

А. Л. МНДЖОЯН, Н. Е. АКОПЯН, Р. А. АЛЕКСАНИЯН

О НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ АМИНОЭФИРОВ П-(β -АЛКИЛМЕРКАПТОЭТИЛ) ОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Ранее нами было показано, что в вопросе обеспечения биологической активности аминокэфиров пара-алкоксибензойной кислоты [1] наряду со строением диалкиламиноалканольных остатков определенную роль играет строение и величина алкокси радикала.

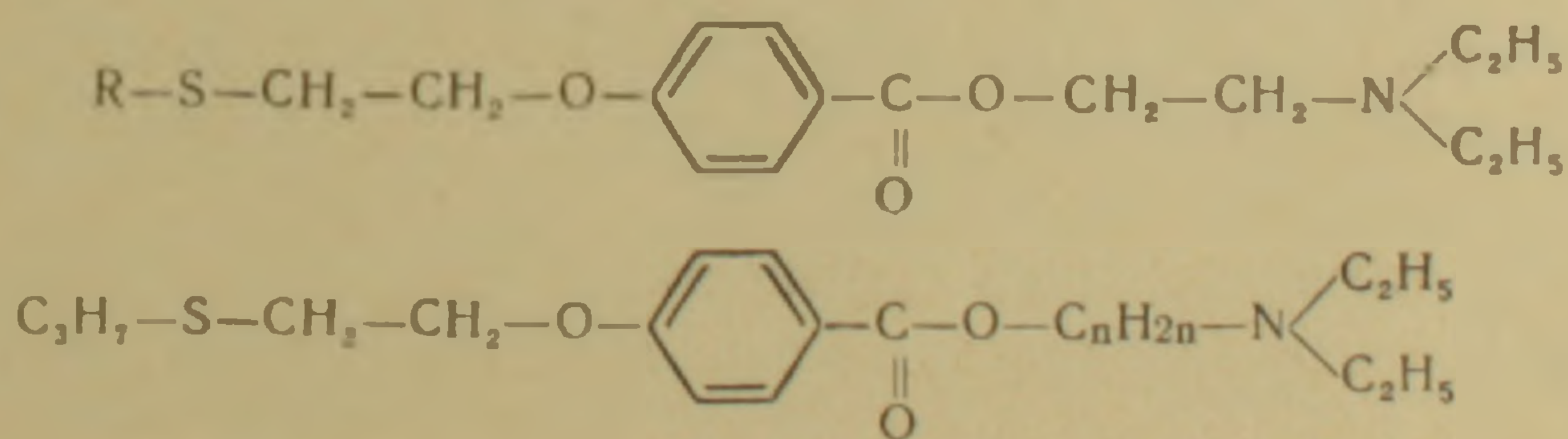
Известно, что включение двухвалентной серы взамен эфиробразующего кислорода в строение физиологически активных соединений (тиокаин [2], тиолюминал [3], тифен [4] не только меняет активность, но зачастую повышает и избирательный характер действия.

Для выяснения значения серы в алкоксирадикалах были синтезированы диалкиламиноалканоловые эфиры алкилмеркапто этоксибензойной кислоты. Алкилмеркапто группировка заинтересовала нас, в частности, потому, что у млекопитающих найдена в довольно больших количествах α -амино- γ -метилмеркаптомасляная кислота—метионин, который благодаря содержанию метил-меркапто группировки является метилирующим агентом при синтезе в животном организме креатина и холина.

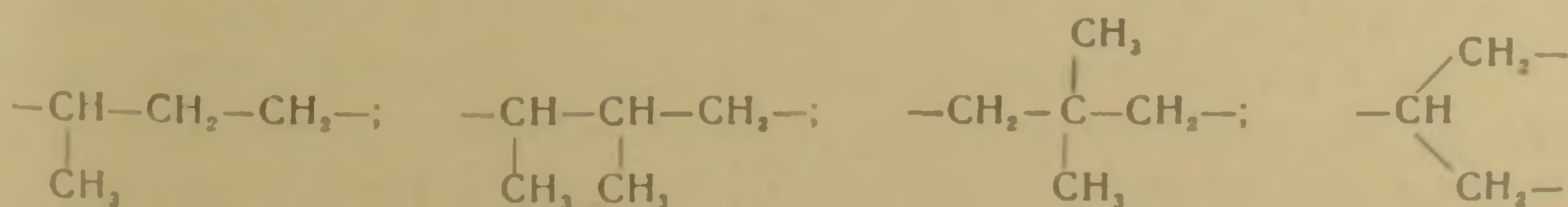
Как известно, креотин играет большую роль в мышечной деятельности, холин же служит источником синтеза ацетилхолина.

В настоящей работе изучена зависимость силы холинолитического действия от изменения строения в ряду диэтиламиноэтиловых эфиров алкил-меркаптоэтоксид бензойной кислоты, а также диэтиламиноалканоловых эфиров пропилмеркаптоэтоксид бензойной кислоты [5, 6].

