

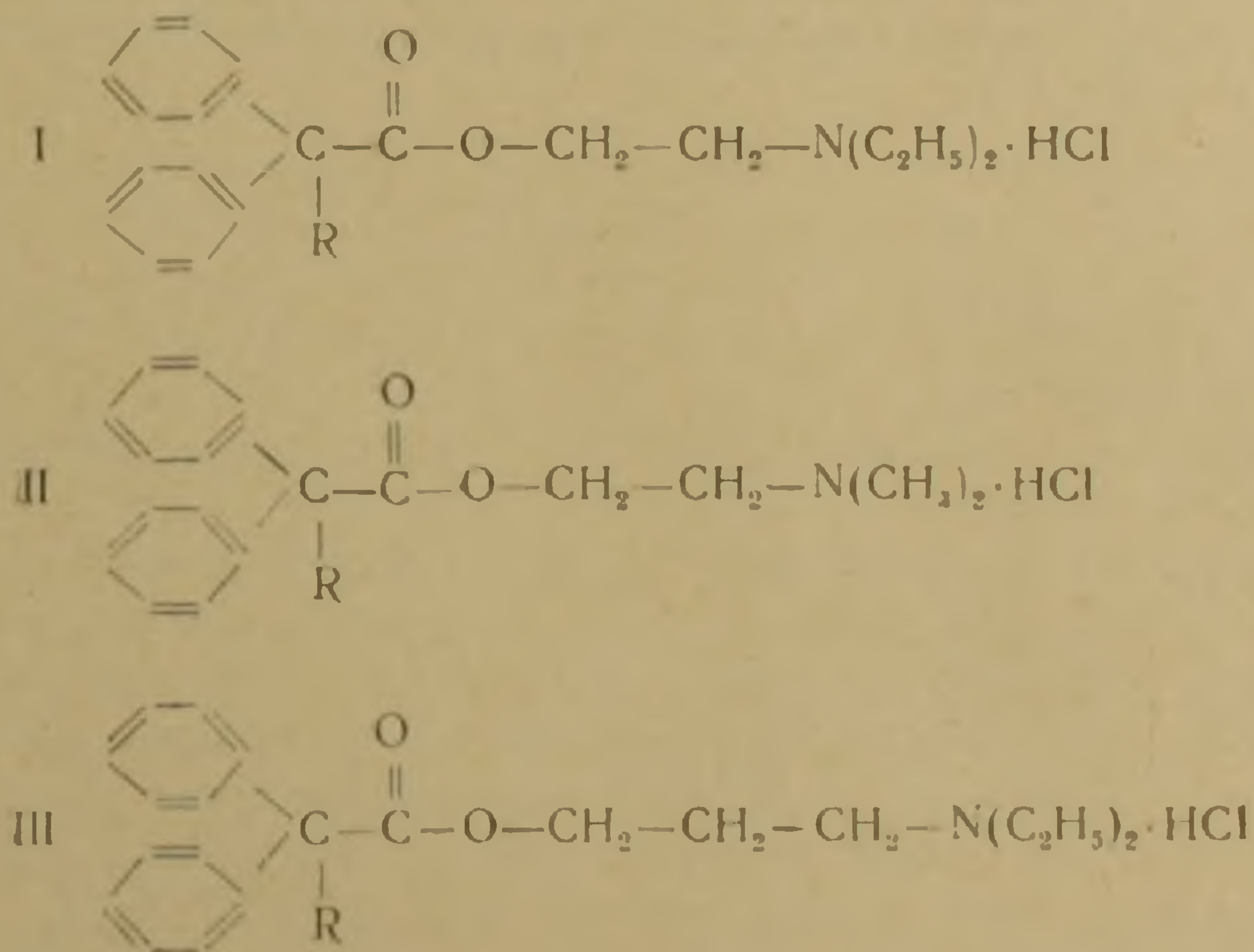
Р. Р. САФРАЗБЕКЯН. Р. С. СУКАСЯН

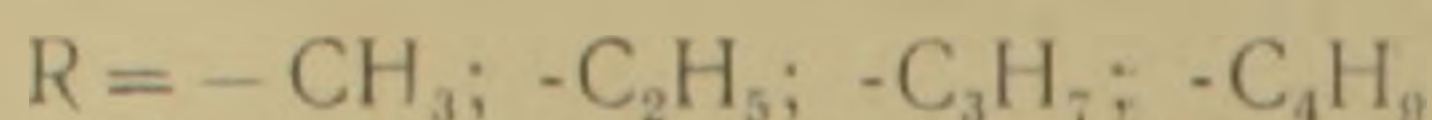
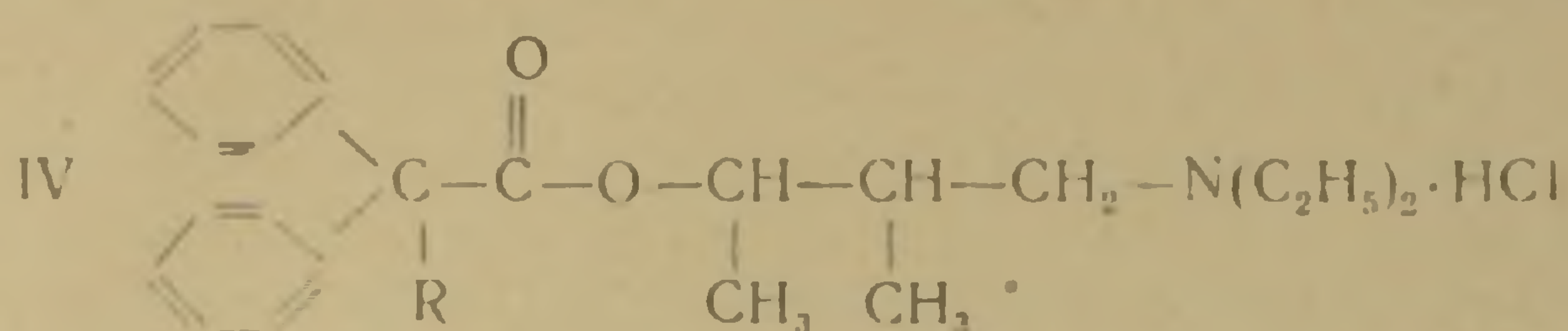
ВЛИЯНИЕ АНАЛОГОВ β -ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛОВОГО ЭФИРА ДИФЕНИЛ-ПРОПИЛ-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СНОТВОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕМБУТАЛА

Известно, что снотворное действие барбитуратов может быть усилено веществами, принадлежащими к самым различным химическим группам. Таким действием обладает этиловый спирт [5], антигистамины [7], гистамин [1], некоторые нитраты [8] и ряд других соединений. Кук, Тонер и Фелловс [4] показали, что гидрохлорид β -диэтиламиноэтилового эфира дифенил-пропил-уксусной кислоты (SKF 525-A), введенный предварительно белым мышам и крысам, удлиняет снотворное действие гексобарбитала (гексенал). Это свойство SKF 525-A наблюдали и другие исследователи [4]. Аксельрод с соавторами [2] показали, что SKF 525-A замедляет биотрансформацию гексенала, тем самым способствуя продлению сна.

С целью изучить влияние на снотворное действие барбитуратов соединений, близких по строению к SKF 525-A, нами исследовано действие некоторых его аналогов на продолжительность нембуталового сна.

Изученные нами соединения имели следующее строение.





Соединения синтезированы в ИТОХ С. Г. Агбалян под руководством академика АН АрмССР А. Л. Мнджояна.

Методика. Опыты поставлены на 420 белых мышах весом 16—20 г, по 10 в каждой группе. Как нембутал, так и изучаемые препараты растворялись в дистиллированной воде и вводились в объеме 0,1 мл/10 г веса: нембутал внутривбрюшинно, а препараты подкожно за 40 мин. до введения нембутала. Фиксировалась скорость наступления и длительность сна после введения нембутала. При наступлении сна мыши, уложенные на бок, не переворачивались в течение 30 сек. Сравнивалась средняя продолжительность сна, вызванного одним нембуталом и комбинацией нембутала с изучаемыми веществами. Полученные результаты обработаны статистически: высчитаны средние арифметические и их стандартные ошибки.

