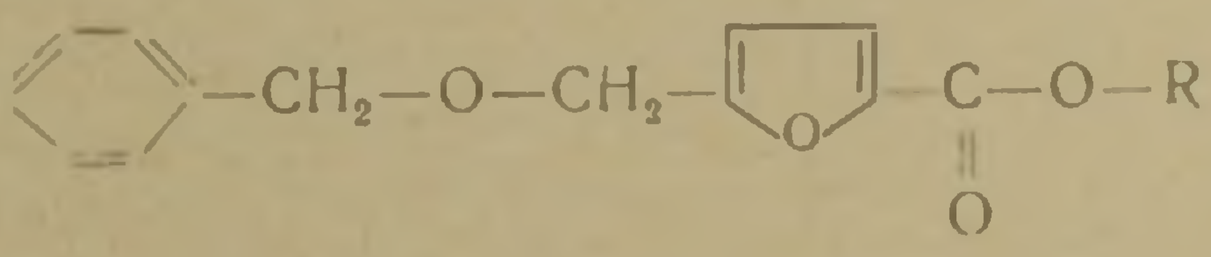
Поиски лекарственных средств в ряду соединений, содержащих кольцо фурана, выявили способность соединений этого типа вызывать анестезию [1, 2, 3, 4], оказывать антибактериальное действие [5, 6, 7]. Были обнаружены также холиномиметические свойства производных фурана, содержащих в молекуле группу четвертичного аммония [8, 9, 10].

В результате систематических исследований, проведенных в Институте тонкой органической химии АН АрмССР в течение ряда лет, были выявлены холинолитические, антихолинэстеразные, анестезирующие болеутоляющие свойства различных аминоэфиров фуранкарбоновой кислоты [11, 1, 2, 3, 12].

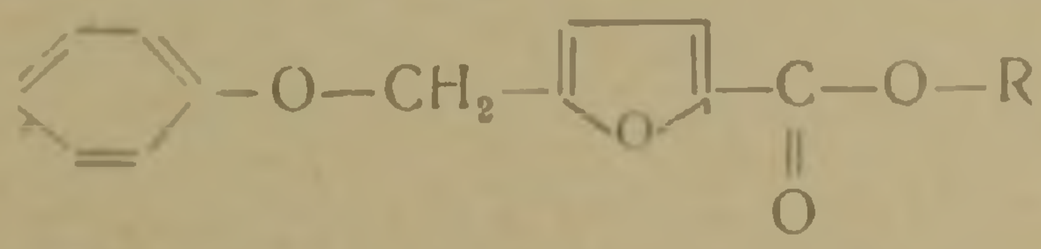
Цель настоящей работы — изучение фармакологических свойств аминоэфиров 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот, содержащих ароматические кольца: аминоэфиры 5-бензилфуран-2-карбоновой (1), 5-бензилоксиметилфуран-2-карбоновой (2) и 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой (3) кислот, синтезированных в нашем институте А. Л. Мнджоянэм и сотр. [13].



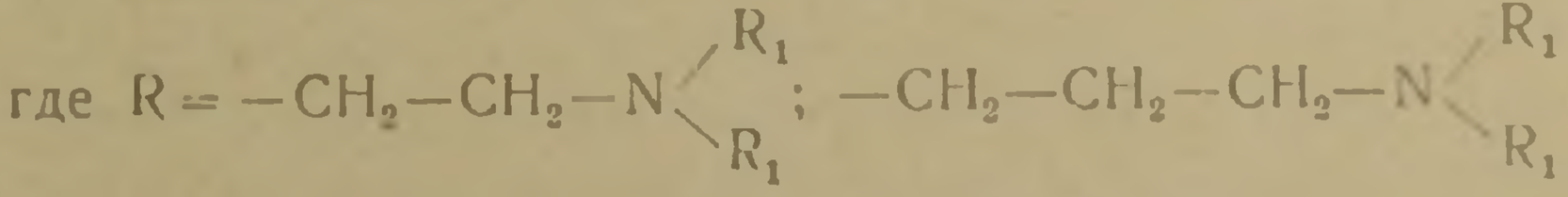
(1)