Изученные соединения имеют следующее строение:



где $C_nH_{2n} = -CH_2-CH_2-; -CH_2-CH_2-CH_2-;$

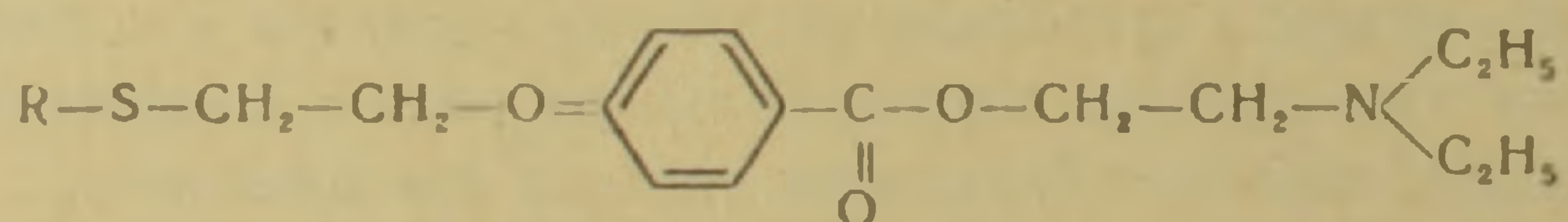


Препараты изучались в виде хлоргидратов, йодметилатов и йодэтилатов, всего изучено 36 соединений. Никотинолитическое действие изучалось на прямой мышце живота лягушки.

Определялось прямое действие препаратов и их влияние на ацетилхолиновое сокращение мышцы. Мышца подвергалась воздействию препарата в течение 12 мин. Высота ацетилхолинового сокращения сразу после 12-минутного воздействия препарата сравнивалась с высотой сокращения, вызванного ацетилхолином до испытания препарата. Высота ацетилхолинового сокращения до препарата применялась за 100%. Холинолитическое действие изучалось также на отрезке изолированной кишки кошки. Определялось как прямое действие препаратов, так и их действие на ацетилхолиновое сокращение кишки. Применялись концентрации ацетилхолина, при которых имелаась четкая зависимость между концентрацией и высотой сокращения кишки. Препараты изучались в разведениях $1 \cdot 10^{-7} - 1 \cdot 10^{-6}$.

В результате исследования оказалось, что соединения этой группы в изученных дозах не обладают прямым (холиномиметическим) действием как на поперечнополосатую, так и на гладкую мышцу. Было выявлено отчетливое никотинолитическое действие на прямой мышце живота лягушки. Мускаринолитическое действие у большинства соединений отсутствовала (изолированная кишка кошки).

Для выяснения связи между химическим строением и никотинолитическим действием рассмотрим изменения в зависимости от увеличения радикала R в кислотной части молекулы в группе диэтиламиноэтилового эфира алкилмеркаптоэтоксibenзойной кислоты.

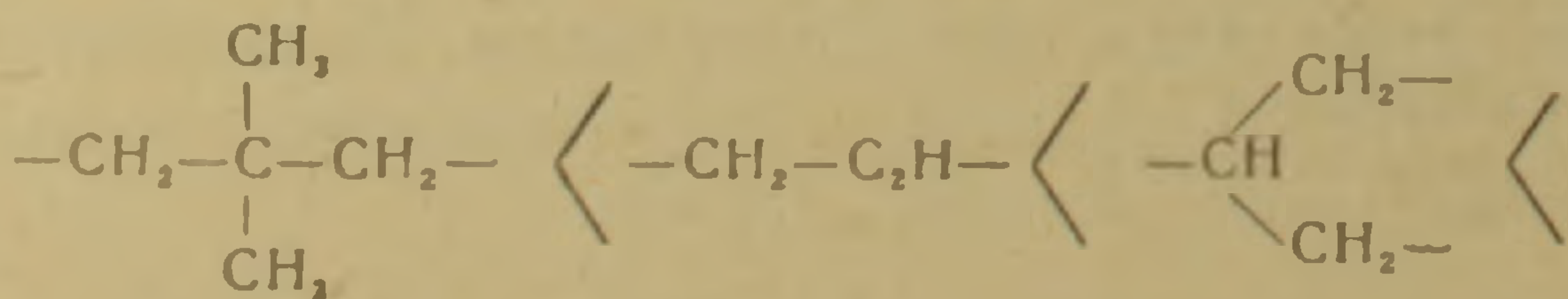


где $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{iC}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{iC}_4\text{H}_9$.

Полученные данные представлены на рис. 1. Как видно из рис., по мере увеличения метиленовых групп в радикале R сила никотинолитического действия повышается, максимальным действием обладает препарат с пропиловым радикалом, дальнейшее увеличение метиленовых групп ведет к понижению активности. В каждом случае иоалкилаты оказались активнее соответствующих хлоргидратов.

Выяснив, что наибольшей активностью в этой группе обладает препарат с пропиловым радикалом мы решили более подробно исследовать группу эфиров п(β-пропилмеркаптоэтил) оксibenзойной кислоты, в которых подвергалась изменению структура эфиробразующего аминспиртового остатка.

При изучении препаратов на прямой мышце живота лягушки выяснилось, что никотинолитическое действие возрастает в зависимости от строения аминспиртового радикала в следующем порядке (рис. 2).



