

В. М. АВАКЯН, А. Г. ЧИЛИНГАРЯН

ПОИСКИ ПРЕПАРАТОВ, БЛОКИРУЮЩИХ АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ.
В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА

За последние 10—15 лет заметно усилились поиски препаратов, избирательно блокирующих адренореактивные системы организма. Это привело к значительному расширению арсенала адренолитических средств, который до этого ограничивался, почти исключительно, алкалоидами спорыньи.

Новые адренолитические соединения, существенно отличаясь друг от друга как по химическому строению, так и по механизму действия, все же не нашли широкого применения в медицинской практике.

Причины, препятствующие их применению, весьма разные. Так, производные β -галоидоалкиламинов-дибенамин, симпатолитин, дибензилин, SKF 688 и др., будучи близкими в химическом отношении к азотистым ипритам, вызывали местное повреждение тканей: воспаление при внутримышечном введении, тромбоз—при внутривенном, тошноту и рвоту при введении внутрь [1—4]. Применению толазолина и фентоламина, препаратов содержащих имидазольное кольцо, препятствовали сильное нарушение ритмической работы сердца, диаррея, рвота и др. [3—7]. Адренолитическое действие иохимбина и производных бензодиоксана—пипероксана (933F) и просимпала (883F) было кратковременным и сопровождалось многочисленными побочными явлениями [8—13].

Таким образом, создание новых высокоизбирательных и нетоксичных адренолитических средств представляет непосредственный практический интерес.

Начиная поисковые работы в этом направлении наш выбор остановился в первую очередь на производных бензофурана.

Бензофураны оказались перспективными при создании соединений с разными спектрами фармакологического действия: сосудорасширяющих и симпатолитических средств [14—16], противоаритмических [17], антихолиноэстеразных [18], ганглиоблокирующих [19] и др. препаратов. Бензофурановое кольцо входит в состав келлина, дикумарина и других биологически активных препаратов. Наконец, как по химическому строению, так и по своим физико-химическим свойствам бензофураны напоминают бензодиоксаны, производные которых обладают четкими адренолитическими свойствами.

В настоящей работе приводятся данные об адренолитической активности 25 препаратов, производных бензофурфуриламина.

Препараты синтезированы в институте тонкой органической химии, АН АрмССР А. Л. Мнджояном и М. А. Калдрикян [20].

Метод исследования. Опыты ставились на изолированных сердцах лягушек *Rana temporaria* зимнего улова по методу Штрауба [21]. Сердце вместе с канюлей помещалось во влажную камеру для предотвращения высыхания. Сокращения сердца регистрировались на закопченной ленте посредством рычажка Энгельмана (1 : 10).

Изучалось влияние испытуемых препаратов на положительный инотропный эффект адреналина.

Предварительными опытами было показано, что постоянство этого эффекта зависит как от концентрации раствора адреналина, так и от способа его введения. Проводя сравнительное исследование зависимости силы инотропного действия адреналина от его разведения, наш выбор остановился на концентрации $1 \cdot 10^{-11}$, так как в более низких концентрациях ($1 \cdot 10^{-12}$ — 10^{-14}) наблюдались непостоянная повторяемость и нечеткость инотропного действия, в то время как повышение концентрации ($1 \cdot 10^{-10}$ — 10^{-7}) приводит не к увеличению силы инотропного действия, а к увеличению его длительности, что затягивало проведение опыта.

Для получения одинаковой конечной концентрации адреналина и испытуемых препаратов в канюлю добавлялся раствор Рингера с тем расчетом, чтобы его объем в канюле во время систолы сердца равнялся 0,5 мл. Во всех опытах способ введения адреналина был одинаковым; 0,05 мл $1 \cdot 10^{-11}$ раствора адреналина вводился в канюлю в период диастолы. После регистрации соответствующей реакции производилось 2—3-кратное промывание сердца свежим раствором Рингера.