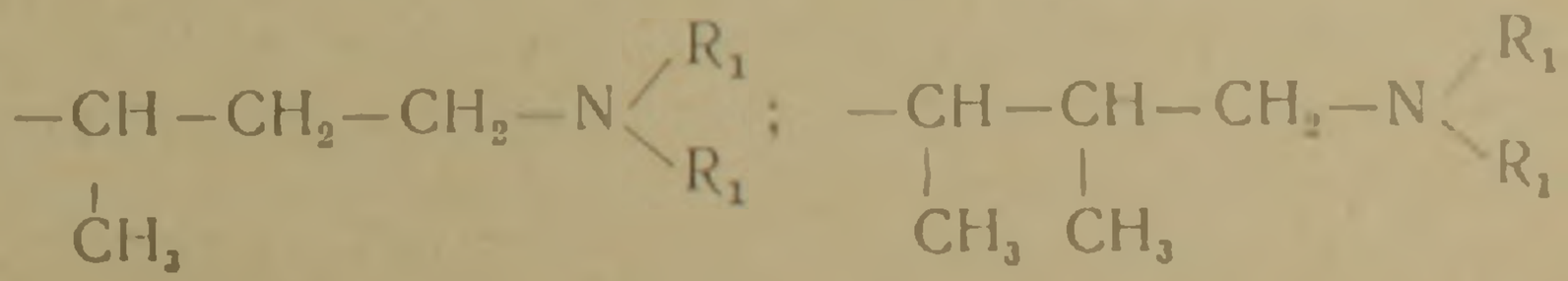


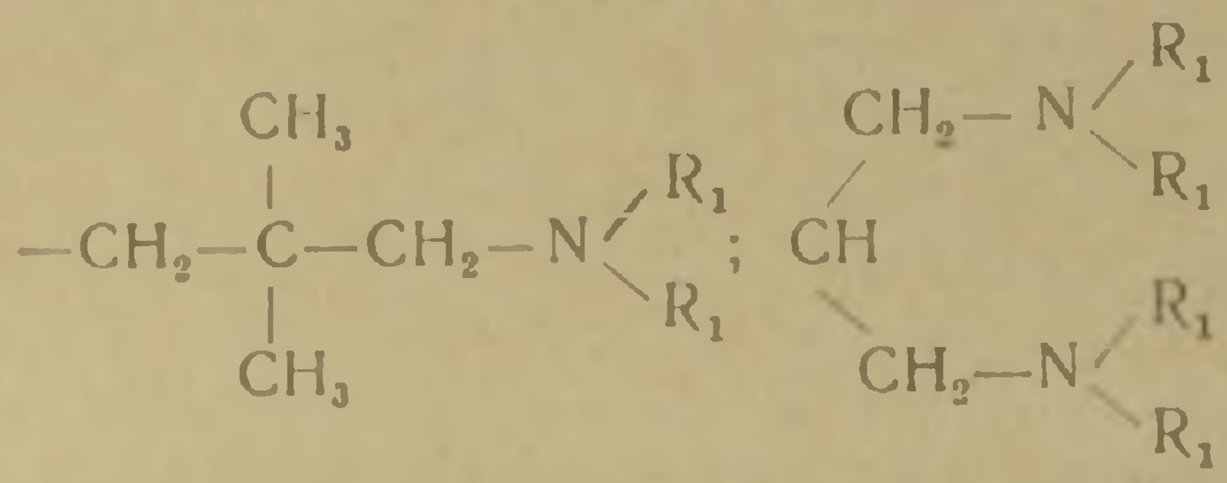
(2)



(3)







$R_1 = CH_3$ или C_2H_5

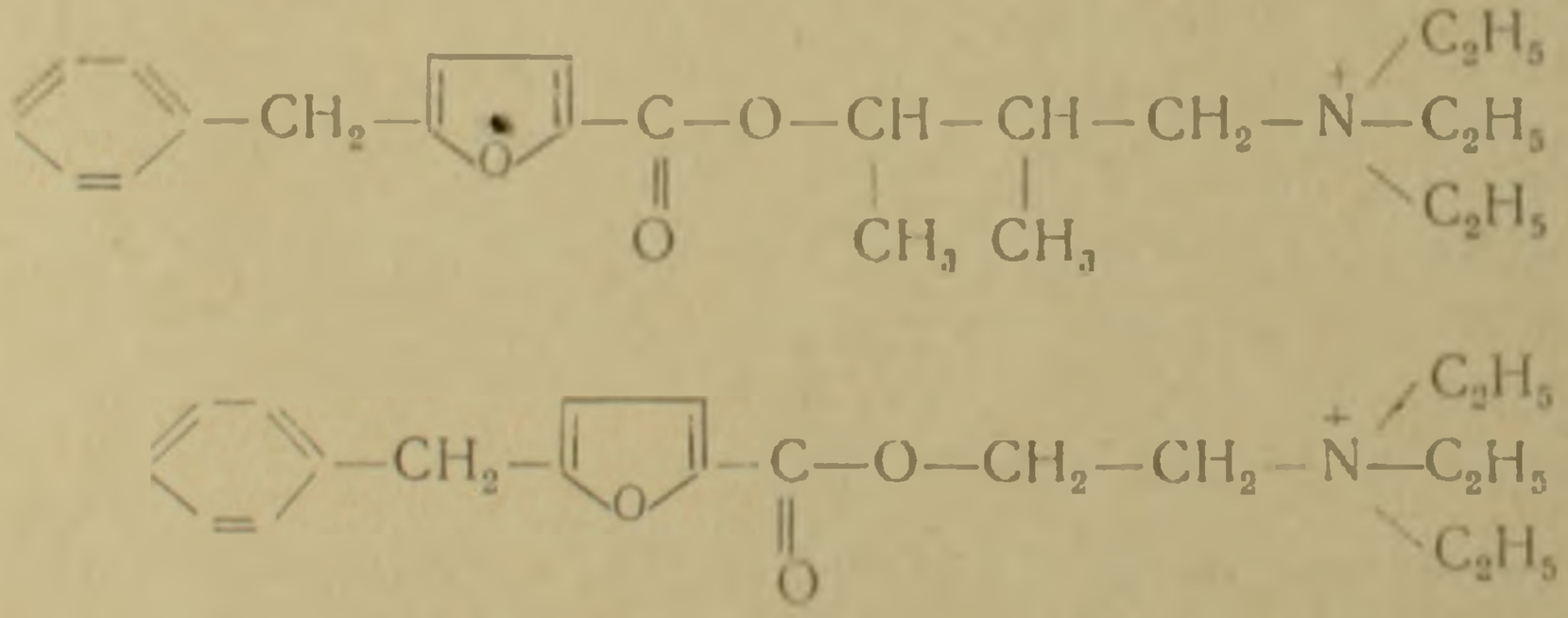
Все соединения изучались в виде хлоргидратов, йодметилатов и йодэтилатов.