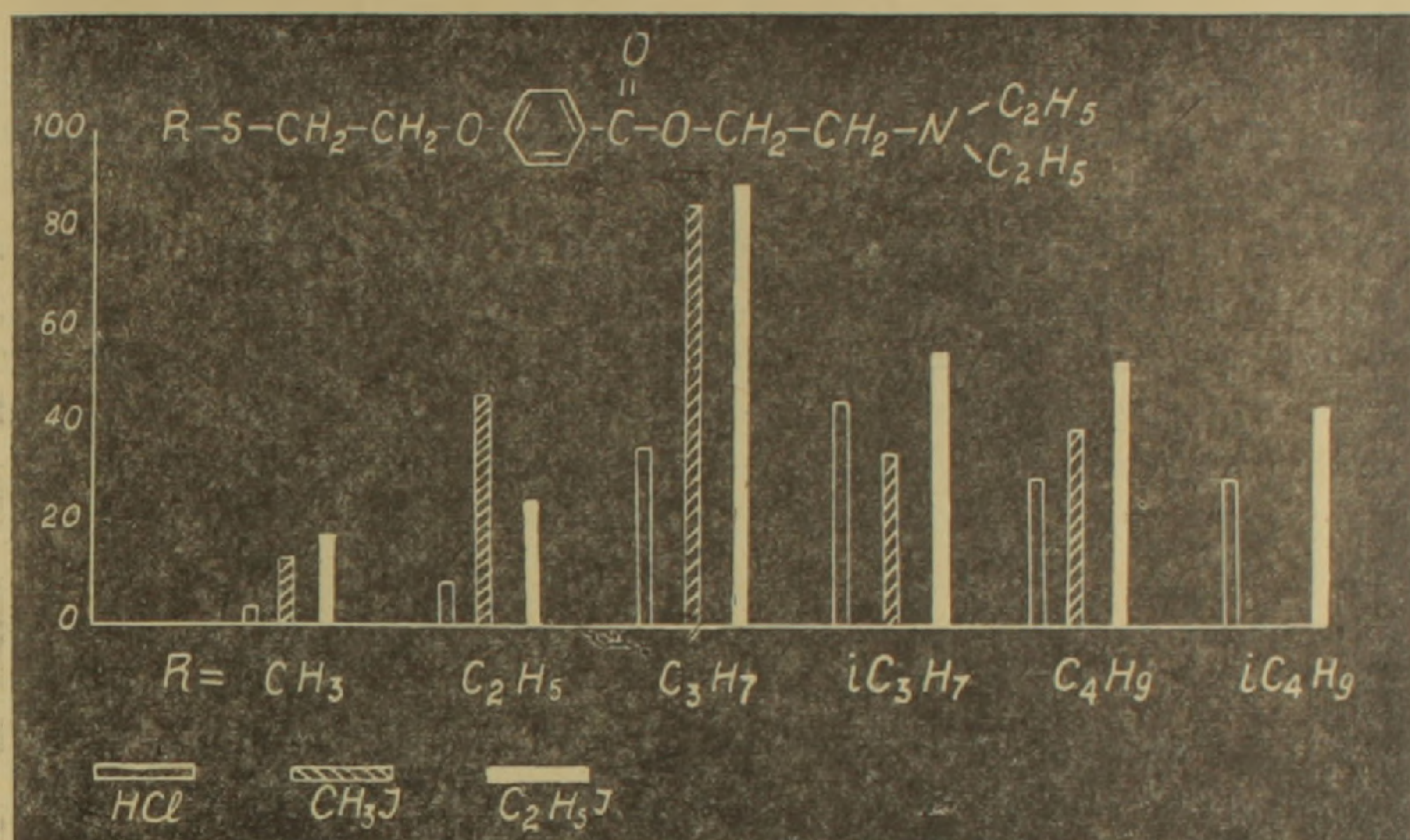
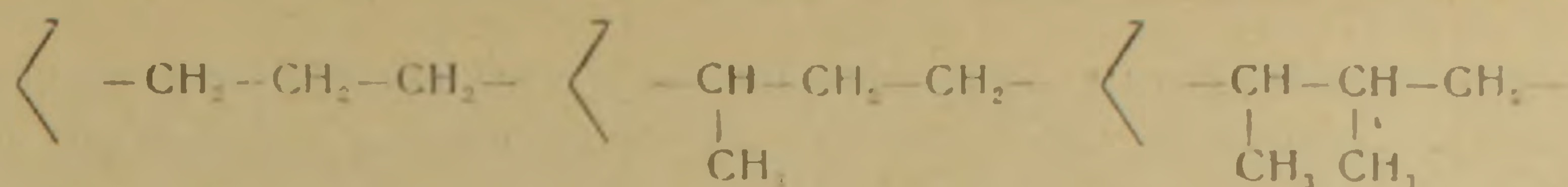


Рис. 1. Изменение никотинолитического действия аминоэфиров п-(β-алкилмеркаптоэтил) оксибензойной кислоты. По оси ординат: процент снижения ацетилхолинового сокращения прямой мышцы живота лягушки; по оси абсцисс: значение радикала в кислотной части молекулы от метила до изобутила.