Для сравнения силы потенцирующего действия изучаемых препаратов на продолжительность нембуталового сна, нами было предложено вычислять коэффициент действия (K), используя известную статистическую формулу (R. B. Barlow [3]), согласно которой данные опыта достоверны, если

$$m - m_1 > 2 \sqrt{Sx^2 + Sx_1^2}$$

(m и m_1 средние арифметические эффектов двух сравниваемых групп, Sx и Sx_1 их стандартные ошибки). Коэффициент K имеет следующее выражение.

$$K = \frac{m - m_1}{2\sqrt{Sx^2 + Sx_1^2}}$$

Снотворное действие достоверно, если K больше единицы и тем больше, чем больше K.

Результаты. Было отмечено, что в ряду β -диэтиламиноэтиловых эфиров дифенил-алкил-уксусной кислоты (препараты I группы), вводимых в дозе 10 мг/кг веса, только β -диэтиламиноэтиловый эфир дифенил-пропил-уксусной кислоты (SKF 525-A) удлиняет снотворное действие нембутала, введенного в дозе 40 мг/кг (рис. 1а, табл. 1). Как видно из табл. 1, после введения одного нембутала продолжительность сна (в мин.) равна $29 \pm 8,2$; в случае введения нембутала на фоне действия SKF 525-A животные пробуждаются значительно позже. Эта разница статистически достоверна: $P < 0,05$, $K = 1,1$. При повышении дозы препаратов до 20 мг/кг удалось выявить способность β -диэтиламиноэтилового эфира дифенил-метил-уксусной кислоты потен-

цировать действие нембутала. Действие этого препарата можно было выявить также после введения его в дозе 10 мг/кг в сочетании с нембуталом, вводимым в дозе 50 мг/кг (рис. 1б, в).