Всего изучено 90 препаратов.

Влияние на кровообращение и дыхание изучалось на кошках под нембуталовым наркозом. Регистрировалось кровяное давление в общей сонной артерии и дыхание. Все вещества вводились внутривенно в дозах 1—3 мг/кг, а отдельные соединения и в дозе 5 мг/кг.

В результате исследований оказалось, что в дозах 1 и 3 мг/кг аминоэфиры бензилфуран-2-карбоновой и 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой кислот в большинстве случаев не вызывают отчетливых изменений дыхания. Аминоэфиры 5-бензилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты в малых дозах (1 мг/кг) не оказывали существенного влияния на дыхание, в больших же дозах (3—5 мг/кг) угнетали дыхание.

Все соединения в той или иной степени понижали кровяное давление. Наименьшее гипотензивное действие обнаружено у аминоэфиров-γ-диалкиламиноэтанола. Наиболее значительное понижение давления вызывали α, β-диметил-γ-диалкиламинопропиловые эфиры. Так, например, -йодэтилат α, β-диметил-γ-диэтиламинопропилового эфира 5-бензилфуран-2 карбоновой кислоты (4) в дозе 1 мг/кг понижает кровяное давление почти на 60%



(4)

(5)

по сравнению с исходным уровнем, тогда как его аналог -йодэтилат γ-диэтиламиноэтилового эфира 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты (5) в этой же дозе не вызывает никакого понижения давления. В ряду α, β-диметил-γ-диалкиламинопропиловых эфиров наиболее активными по силе гипотензивного действия оказались соли α, β-диметил-γ-диэтиламинопропилового эфира 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты. Значительное гипотензивное действие обнаружено также у хлоргидрата γ-диэтиламинопропилового эфира 5-бензилфуран-2-карбоновой

кислоты. Следует отметить, что как в ряду хлоргидратов, так и йодалкилатов, в большинстве случаев гипотензивное действие диэтиламиноэфиров сильнее, чем действие диметиламиноэфиров.

При введении аминоэфиров 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты в дозах 1—3 мг/кг наблюдалось понижение кровяного давления. Гипотензивное действие усиливалось с увеличением дозы препаратов. Значительное понижение кровяного давления (на 30—50%) вызывали, как и в предыдущей группе, эфиры α-метил и α, β-диметил-γ-диалкиламинопропанола (рис. 1).

Аминоэфиры 5-бензилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты в дозе 1 мг/кг вызывали кратковременное падение кровяного давления. Большие дозы препаратов (3—5 мг/кг) вызывали резкое падение давления и гибель животных.

Влияние на холинореактивные системы исследованных соединений проведено как на изолированных органах, так и в условиях опыта на целом животном.

В опытах на изолированной прямой мышце живота лягушки соединения в концентрациях $1 \cdot 10^{-6} - 1 \cdot 10^{-5}$ понижали или полностью снимали (в течение 8—16 мин.) ацетилхолиновое сокращение мышцы, т. е. проявляли выраженное никотинолитическое действие. Во всех группах соединений наибольшей активностью обладали соединения с α, β-диметил-γ--диалкиламино и α-метил-γ-диалкиламино пропиловыми радикалами.

Четкой зависимости никотинолитического действия от строения кислотной части молекулы не наблюдалось.

Никотинолитическое действие аминоэфиров изучалось также на наркотизированных кошках в тех же опытах, в которых исследовалось их влияние на кровяное давление и дыхание. Определялась способность веществ уменьшать действие коркония (дихолинового эфира пробковой кислоты) на кровяное давление и дыхание. Известно, что подъем кровяного давления, вызываемый внутривенным введением коркония, обусловлен возбуждением никотиновых холинорецепторов мозгового слоя надпочечников и вегетативных ганглиев, а усиление дыхания обусловлено возбуждением хеморецепторов синокаротидных зон [14].

Сравнивались эффекты коркония до и после введения изучаемых веществ. Большинство соединений в дозах 1—3 мг/кг уменьшали подъем кровяного давления и возбуждение дыхания, вызванные введением коркония. Во всех группах наибольшее ганглиоблокирующее действие выявлено у соединений с α-метил-γ-диалкиламино, α, β-диметил-γ-диалкиламино- и в ряде случаев β, β-диметил-γ-диалкиламинопропиловыми радикалами; в дозах 1 и 3 мг/кг препараты угнетали или снимали полностью эффекты коркония в течение 10—30—60 мин. (рис. 1). По ганглиоблокирующему действию производные бензилфурана в ряде случаев оказались активнее соответствующих бензилокси и фенилокси фуранов. Однако четкой зависимости действия от строения кислотной части не удалось выявить.