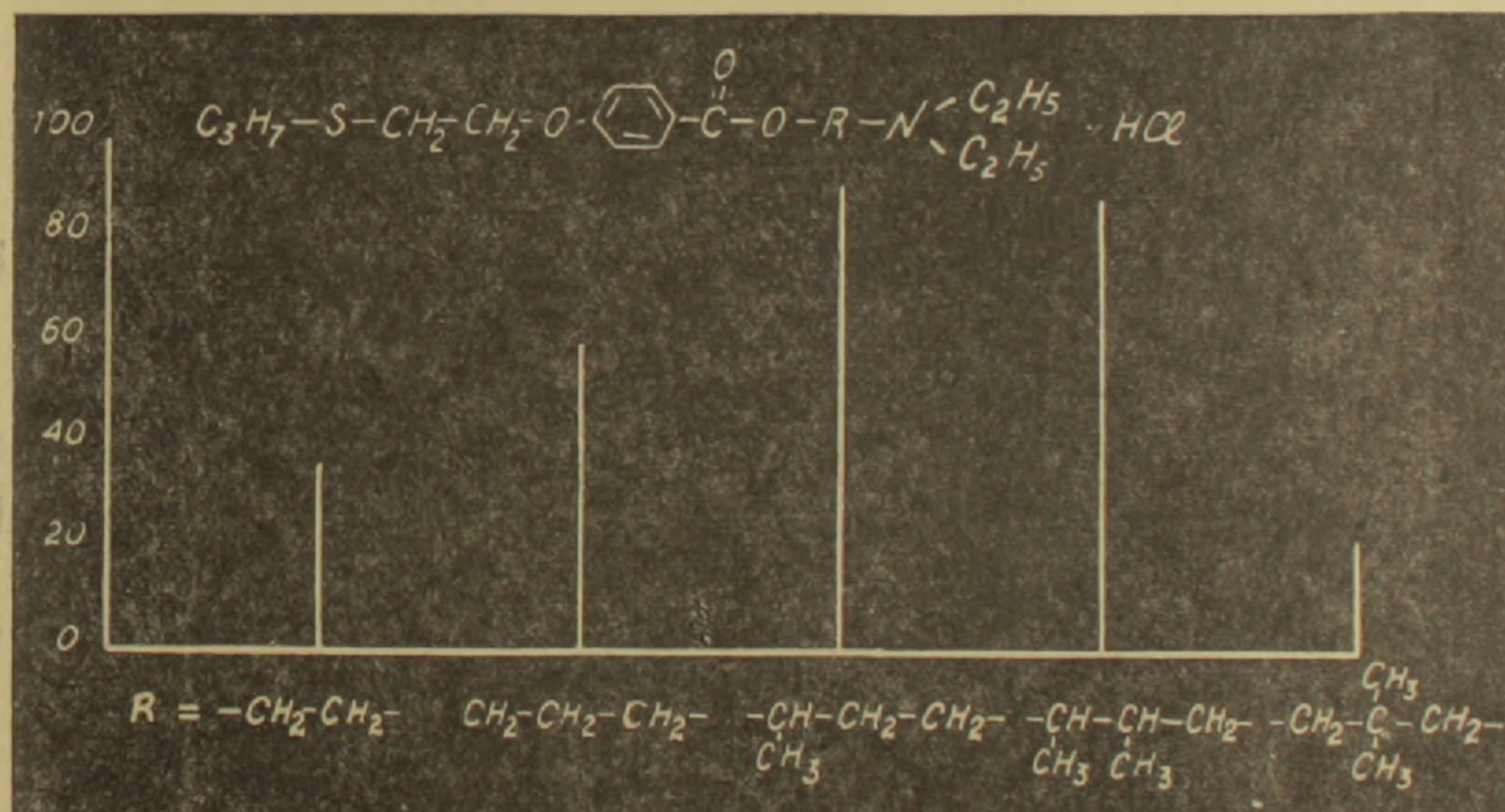


Рис. 2. Изменение никотинолитического действия в зависимости от строения аминокспиртового радикала. По оси ординат: процент снижения ацетилхолинового сокращения мышцы; по оси абсцисс: изменение аминокспиртового радикала.

Как видно из рис. 2, наибольшей активностью обладает соединение, содержащее α-метил и α,β-диметил-γ-диэтиламинопропиловый спирт. В этих опытах хлоргидраты и иодэтилаты по способности блокировать периферические холинореактивные системы несколько уступают соответ-

ствующим нодметилатам. За редким исключением изученные соединения не обладали способностью понижать ацетилхолиновое сокращение изолированной кишки кошки.

Действие на кровяное давление и дыхание. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом (0,1—0,13 г/кг внутривенно) кошках. Кровяное давление регистрировалось в сонной артерии посредством ртутного манометра, дыхание капсулой Маррея, соединенной с трехходовой трубкой, введенной в трахею. Препараты вводились внутривенно в виде 0,5—1% водных растворов.

Было установлено, что в дозах 0,5—1 мг/кг изученные соединения вызывали кратковременное понижение кровяного давления. В дозах 2—5 мг/кг препараты вызывали понижение кровяного давления на 30—50 мм ртутного столба, которое восстанавливалось до нормы в течение 2—3 мин.