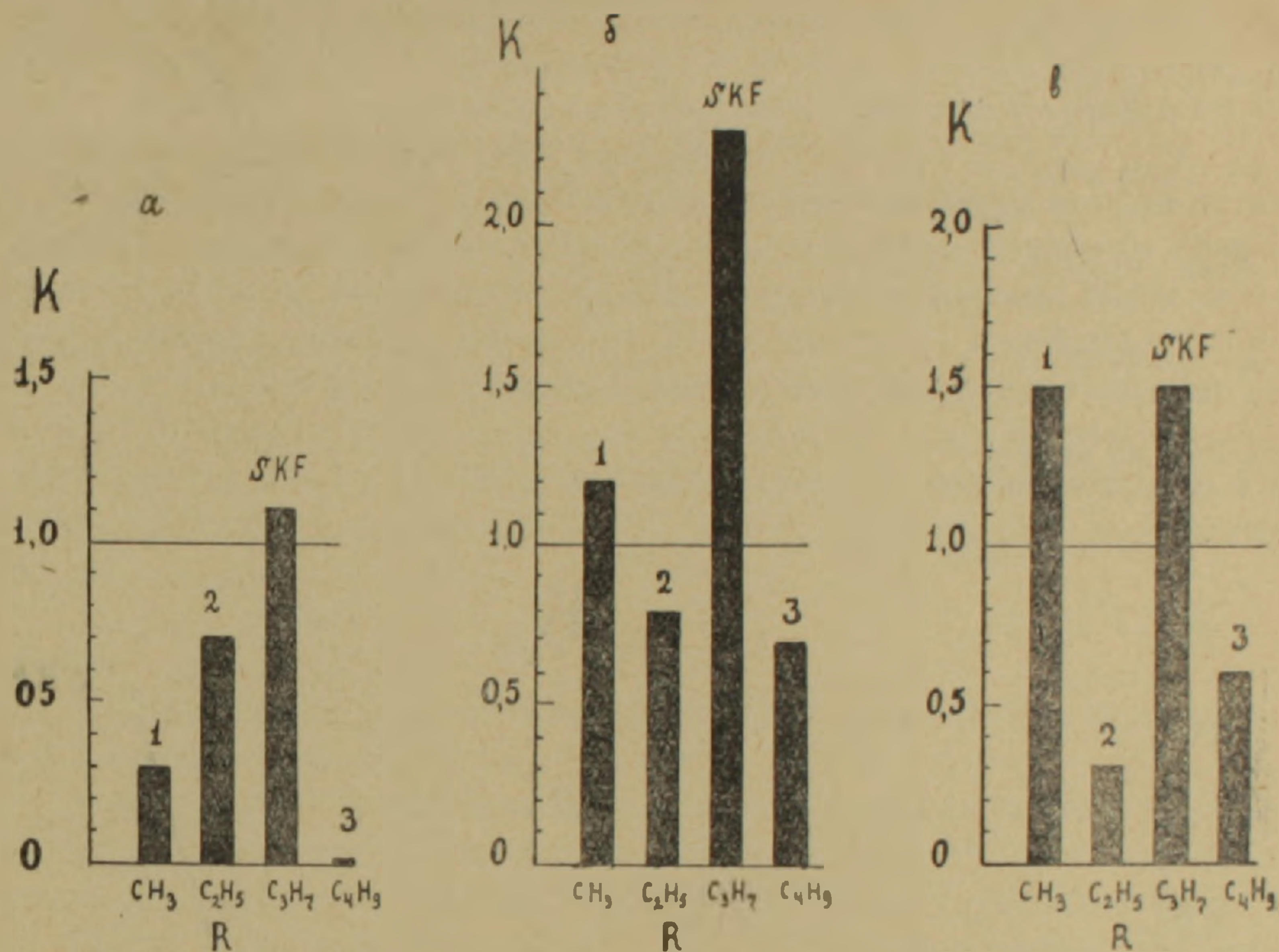


Рис. 1. Влияние β -диэтиламиноэтиловых эфиров дифенил-алкилуксусных кислот (препараты I группы) на продолжительность нембуталового сна. По вертикальной оси отмечена величина коэффициента K, по горизонтальной значению алкильного радикала R в кислотной части эфира: а) препараты введены в дозе 10 мг/кг, нембутал—40 мг/кг; б) препараты—20 мг/кг, нембутал—40 мг/кг; в) препараты—10 мг/кг, нембутал—50 мг/кг. Цифры над столбиками—номера препаратов.

Отчетливое удлинение продолжительности нембуталового сна вызывали аналоги SKF 525-K, содержащие диметиламиноэтиловый радикал в спиртовой части молекулы (препараты II группы). β -Диметиламиноэтиловые эфиры дифенил-алкил-уксусной кислоты (за исключением препарата № 4 с $R=CH_3$) в дозе 10 мг/кг удлиняли снотворное действие нембутала (40 мг/кг) в 2–6 раз. Эти результаты приведены в табл. 1.

При сопоставлении величин коэффициентов снотворного действия препаратов I и II групп оказалось, что, во-первых, эфиры диметиламиноэтанола активнее соответствующих эфиров диэтиламиноэтанола, во-вторых, как в I, так и во II группе активность возрастает с удлинением радикала R от CH_3 до C_3H_7 и снижается с привнесением бутилового радикала (рис. 2). Таким образом, в обеих группах максимальное потенцирующее влияние на эффект нембутала оказывают соединения, в которых $R = C_3H_7$ (SKF 525-A и № 6).

Таблица 1

Влияние SKF 525-A и его аналогов на продолжительность нембуталового сна

Вещество	Средняя длительность сна $\pm$ с.о.*	P	K
Нембутал 40 мг/кг SKF 525-A 10 мг/кг + нембутал 40 мг/кг	$29 \pm 8,2$ (10) $69 \pm 14,7$ (10)	$< 0,05$	1,1
Нембутал 40 мг/кг № 4 10 мг/кг + нембутал 40 мг/кг	$36 \pm 6,9$ (11) $51 \pm 35,7$ (11)	$> 0,25$	0,2
Нембутал 40 мг/кг № 5 10 мг/кг + нембутал 40 мг/кг	$36 \pm 6,9$ (10) $121 \pm 39,0$ (10)	$< 0,05$	1,07
Нембутал 40 мг/кг № 6 10 мг/кг + нембутал 40 мг/кг	$36 \pm 6,9$ (11) $239 \pm 53,0$ (11)	$> 0,001$	1,9
Нембутал 40 мг/кг № 7 10 мг/кг + нембутал 40 мг/кг	$36 \pm 6,9$ (11) $134 \pm 31,6$ (11)	$> 0,01$	1,5

* с.о.—стандартная ошибка.