С целью установить, действительно ли препараты блокируют вегетативные ганглии или же уменьшение гипертензивного эффекта коркония связано с их адреполитическим действием, было изучено влияние наиболее активных препаратов на эффекты коркония и адреналина на одном и том

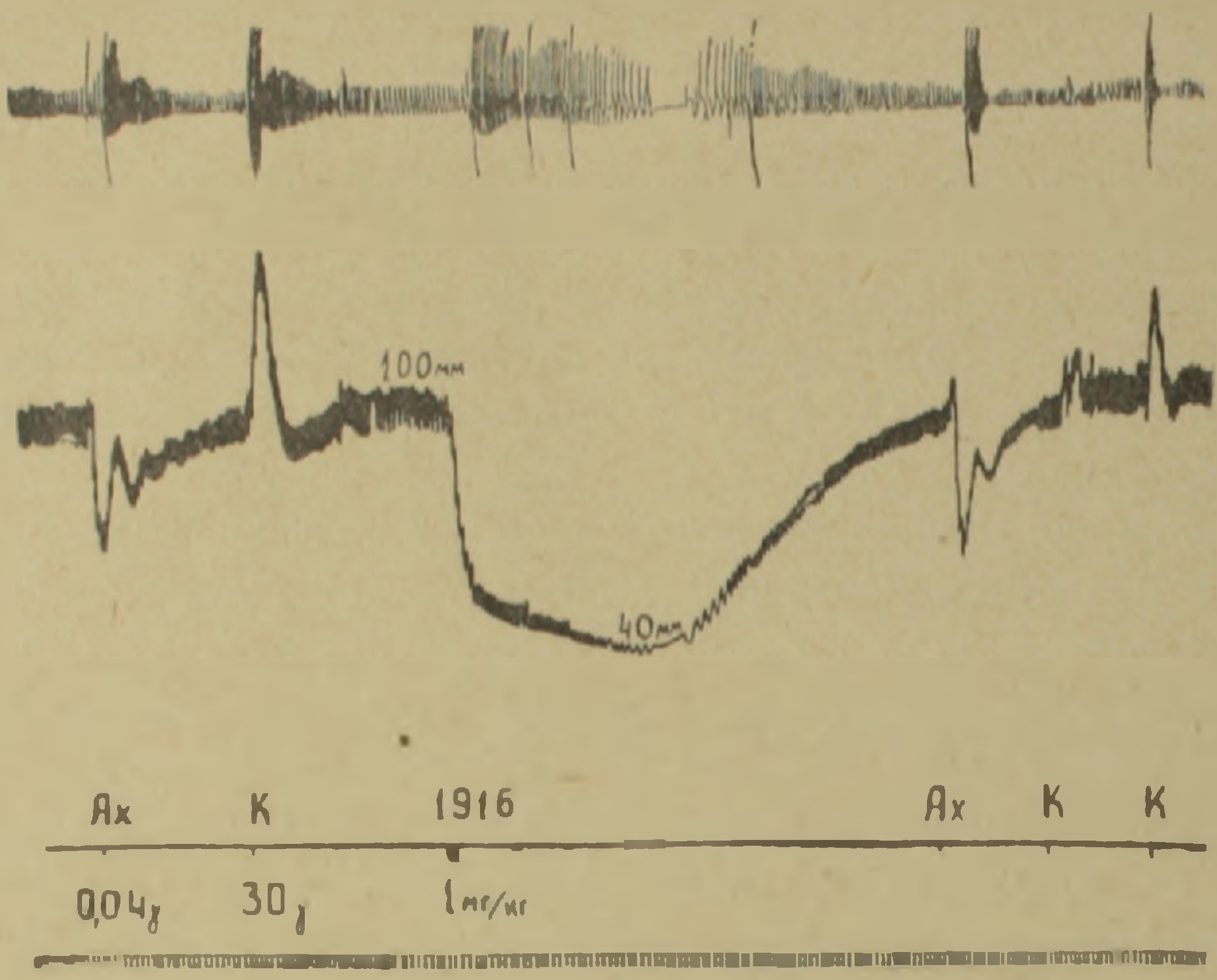


Рис. 1. Влияние препарата 1916 -йодметилата α-метил-γ-диэтиламинопропилового эфира 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты на дыхание и кровяное давление. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения препарата, отметка времени. Препарат в дозе 1 мг/кг понижает кровяное давление на 60 мм ртутного столба и полностью снимает эффекты диацетилхолина—$Д_6$ на дыхание и кровяное давление. На эффект ацетилхолина препарат совершенно не влияет.

же животном. В дозах, угнетающих эффекты коркония, препараты не влияют на подъем кровяного давления, вызванный внутривенным введением адреналина (рис. 2).

Далее в опытах на изолированной кишке кошки изучалось действие препаратов на тонус и спонтанные сокращения кишки и на сокращения, вызванные ацетилхолином.

Большинство изученных соединений в разведениях $1 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ не изменяли тонус и высоту ацетилхолиновых сокращений кишки. Йодалкилаты α-метил-γ-диалкиламинопропиловых эфиров 5-бензилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ снижали ацетилхолиновые сокращения на 50%, а йодалкилаты α-метил и α, β-диметил-γ-диэтиламинопропиловых эфиров 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты полностью подавляли ацетилхолиновые сокращения в разведении $1 \cdot 10^{-6}$.

В опытах на кошках под нембуталовым наркозом изученные соединения не изменяли депрессорное действие ацетилхолина, т. е. не проявили

мускариполитического, атропиноподобного действия. Исключение составляли хлоргидрат и йодметилат α-метил-γ-диметиламинопропилового эфира 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты, которые в дозе 3 мг/кг предотвращали гипотензивное действие ацетилхолина на кровяное давление.