Со стороны дыхания наблюдалось кратковременное учащение и углубление дыхательных движений. Гипотензивное действие наиболее выражено у соединений, содержащих α -метил γ α , β -диметил γ -диэтиламинопропиловый спирт.

Действие на верхний шейный симпатический ганглий. Опыты проводились на наркотизированных кошках. Показателем состояния симпатического ганглия служил тонус третьего века. Изучалось влияние препаратов на сокращение третьего века, вызванного адреналином (в дозах 10—20 γ /кг) и раздражением импульсным током преганглионарного ствола симпатического нерва. Частота импульсов равнялась 35 герцам, длительность—0,1 миллисекундам, напряжение 15—20 вольтам в амплитудном значении. Было установлено, что при дозах 3 мг/кг отдельные соединения, содержащие α -метил и α , β диметил γ -диэтиламинопропиловый спирт приводят к уменьшению реакции века на 25—50%, вызванного раздражением симпатического нерва (рис. 3).

Для выяснения вопроса, не оказывают ли препараты непосредственно угнетающего действия на адренорецепторы мышечных элементов века, были проведены опыты с адреналином. Выяснилось, что в изученных дозах препараты не оказывают заметного влияния на адреналиновое сокращение третьего века. Следовательно, уменьшение реакции века на раздражение симпатического нерва обусловлено угнетающим действием препаратов на холинореактивные системы верхнего шейного симпатического ганглия.

Действие на парасимпатические ганглии сердца. Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках. Изучалось действие препаратов на депрессорный эффект, вызванный раздражением импульсным током периферического конца шейного блуждающего нерва.

Частота импульсов равнялась 35 герцам, длительность 0,1 миллисекунды, напряжение 10—20 вольтам в амплитудном значении. Было установлено, что начиная с дозы 0,5 мг/кг препараты приводят к уменьшению реакции кровяного давления на раздражение блуждающего нерва. Большинство соединений в дозе 3 мг/кг, а отдельные в дозе 1 мг/кг пол-

ностью снимают депрессорный эффект блуждающего нерва. Депрессорная реакция восстанавливается до исходного уровня через 15—25 мин. после введения препаратов. Как и в предыдущих случаях, наибольшей активностью обладают соединения, содержащие α -метил и α , β диметил- γ -диэтиламинопропиловый спирт.