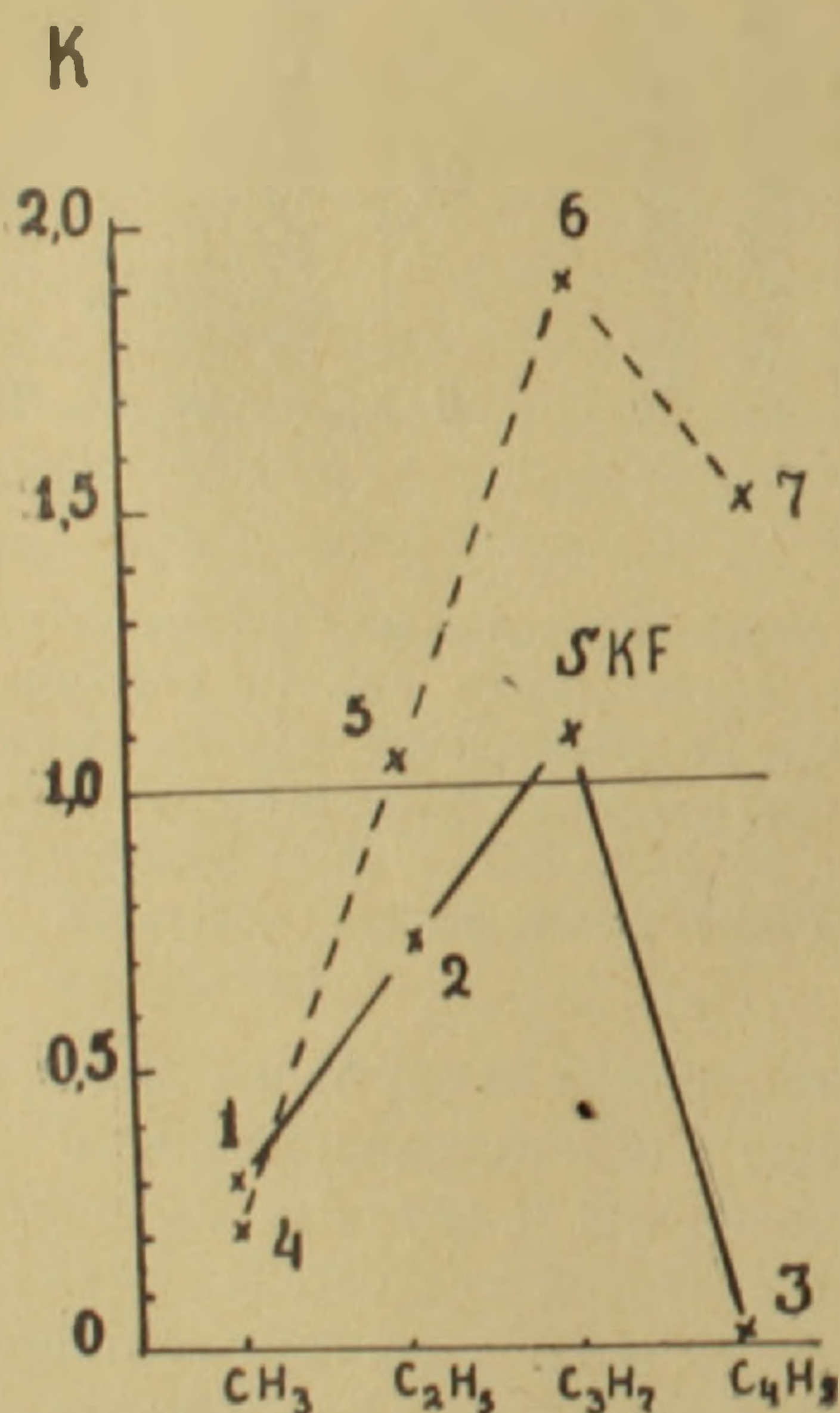


Рис. 2. Влияние β-диэтиламиноэтиловых и β-диметиламиноэтиловых эфиров дифенил-алкил-уксусных кислот на продолжительность нембуталового сна. По вертикальной оси—величина K, по горизонтальной—значение R в кислотной части молекулы. Сплошная линия—β-диэтиламиноэтиловые эфиры дифенил-алкил-уксусной кислоты, прерывистая—β-диметиламиноэтиловые эфиры дифенил-алкил-уксусной кислоты.