Схема опыта. После 2—3-кратного получения одинаковых контрольных реакций на адреналин в канюлю добавлялось испытуемое вещество, которое оставалось в контакте с сердцем в течение 20 мин. Затем сердце промывалось свежим раствором Рингера и проверялась его реакция на адреналин. После этого, через определенные промежутки времени (через 20, 40, 60 мин. после введения препарата) проводилось повторное измерение инотропного действия адреналина. Действие каждого препарата проверялось в 4—6 опытах. Всего поставлено опытов на 112 сердцах.

Использованные растворы и препараты. Раствор Рингера имел следующий состав: NaCl 6 г, CaCl₂ 0,1 г, KCl 0,1 г, NaHCO₃ 0,05 г на 1 литр дистиллированной воды.

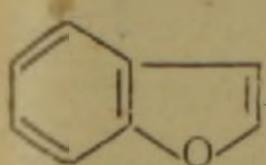
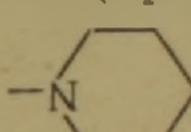
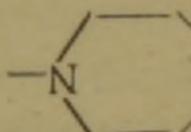
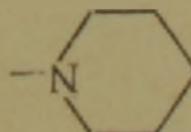
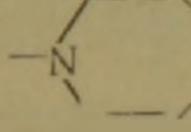
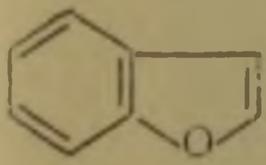
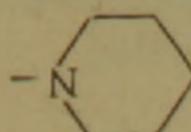
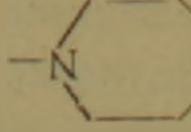
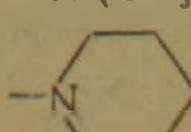
Растворы всех испытуемых препаратов готовились на Рингере. Растворы адреналина, производства Бакинского завода эндокринных препаратов, сохранялись в защищенных от света склянках на льду.

Бретилиум и дибенамин синтезированы в ИТОХ А. А. Арояном и Н. М. Морозовой.

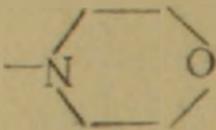
Дигидроэрготоксин производства Объединенных Фармацевтических заводов (Прага), тропафен получен из ВНИХФИ.

Результаты. Как видно из таблицы, солянокислые соли бензофурфурил метил-, этил-, диметил- и диэтиламинов в конечной концентрации, равной 100 мкг/мл, полностью блокируют положительное инотропное действие адреналина.

Адренолитическое действие производных бензофурурил
и 2,3-дигидробензофуруриламинов

| Химическое строение | Соль | Конечная концентрация препаратов в $\mu\text{г}/\text{мл}$ | Адренолитическое действие препаратов после их 20-минутного нахождения в сердце | Длительность адренолитического действия в мин. | Непосредственное действие препаратов на сердце лягушки |
|--|---------------------------------|--|--|--|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|  -CH ₂ -NHCH ₃ | HCl | 100 | ++ | 80 | — |
| —NHC ₂ H ₅ | HCl | 100 | ++ | 110 | — |
| —N(CH ₃) ₂ | HCl | 100 | ++ | 65 | — |
| —N(C ₂ H ₅) ₂ | HCl | 100 | + | 65 | — |
|  | HCl | 100 | ++ | 70 | — |
|  | HCl | 100 | 0 | | — |
| —NHCH ₃ | CH ₃ I | 100 | ++ | 55 | — |
| —NHC ₂ H ₅ | CH ₃ I | 100 | + | | — |
| —N(CH ₃) ₂ | CH ₃ I | 100 | + | 10 | x |
| —N(C ₂ H ₅) ₂ | CH ₃ I | 100 | 0 | | x |
| —NHC ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ I | 100 | + | 25 | — |
| —N(CH ₃) ₂ | C ₂ H ₅ I | 100 | 0 | | x |
|  | CH ₃ I | 100 | 0 | | x |
|  | CH ₃ I | 100 | 0 | | * |
|  -CH ₂ -NHCH ₃ | HCl | 100 | + | 20 | — |
| —NHC ₂ H ₅ | HCl | 100 | + | 45 | — |
| —N(CH ₃) ₂ | HCl | 100 | ++ | 30 | — |
|  | HCl | 100 | + | 15 | — |
|  | HCl | 100 | 0 | | — |
| —NHCH ₃ | CH ₃ I | 100 | + | 20 | — |
| —NHC ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ I | 100 | + | | — |
| —N(CH ₃) ₂ | CH ₃ I | 100 | + | 10 | — |
| —N(C ₂ H ₅) ₂ | C ₂ H ₅ I | 100 | + | | * |
|  | CH ₃ I | 100 | 0 | | * |