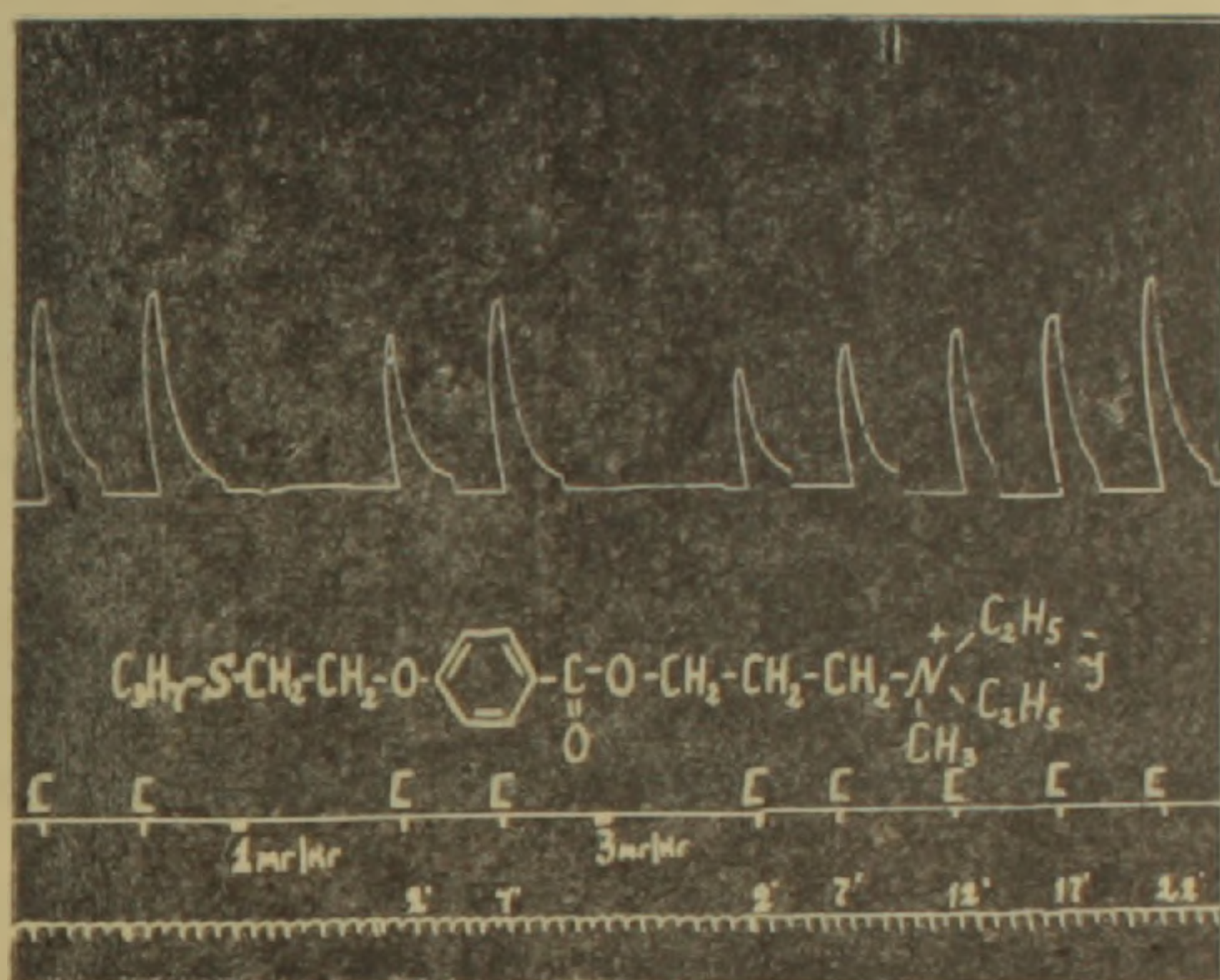


Рис. 3. Влияние иодметилата диэтиламино пропилового эфира п-(β -пропилмеркаптоэтил) оксибензойной кислоты на высоту сокращения третьего века, вызванного раздражением преганглионарного волокна симпатического нерва. Кошка весом 2,4 кг, гексеналовый наркоз. Сверху вниз: сокращение третьего века, отметка введения и раздражения, отметка времени.

Перемещение метильных групп из положения α , β в положение β , β приводит к снижению ганглиоблокирующей активности (рис. 4).

Действие на тонус бронхов. Опыты проводились на обездвиженных дитилином (1 мг/кг внутримышечно) кошках по методу Концент-Ресслера. 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 1—3 мг/кг на высоте развившегося спазма бронхов.

Наблюдения показали, что часть исследованных эфиров расслабляет или снимает полностью спазм бронхов, вызванный прозеринном. В ряду соединений, оказывающих бронхоспазмолитическое действие, наиболее активными оказались те соединения, которые обладали выраженным никотинолитическим действием, а именно, содержащие α -метил и α , β диметил- γ -диэтиламинопропиловый спирт.

Определение общего действия и токсичности. Проводилось на белых мышцах весом от 18—22 г. Растворы препаратов готовились на дистиллированной воде и вводились подкожно в области спинки. Наблюдения велись в течение 24 ч. Для всех хлоргидратов определялась максимально

переносимая доза (МПД), т. е. количество вещества в мг/кг веса, при введении которого пяти мышам, не погибла ни одна из них.