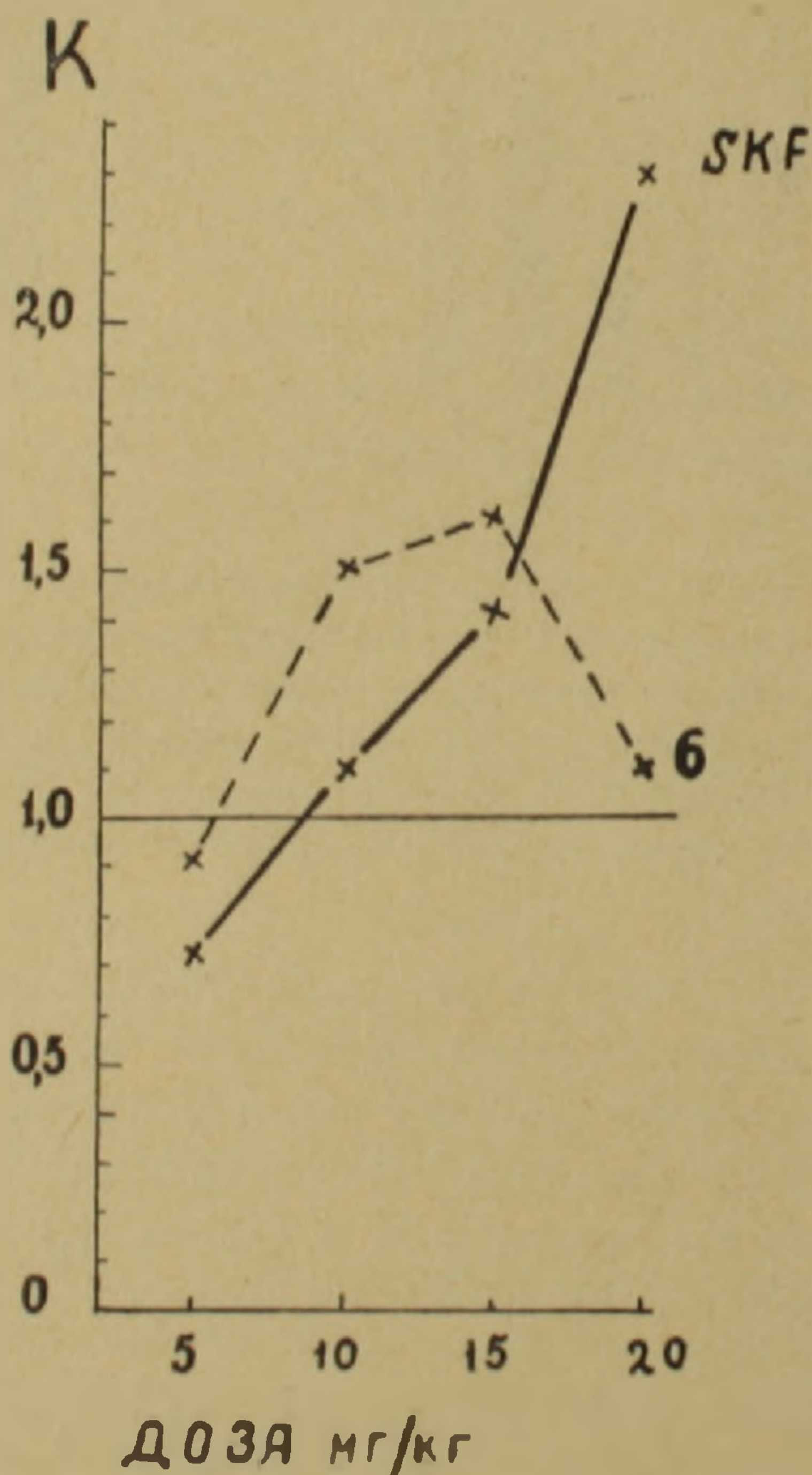


Рис. 3. Кривая доза—ответ для SKF и препарата 6.