Далее в опытах на кошках изучалось влияние препаратов на прозериновый бронхоспазм.

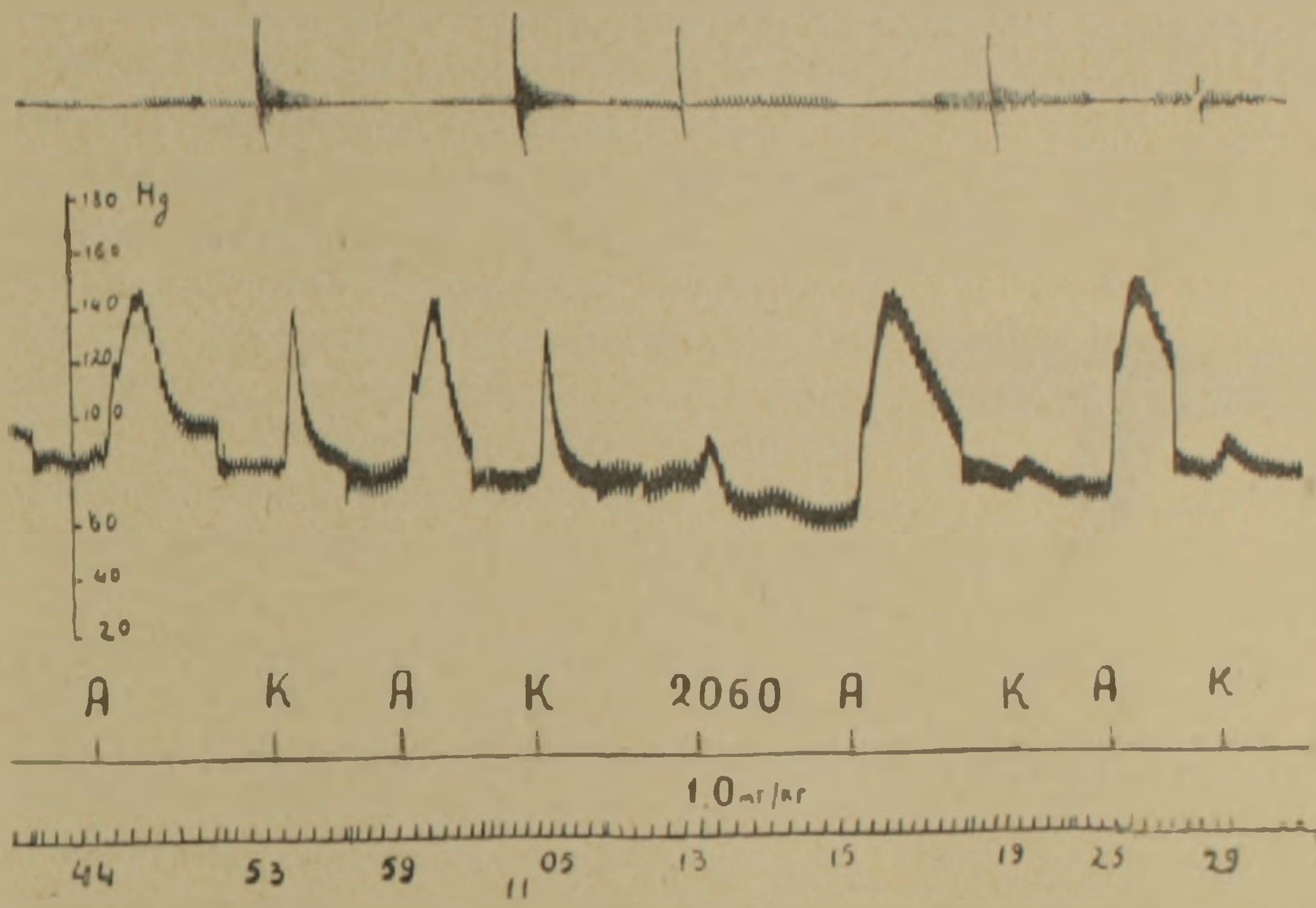


Рис. 2. Влияние препарата 2060 на дыхание, кровяное давление наркотизированной кошки и на эффекты ацетилхолина, адреналина и коркония. Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка времени, отметка введения. Препарат уменьшает эффекты коркония и не влияет на эффекты адреналина и ацетилхолина.

Регистрация бронхоспазма производилась при искусственном дыхании с помощью пистон-рекордера по методу Концентт-Ресслера в модификации Турпаева. Естественное дыхание выключалось дитилином. Экспериментальный спазм бронхов вызывался у кошек внутривенным введением прозерина в дозе 0,2 мг/кг. Изучаемые соединения вводились внутривенно в дозе 0,5—3 мг/кг. Соединения, обладающие сильным никотинолитическим действием, в дозе 1—3 мг/кг уменьшали или полностью снимали смертельный прозериновый бронхоспазм (рис. 3).

В опытах на кошках изучалось также действие препаратов на нервно-мышечное проведение. Регистрировались сокращения икроножной мышцы в ответ на электрическое раздражение периферического конца седалищного нерва. Вещества вводились внутривенно в дозах 1—3 мг/кг. Изученные соединения в основном не влияли на нервно-мышечное проведение.