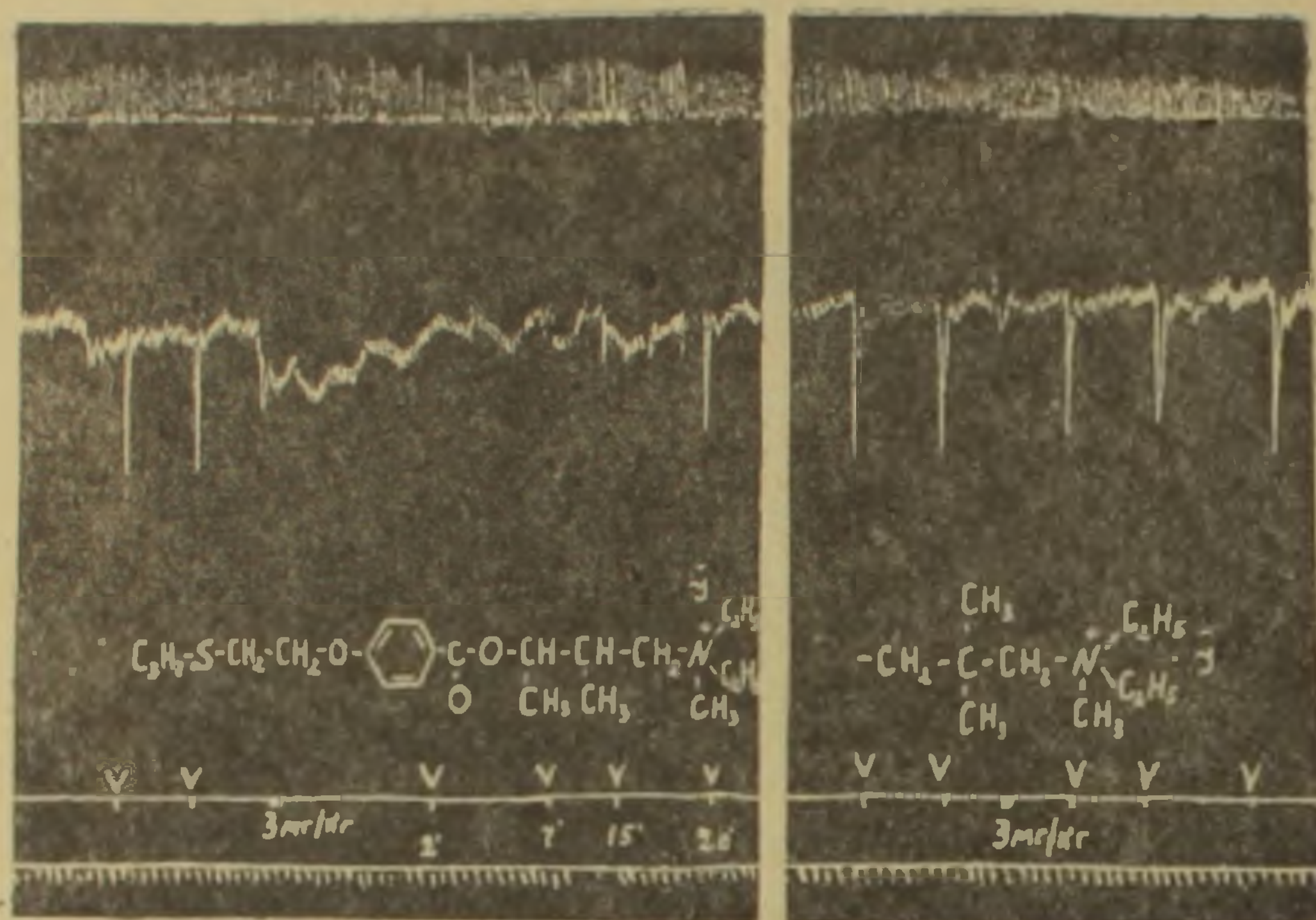


Рис. 4. Влияние аминоэфиров пропилмеркаптоэтил оксибензойной кислоты на депрессорный эффект блуждающего нерва. Кошка весом 2,8 кг, гексеналовый наркоз. Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения и раздражения, отметка времени. V — электрическое раздражение блуждающего нерва.

Полученные данные приведены на рис. 5. Как видно из рис. 5, наименьшей токсичностью обладали соединения, содержащие диалкилами-

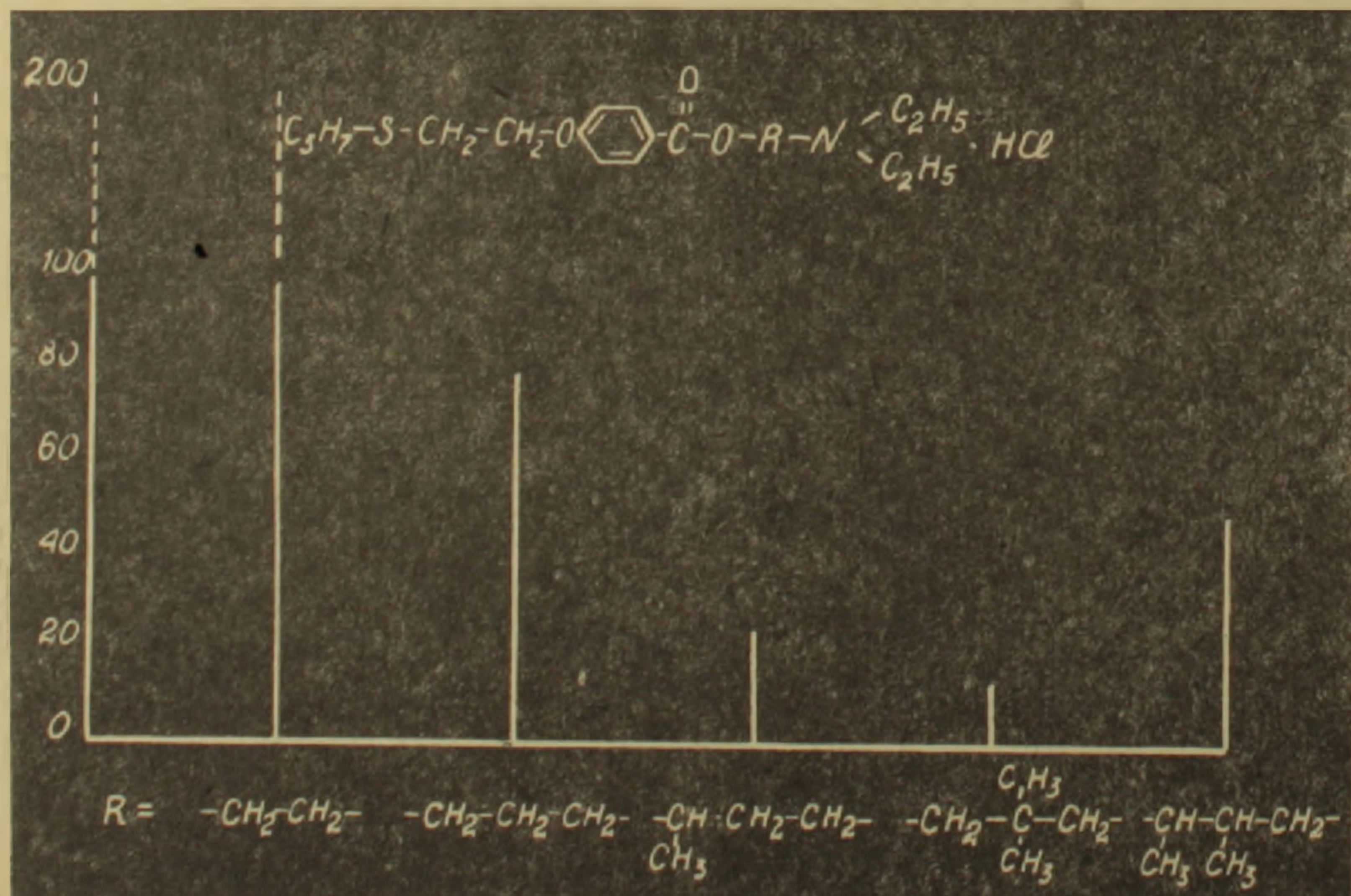


Рис. 5. Изменение токсичности на белых мышах в зависимости от строения аминокислотного радикала. По оси ординат: отложены максимально переносимые дозы препаратов в мг, по оси абсцисс: указано строение аминокислот.