Продолж.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------|---|-------------------|------------|---------|-----|---------|
| |  | СН ₂ J | 100 | 0 | | * |
| Бретилиум | | | 200 100 | 0 0 | | x -x |
| Тропафен | | | 10 100 | 0 ++ | 100 | — — |
| Дибензамин | | | 20 100 | + + | | x — |
| Дигидроэрготоксин | | | 2 10 | + + | | x * |

Условные обозначения

- ++ полное снятие положительного инотропного действия адреналина,
 + уменьшение
 0 не оказывает адренолитического влияния,
 * увеличение амплитуды сердечных сокращений,
 — уменьшение
 — — остановка сердца
 x не оказывает влияния на сердечные сокращения.

Адренолитическое действие хлоридов бензофурфурилметиламина и бензофурфурилэтиламина длится 1,5—2 ч., однако эти препараты помимо выраженного адренолитического действия вызывают также сильное угнетение сердечных сокращений вплоть до остановки работы

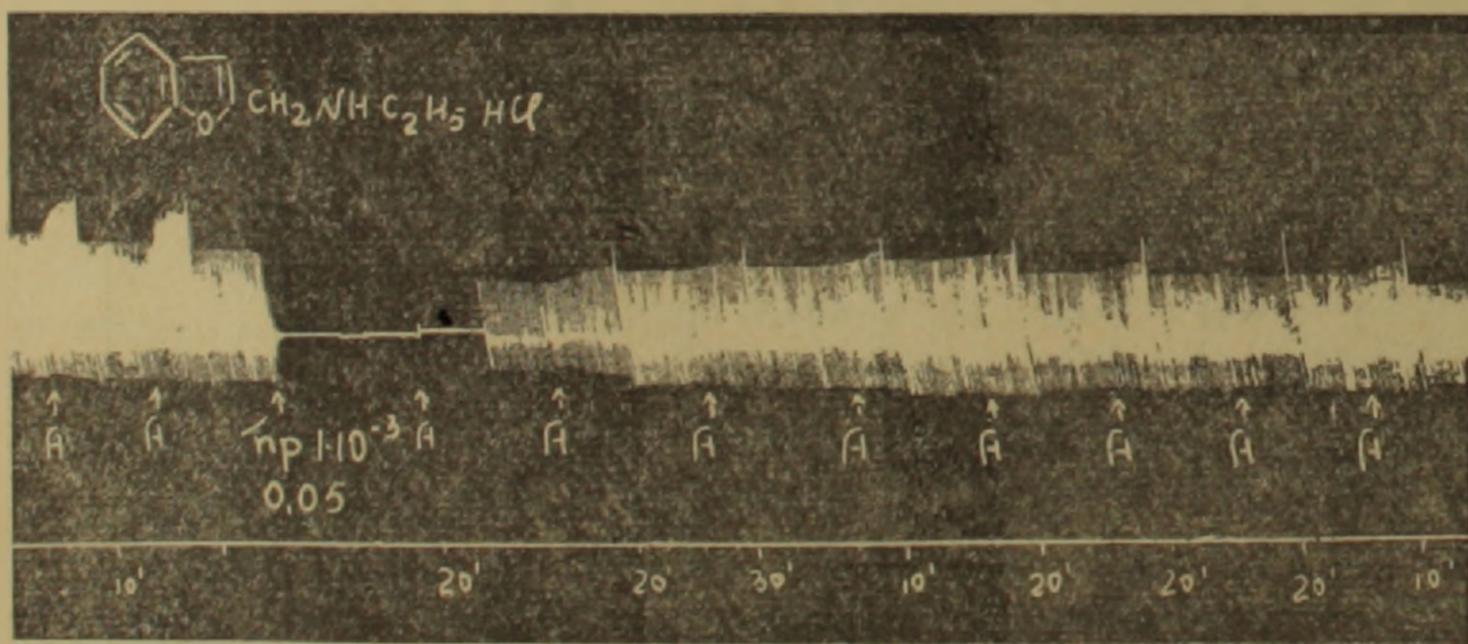


Рис. 1.

сердца (рис. 1, 2). Аналогично действует также соединение, содержащее липеридинское кольцо. При введении морфолинового кольца получается препарат, который лишен адренолитического действия (рис. 2).

Таким образом, изученные солянокислые соли, кроме одного препарата, снимают возбуждающее влияние адреналина на сердце лягушки.

Из таблицы видно также, что иодметилирование и иодэтилирование этих аминов приводит к препаратам, которые практически лишены адре-

инотропической активности и не оказывают заметного действия на ритмическую работу сердца. Исключение составляет иодметилат бензофурфурилметиламина, который блокирует положительный инотропный эффект адреналина и действует на сердце, подобно действию хлоргидрата бензофурфурилметиламина.

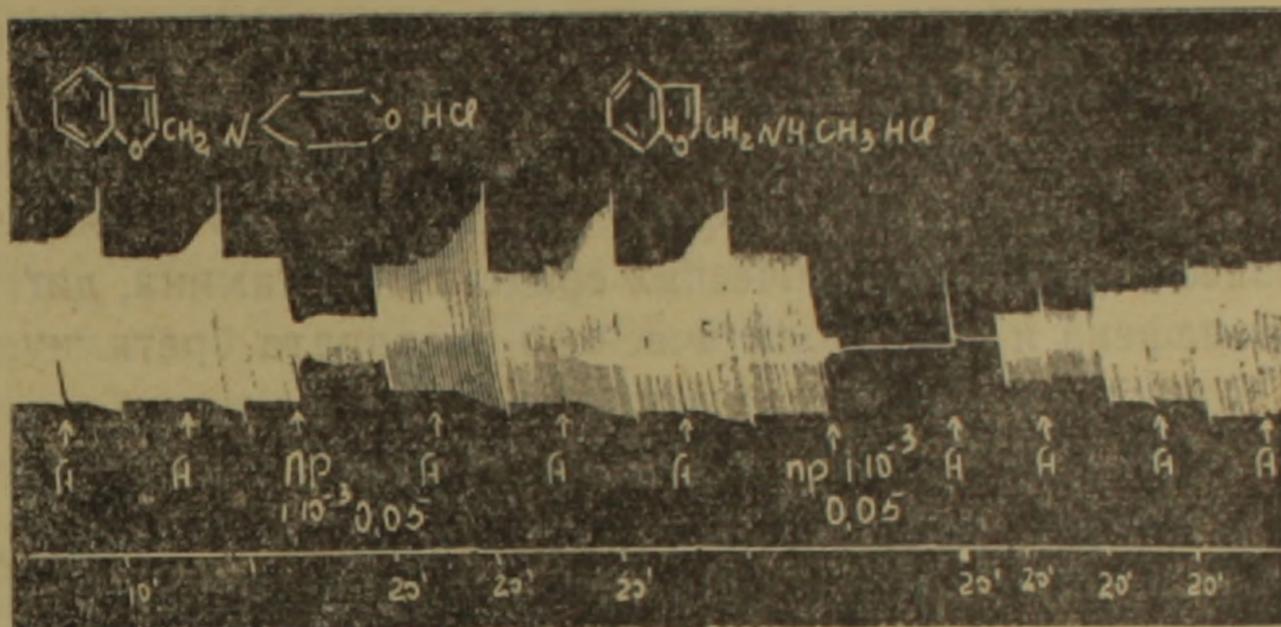


Рис. 2.