Исключение составляли отдельные йодалкилаты α-метил, α, β-диметил- и β, β-диметил-γ-диалкиламинопропиловых эфиров 5-бензилфу-

ран-2-карбоновой кислоты, угнетающие сокращения мышцы на 50—100% (рис. 4).

Влияние на активность ложной холинэстеразы. Антихолинэстеразное действие изучалось химическим методом Борисова-Розенгарта. Определялась способность веществ тормозить на 50% активность ложной холинэстеразы сыворотки крови человека.

Аминоэфиры 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты обладают слабым антихолинэстеразным действием. Эти соединения тормозят активность ложной холинэстеразы на 50% в концентрациях $1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-3}$. При замене фенилоксирадикала на бензилоксирадикал в положении 5 отмечалось некоторое усиление антихолинэстеразной активности. Эти соединения тормозили активность холинэстеразы на 50% в концентрациях $1 \cdot 10^{-5} - 1 \cdot 10^{-4}$. Примерно такой же антихолинэстеразной активностью обладают аминоэфиры 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты.

Определенной зависимости между строением и антихолинэстеразным действием выявить не удалось.

Анестезирующее действие. Способность веществ вызывать концевую анестезию изучалась на роговице глаза кролика по методу Ренье. Ни одно из исследованных соединений при нанесении на роговицу 0,5—1% растворов не вызывало анестезии.

Способность веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась на седалищном нерве декапитированной лягушки. Растворы препаратов наносились на обнаженный седалищный нерв, и определялась скорость наступления и длительность анестезии.

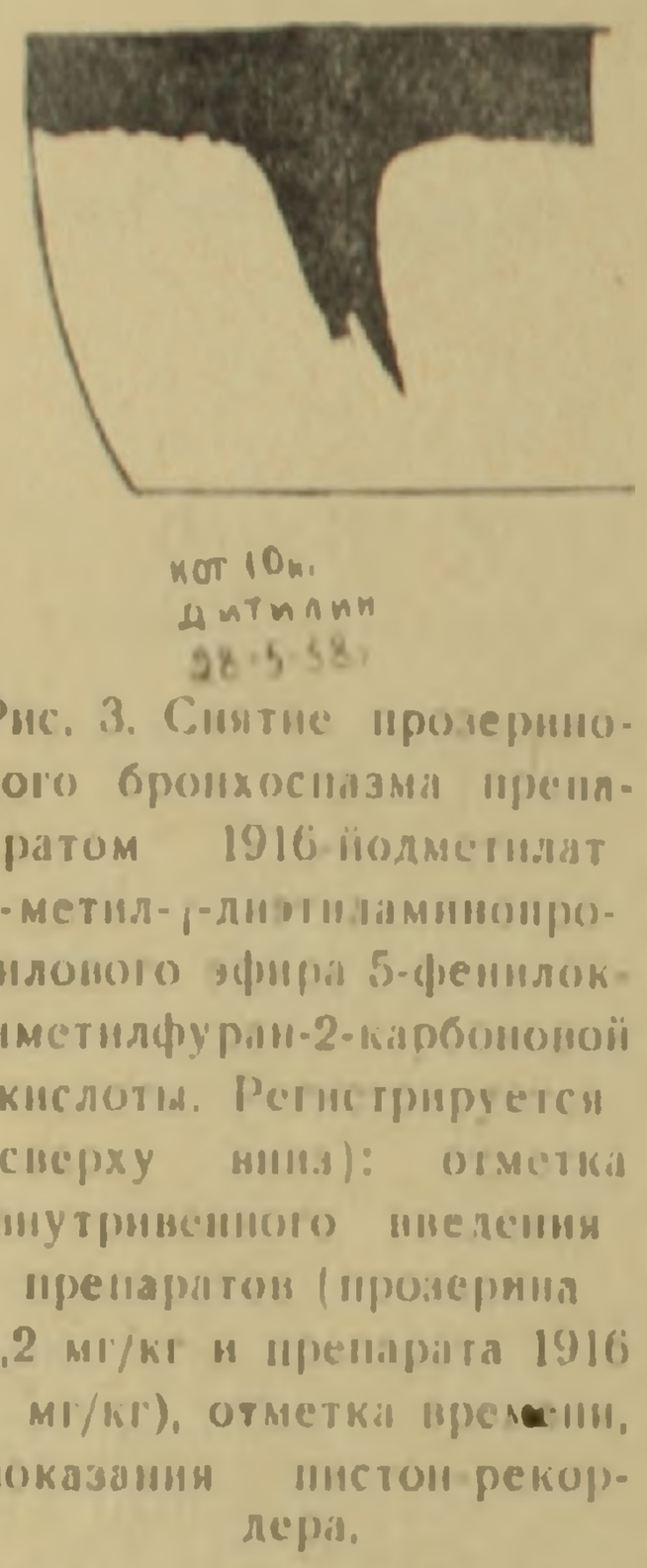


Рис. 3. Снятие прозеринового бронхоспазма препаратом 1916-йодметилат α-метил-β-диэтиламинопропилового эфира 5-фенилоксиметилфуран-2-карбоновой кислоты. Регистрируется (сверху вниз): отметка внутривенного введения препаратов (прозерина 0,2 мг/кг и препарата 1916 1 мг/кг), отметка времени, показания пистон-рекордера.

Большинство аминоэфиров в 0,25% растворе не вызывало проводниковой анестезии. С увеличением дозы препаратов в ряде случаев наблюдались необратимые нарушения проводимости нерва.