ноэтиловый спирт. Максимально переносимая доза этого соединения равнялась 200 мг/кг. Замена этилового спирта пропиловым приводит к повышению токсичности (МПД=80 мг/кг). Дальнейшее повышение токсичности наблюдалось при введении метилового радикала в пропиловый спирт и особенно двух метильных групп в положение $\beta\beta$. Перемещение метильных групп в положении α , β приводило к понижению токсичности. Максимально переносимая доза этого соединения равнялась 50 мг/кг. Такой же токсичностью обладало соединение, содержащее тетраалкил-диамино изопропиловый спирт.

В ы в о д ы

1. Изучение ряда аминоэфиров п (β -алкилмеркаптоэтил) оксибензойных кислот показало, что характерной особенностью препаратов является способность блокировать холинорецепторы прямой мышцы живота лягушки и вегетативных ганглиев. В подавляющем большинстве случаев препараты в первую очередь блокируют парасимпатические ганглии, а с увеличением дозы и симпатические ганглии.

2. По холинолитическому и ганглиоблокирующему действию хлориды изученных аминоэфиров уступают соответствующим нодалкилатам.

3. Отмечается зависимость силы действия препаратов от строения как спиртовой, так и кислотной части молекулы, соединения, содержащие α -метил и α , β диметил- γ -диэтиламинопропиловый радикал, в спиртовой части оказались наиболее активными.

Увеличение алкилмеркапто радикалов в кислотной части молекулы приводило к повышению активности. Максимальное действие проявлялось у соединения, содержащего пропиловый радикал.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 15.XII 1962 г.

Ս. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Ն. Ե. ՀԱՍՈԹՅԱՆ, Բ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

ՊԱՐԱ-(β -ԱԼԿԻԼՄԵՐԿԱՊՏՈՒԹՅԻԼ) ՕՔՍԻԲԵՆՉՈԱԿԱՆ ԹԹՎԻ
ԱՄԻՆՈՒԹԵՐՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՐՈՇ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հայկական ՍՍՏ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված պ-(β -ալկիլմերկապտոէթիլ) օքսիբենզոական թթվի ամինոէսթերների ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ այդ խմբի միացություններին բնորոշ է վեգետատիվ նյարդային համակարգի հանգույցների և պերիֆերիկ խոլինոդեմատիվ սինստեմների բլոկադան:

Այդ խմբի միացություններն առաջին հերթին բլոկադայի են ենթարկում պարասիմպատիկ, ապա, դոզան ավելացնելու դեպքում, նաև սիմպատիկ նյարդային համակարգության հանգույցները:

Ուսումնասիրված նյութերի յոդակիրատներին թե՛ խոլինոլիտիկ և թե՛ դանգիլիոլիտիկ ազդեցութիւնը ավելի ցայտուն է, քան քլորհիդրատներինը:

Ֆարմակոլոգիական ազդեցութիւնը փոփոխվում է ինչպես սպիրտային, այնպես էլ թթվային մասերի փոփոխման զուգահէտ:

Առավել ակտիվ են այն նյութերը, որոնք պարունակում են α -մեթիլ կամ α , β -դիմեթիլ- γ -դիէթիլ պրոպիլ ռադիկալները:

Ալկիլմերկապտո ռադիկալի աճը թթվային մասում հանդում է ակտիվութեան բարձրացմանը: Ամենաբարձր ակտիվութեամբ են օժտված պրոպիլային մնացորդ պարունակող միացութիւնները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Մնջոյան Ա. Լ., Աֆրիկյան Վ. Գ., Ակոբյան Ն. Ե., Տափրազեկյան Բ. Բ. և ըր. Биологические свойства химических соединений, вып. 1. Ред. А. Л. Мнջոյան, Երևան, 9, 1962.
2. Fosdick L. S., Hansen H. L. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 50, 323, 1933.
3. Bohme H., Greve H. G. Pharm. Zentralhalle, 91, 259, 1952.
4. Lehmann G., Knoefel P. K. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 74, 277, 1942.
5. Մնջոյան Ա. Լ., Գրիգորյան Մ. Դ. ԴԱՆ ԱրմՍՏՐ, 18, 5, 135, 1954.
6. Մնջոյան Ա. Լ., Աֆրիկյան Վ. Գ., Բաճալյան Վ., Դօհիկյան Ա. Ա. ԴԱՆ ԱրմՍՏՐ, 31, 2, 97, 1960.