Изучение солянокислых солей 2,3-дигидробензофурфуриламинов показало, что эти соединения, в отличие от их негидрированных аналогов, оказывают слабее блокирующее влияние на положительное инотропное действие адреналина (рис. 3). Иодметилаты и иодэтиллаты 2,3-дигидробензофурфуриламинов проявляют кратковременное адренолитическое действие и в этом отношении существенно не отличаются от соответствующих негидрированных аналогов.

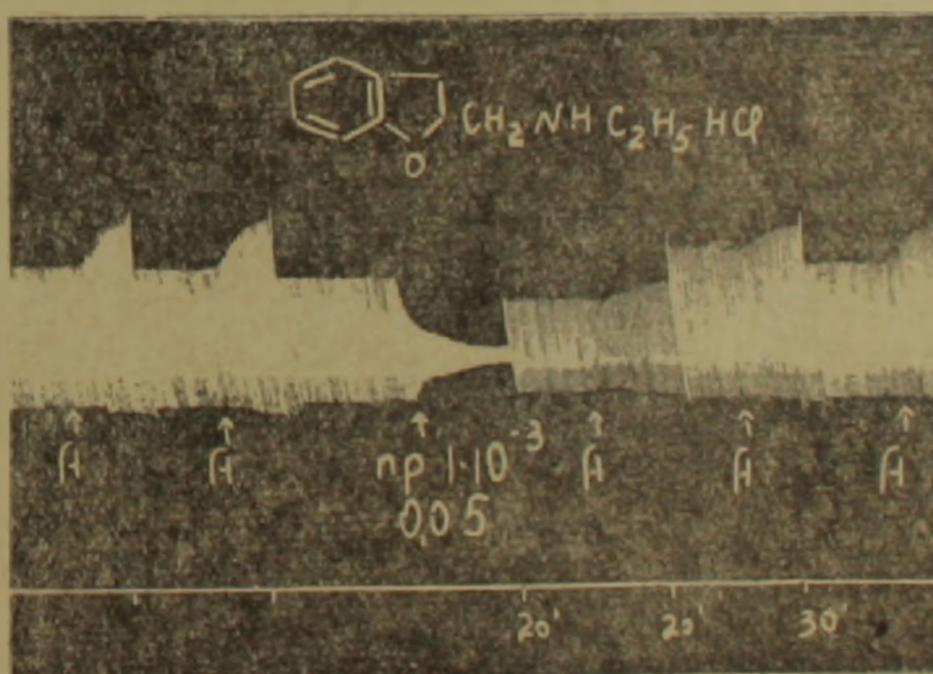


Рис. 3.

Таким образом, превращение азота в молекуле бензофурфуриламина в третичный и в четвертичный путем иодалкилирования и гидрирование бензофуранового кольца в положении 2,3—приводит к заметному уменьшению блокирующего влияния соединений на положительное инотропное действие адреналина.

Для проявления адренолитического действия имеет значение также основная структура молекулы бензофурфуриламина. Так, независимо

от того, гидрировано ли бензофурановое кольцо или нет и независимо от типа соли (хлоргидрат, иодметилат и иодэтилат) максимальное адренолитическое действие проявляют те препараты, которые у азота имеют метильный, диметильный и этильный радикалы.

Соединения, содержащие пиперидиновый и морфолиновый циклы, за исключением хлоргидрата N-бензофурфурилпиперидина, не оказывают заметного адреноблокирующего влияния.

Следует отметить, что параллельно изучению влияния производных бензофурана на инотропный эффект адреналина, проверялось также действие известных адренолитических средств дибенамина, дигидроэрготоксина, тропафена и симпатолитического препарата бретилюма [22].

Как и следовало ожидать, бретилюм даже в очень больших концентрациях (200—1000 $\mu\text{г}/\text{мл}$) не оказывает существенного влияния на инотропный эффект адреналина.