Обсуждение результатов

Характерным для изученных амино-эфиров 5-замещенных фуран-2-карбоновых кислот является их выраженное никотинолитическое действие. Это действие было выявлено как в опытах на прямой мышце живота лягушки, так и в опытах на наркотизированных кошках: препараты уменьшали ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки и снижали подъем кровяного давления, вызванный введением коркония. Анализ механизма действия наиболее активных соединений, йодалкилатов

α-метил и β, β-диметил-γ-диалкиламинопропилового эфиров 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты показал, что уменьшение эффектов коркония связано с их ганглиоблокирующим действием: в дозах, снимающих эффекты коркония, препараты не влияли на подъем кровяного давления, вызванный введением адреналина (рис. 2). Наибольшее никотинолитическое действие выявлено у эфиров α-метил-γ-диалкиламинопропанола и α, β-диметил-γ-диалкиламинопропанола. Большинство соединений уменьшает также возбуждение дыхания, вызванное введением коркония, т. е. блокирует хеморецепторы синокаротидных зон.

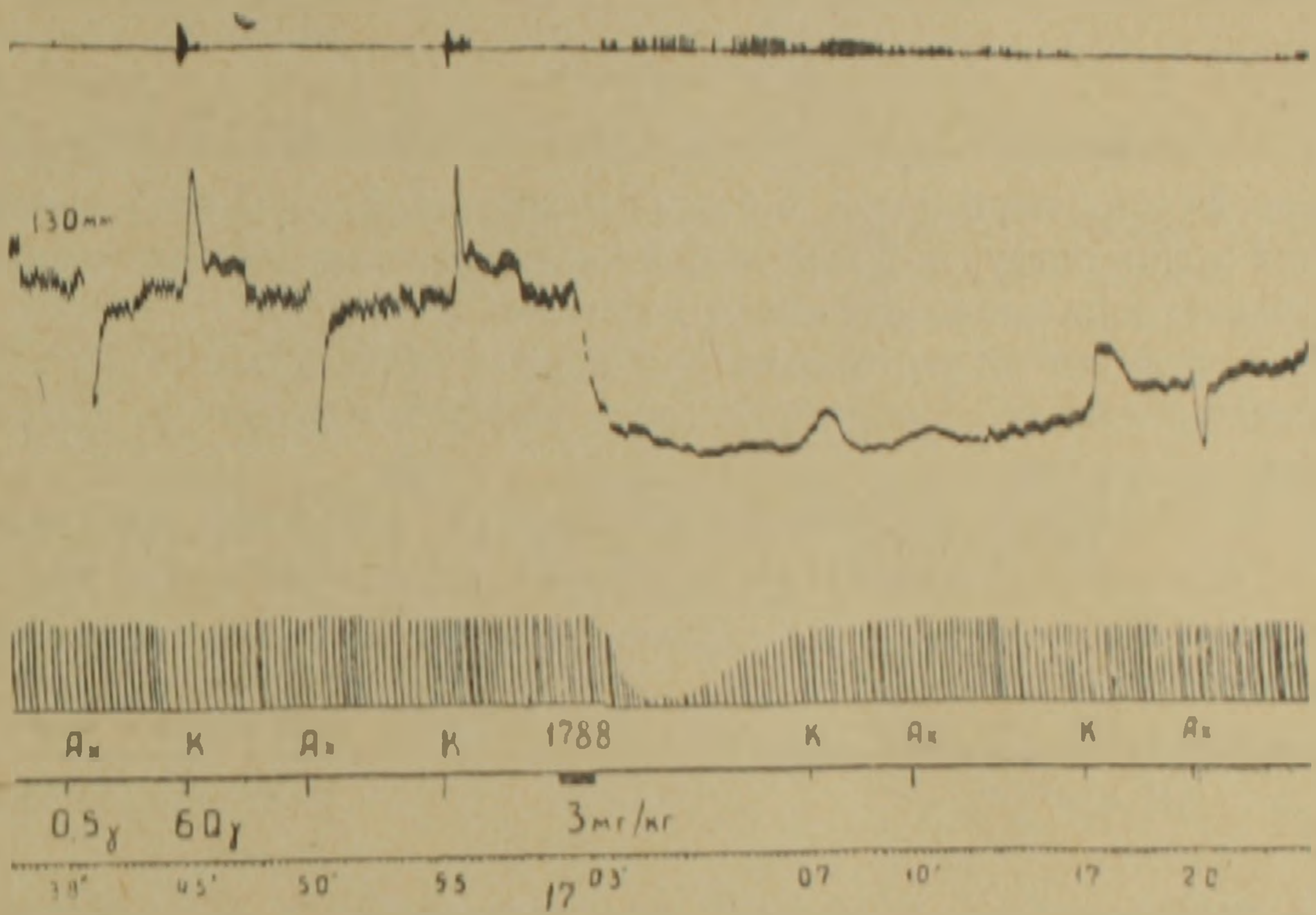


Рис. 4. Влияние препарата 1788-йодэтилата-α-метил-γ-диметиламинопропилового эфира-5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты на дыхание, кровяное давление и сокращения икроножной мышцы. Препарат понижает кровяное давление на 40% и уменьшает сокращение мышцы на 80%.