γ -Диэтиламинопропиловые эфиры дифенил-алкил-уксусной кислоты в дозе 10 мг/кг не оказывали заметного действия на длительность сна, вызываемого введением нембутала по 50 мг/кг веса.

В ряду α , β -диметил- γ -диэтиламинопропиловых эфиров дифенил-алкил-уксусной кислоты способность увеличивать продолжительность нембуталового сна выявлена у препаратов, у которых $R = CH_3$ и C_2H_5 . Их действие превосходило действие SKF 525-A.

Таким образом, по способности усиливать эффекты нембутала, в общем, наиболее активными оказались β -диметиламиноэтиловые эфиры дифенил-алкил-уксусной кислоты. Действие наиболее активного соединения этого ряда — препарата № 6 сравнивалось с действием SKF 525-A при введении их в разных дозах. Оказалось, что в пределах 5—10 мг/кг кривые дозы — ответ обоих препаратов почти параллельны; с увеличением доз до 15—20 мг/кг эффективность препарата № 6 постепенно снижается, а действие SKF 525-A продолжает возрастать (рис. 3).

В ы в о д ы

1. Способность усиливать снотворное действие нембутала выявлена у соединений, близких по строению к SKF 525-A.

2. Как в ряду диэтиламиноэтиловых, так и диметиламиноэтиловых эфиров дифенил-алкил-уксусных кислот наибольшей активностью обладают эфиры дифенил-пропил-уксусной кислоты (препараты № 6 и SKF 525-A). Препарат № 6 активнее SKF 525-A в малых дозах, но действие его убывает с увеличением дозы.

Сектор фармакологии Института
тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 15.11 1961 г.

Թ. Ռ. ՍԱՖՐԱԶՐԵՆՅԱՆ, Թ. Ս. ՍՈՒՔՅԱՆՍԻԱՆ

ԴԻՖԵՆԻԼ-ՊՐՈՊԻԼ-ՔԱՅԱՆԱԹԹՎԻ β -ԴԻԷԹԻԼԱՄԻՆՈԷԹԻԼ ԷՍԹԵՐԻ
ԱՇԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒՄԸ ՆԵՄԲՈՒՏԱԼԻ ՔՆԱԲԵՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ
ՏԵՎՈՂՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա. մ փ ո փ ո Վ մ

Ուսումնասիրված է SKF 525-A պրեպարատի (դիֆենիլ պրոպիլ քալաթիաթթվի β -դիէթիլամինոէթիլ էսթերի) մի շարք ածանցյալների ներդրածումը նեմբուտալի քնարեր ազդեցութեան տեղութեան վրա:

SKF 525 A պրեպարատի որոշ ածանցյալներ ընդունակ են կրկարացնել նեմբուտալի քնարեր ազդեցութեան տեղութեանը:

Դիֆենիլ-պրոպիլ-քալաթիաթթվի ինչպես դիմէթիլամինոէթիլ, այնպես և դիէթիլամինոէթիլ էսթերների շարքում առավել ուժեղ ազդեցութեամբ են օժտված դիֆենիլ-պրոպիլ-քալաթիաթթվի ածանցյալները (SKF 525-A և № 6 պրեպարատները):

№ 6 պրեպարատը փոքր դոզաներով SKF 525-A պրեպարատից ավելի ակտիվ է, սակայն դոզան մեծացնելու դեպքում ակտիվությունն աստիճանաբար նվազում է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ambrus J. L., Ambrus C. M., Leonapd C. A., Moser C. E. and Harrison J. W. E. J. American Pharmaceutical Association. Sci. Ed. 41, 606, 1952.
2. Axelrod J., Reichenenthal J., Quinn G. and Brodie B. B. --Federation Proceedings 12, 299, 1953.
3. Barlow R. B. Introduction to chemical pharmacology, London--New York, 1955.
4. Cook L., Toner J. J. and Fellows F. J. J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 111, 131, 1951.
5. Fouts J. R. and Brodie B. B. J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 116, 480, 1956.
6. Smith J. W. and Loomis T. A. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 78, 827, 1951.
7. Winter C. F. J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 94, 7, 1948.
8. Wooster H. A. and Sunderman F. W. J. Pharmacology and Experimental Therapeutics 97, 140, 1949.