Тропафен в концентрации 100 $\mu\text{г}/\text{мл}$ проявляет сильное и длительное адреноблокирующее действие. Однако типичные адренолитические соединения — дигидроэрготоксин (2 и 10 $\mu\text{г}/\text{мл}$) и дибенамин (20 и 100 $\mu\text{г}/\text{мл}$) вызывали лишь незначительное уменьшение возбуждающего влияния адреналина на сердце лягушки (рис. 4). В больших концентрациях эти соединения вызывали сильное угнетение сердечных сокращений и остановку работы сердца.

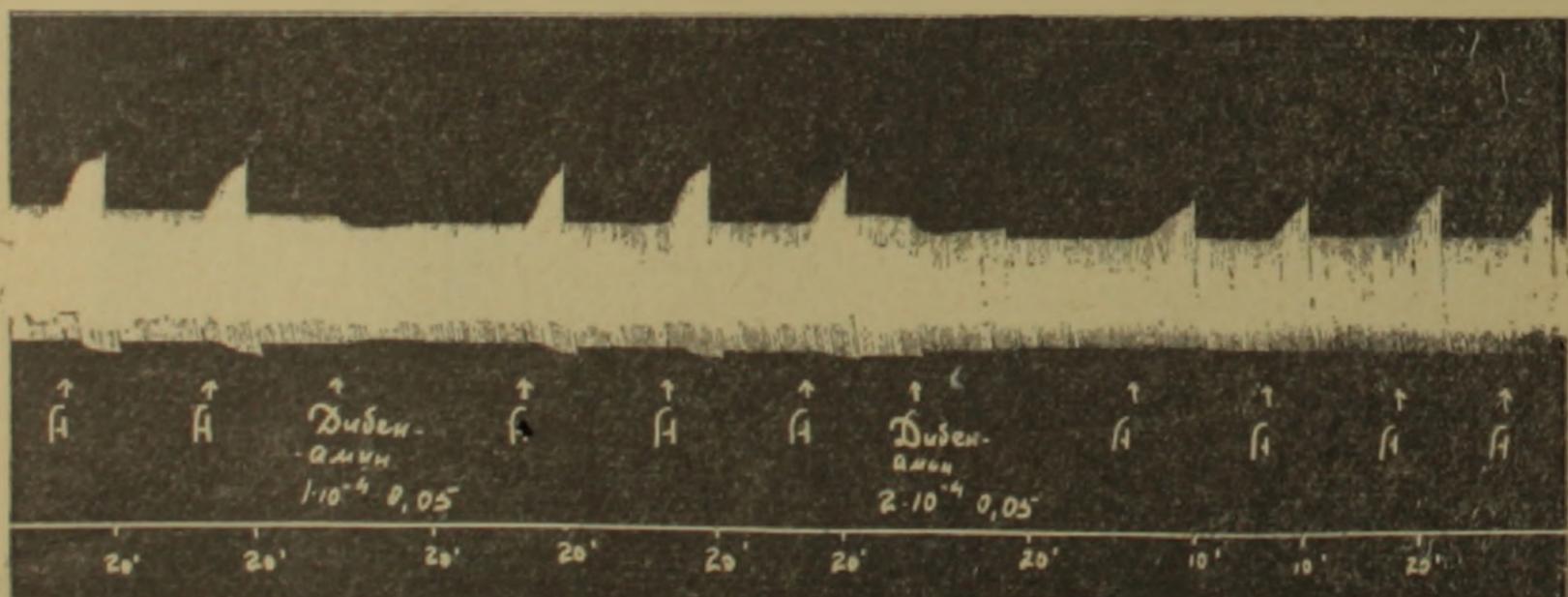


Рис. 4.

В ы в о д ы

Изучение влияния препаратов, производных бензофурфуриламинов на положительный инотропный эффект адреналина показало:

1. Бензофурфурилметил-, этил-, диметил- и диэтиламины блокируют возбуждающее влияние адреналина на сердце лягушки.

2. Превращение азота в молекуле бензофурфуриламинов в третичный и четвертичный путем иодалкилирования и гидрирование бензофуранового кольца в положении 2,3—приводит к заметному уменьшению адренолитической активности соединений.