Соединения, обладающие сильным никотинолитическим действием, уменьшали или полностью снимали смертельный прозериновый бронхоспазм. Это действие, очевидно, связано с их ганглиоблокирующим действием. У производных 5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты спазмолитическое действие проявляется в меньших дозах.

Мускариполитическое действие у большинства соединений отсутствует или выражено слабо.

При дозах 1—3 мг/кг курареподобное действие обнаружено только у отдельных аминоэфиров. Значительное курареподобное действие оказывали йодалкилаты α-метил и β, β-диметил аминопропилового эфира-5-бензилфуран-2-карбоновой кислоты. Любопытно отметить, что только первые два соединения полностью предупреждали гипотензивное действие ацетилхолина.

Большинство соединений в дозах 1 и 3 мг/кг вызывало значительное понижение кровяного давления кошки. Гипотензивное действие наиболее

выражено у соединения с α, β-диметил-γ-диалкиламинопропиловым радикалом.

Изученные соединения обладали слабым антихолинэстеразным действием, причем фенилокси производные были слабее бензил и бензилокси-производных.

Ганглиоблокирующее и гипотензивное действие изученных нами препаратов дает право надеяться, что в этом ряду соединений, содержащих кольцо фурана, могут быть выявлены вещества, пригодные для лекарственной терапии состояний, связанных с нарушением функций холинэргических систем.

Выводы

1. Изучение хлоргидратов, йодметилатов и йодэтилатов аминоэфиров 5-бензил-фуран-2-карбоновой, 5-бензил-оксиметил фуран-2-карбоновой и 5-фенил-оксиметилфуран-2-карбоновой кислот показало, что все соединения обладают никотинолитическим действием.

В опытах на наркотизированных кошках это действие препаратов проявляется в их способности уменьшить эффекты коркония на дыхании и кровяном давлении.

2. Все изученные аминоэфиры обладают гипотензивным действием.

3. Ганглиоблокирующее и гипотензивное действие выражено сильнее у соединений с α-метил- и α, β-диметил-диалкиламинопропиловыми радикалами.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 25.I 1961 г.

Ռ. Ռ. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ռ. Հ. ՓԱՐՍԱԴԱՆՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

ՖՈՒՐԱՆ–2–ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՎԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ԴԻԱԼԿԻԼԱՄԻՆՈԱԼԿԱՆԻԼԱՅԻՆ ԷԹԵՐՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

1. 5 - բենզիլ - ֆուրան - 2 - կարբոնաթթվի, 5 - բենզիլ - օքսիմեթիլֆուրան - 2 - կարբոնաթթվի և 5 - ֆենիլ - օքսիմեթիլֆուրան - 2 - կարբոնաթթվի ամինոէսթերների քլորհիդրատների, յոդմեթիլատների և յոդէթիլատների ուսումնասիրության տվյալները ցույց տվեց, որ բոլոր այդ նյութերն օժտված են նիկոտինոլիտիկ հատկություններով։

Այդ հատկության շնորհիվ պրեպարատները ընդունակ են փոքրացնելու կորկոնի ազդեցությունը նարկոզի տակ գտնվող կատուների արյան ճնշման և շնչառության վրա։

2. Բոլոր ուսումնասիրված նյութերն օժտված են հիպոթենզիվ ազդեցությամբ։

3. Գանգլիոլիտիկ և հիպոթենզիվ ազդեցությունները առավել ուժեղ արտահայտված են α-մեթիլ և α, β-դիմեթիլ-γ-դիալկիլամինոպրոպիլ ռադիկալ պարունակող նյութերի մոտ։

ЛИТЕРАТУРА

1. Миджоян А. Л. Материалы к синтезу новых анестезирующих средств. Докторская диссертация, Ереван, 1942.
2. Миджоян А. Л. Журнал общей химии, XVI, вып. 4—5, 751, 1946.
3. Миджоян А. Л. Журнал общей химии, XVI, вып. 4—5, 767, 1946.
4. Phatak N. M. and Emerson G. A. J. Pharmacol. and Exper. therap. 58, 174, 1936.
5. Гиллер С. А. В кн. Фурацилин и опыт его применения, 7, Рига, 1953.
6. McGvigan H. J. Pharmacol. and Exper. therap. 21, 65, 1923.
7. Phatak N. M. and Leake C. D. J. Pharmacol. and Exper. therap. 55, 265, 1936.
8. Fellows E. J. and Livingston A. E. J. Pharmacol. and Exper. therap. 63, 8, 1938.
9. Fellows E. J. and Livingston A. E. J. Pharmacol. and Exper. therap. 71, 187, 1941.
10. Fellows E. J. and Livingston A. E. J. Pharmacol. and Exper. therap. 74, 65 1942.
11. Аваканян В. М. Фармакологические свойства и химическое строение некоторых аминоэфиров фуран-2-карбоновой кислоты. Кандидатская диссертация, М., 1957.
12. Сафразбекян Р. Р. Фармакологическое исследование некоторых аминоэфиров фуранкарбоновой кислоты. Кандидатская диссертация. Ереван, 1954.
13. Миджоян А. Л., Африкян В. Г., Папаян Г. Л., Оганесян А. Н. Доклады АН АрмССР, XVII, 5, 127, 1953.
14. Дардымов И. В. и Рыболовлев Р. С. Бюлл. эксп. биолог. и мед., т. 40. 11, 41, 1955.