3. Дигидроэрготоксин и дибенамин в условиях наших экспериментов вызывают лишь незначительное уменьшение положительного инотропно-

го действия адреналина на сердце лягушки. Тропафен в концентрации 100 $\mu\text{г}/\text{мл}$ оказывал выраженный блокирующий эффект.

Бретилиум (200 и 1000 $\mu\text{г}/\text{мл}$) не блокировал адренорецепторы сердца лягушки.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 24.XII 1962 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Հ. ԶԻԼԻՆԳԱՐՅԱՆ

ՆՈՐ ԱԴՐԵՆՈՒՑԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ՊՐՊՏՈՒՄ ԲԵՆԶՈՖՈՐԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Գորտի մեկուսացված սրտի վրա ուսումնասիրվել են բենզոֆորանի 25 ածանցյալների ադրենոլիտիկ հատկությունները:

Միացությունները սինթեզվել են ՀՍՍՌ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում՝ Ա. Լ. Մնջոյանի և Մ. Հ. Կալդրիկյանի կողմից:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ բենզոֆորֆուրիլմեթիլ, էթիլ, դիէթիլ և դիմեթիլ ամինները կանխում են ադրենալինի գրգռիչ ազդեցությունը գորտի սրտի վրա:

Յոդալկիլացումը և բենզոֆորանի օդակի վերականգնումը 2,3-դրոլիթյամբ ղգալիորեն նվազեցնում են բենզոֆորֆուրիլ ամինների ադրենոլիտիկ հատկությունները:

Պարզվել է նաև, որ դիհիդրոէրգոտոքսինը, դիբենամինը և բրետիլիոլը առաջացնում են ադրենալինի գրգռիչ ազդեցության աննշան փոքրացում:

Տրոպաֆենը ցուցաբերում է արտահայտված ադրենոլիտիկ ազդեցություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Goodman L. S., Gilman A. The Pharmacological basis of Therapeutics, 1955.
2. Хаунина Р. А. Бюлл. экпер. биол. и мед. 12, 46, 1956.
3. Beckman H. Drugs, Their Nature, Action and use, 1958.
4. McLean R. A., James F. и др. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 101, 26, 1951.
5. Leiser A., Corcoran A., Cleveland M. J. Am. Med. Assoc. 162 540, 1956.
6. Emanuel D., Rowe G. G., Musser M. J. и др. J. Am. Med. Assoc. 161, 436, 1956.
7. Morris L. E., Yein C, S., Hald B., White J. M. J. Pharmacol. Exptl, Therap. 106, 49, 1952.
8. Snyder G. M., Aranow H. J. Am. Med. Assoc., 135, 971, 1947.
9. Soffer A. M. Clin. North America, 38, 375, 1954.
10. Vleeschheuer G. de, Arch. Intern. pharmacodyn., 50, 251, 1935.
11. Bovet D., Bovet-Nitti F. Structure et activite pharmacodynamique des Medicaments du systeme nerveux vegetatif, 1948.
12. Nickerson M. Pharmacol. Rev. 1, 27, 1949.
13. Dawes G. S. Brit. J. Pharmacol., 1, 90, 1946.
14. Fourneau E., Maderni P. J. Pharm. Chim. 18, 155, 1933.
15. Bovet D., Simon A. Arch. Intern. Pharmacodyn 55, 15, 1937.
16. Benoit G., Bovet D. Bull. Sci. Pharmacol. 45, 97, 1933.
17. Fourneau E., Bovet D., Maderni P. Compt. rend. Soc. Biol. 115, 1215, 1934.

18. Jacob J Arch. intern. pharmacodyn. 101, 446, 1955.
19. Мнджоян А. Л., Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), т. XVI, 8, 1953
20. Мнджоян А. Л., Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР (хим. науки), 15. 1, 26, 1962.
21. Straub W. Biochem. Ztschr. 28, 394, 1910.
22. Boura A. L. A., Green A. F. Brit. J. Pharmacol. 14, 536, 1959.