

В. М. АВАКЯН

ПОИСКИ НОВЫХ СИМПАТОЛИТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ КСИЛОХОЛИНА, БРЕТИЛИЯ
И ГУАНЕТИДИНА

Появление ксилохолина, бретилия и гуанетидина значительно расширило наше представление относительно возможностей фармакологической регуляции физиологических функций организма. Эти соединения стали родоначальниками нового раздела фармакологии—раздела «истинных» симпатолитических препаратов. До последнего времени на эффекты, обусловленные деятельностью симпатической нервной системы, можно было повлиять путем действия на уровне центральной нервной системы, действия на уровне ганглионарных синапсов, а также действием в области периферических адренореактивных систем.

Ксилохолин, бретилий и гуанетидин раскрыли еще одну возможность вмешательства в функцию симпатической нервной системы: она заключается в непосредственном блокирующем влиянии на постганглионарные симпатические нервные волокна. Для нормализации повышенной функции симпатической нервной системы такая избирательность симпатолитического действия представляется весьма перспективной. На самом деле, будучи солями четвертичных аммониевых оснований (ксилохолин и бретилий) или производных гуанидина (гуанетидин), т. е. препаратами с высокой основностью, эти соединения практически не проникают через гемато-энцефалический барьер и, следовательно, их симпатолитический (гипотензивный) эффект не сопровождается угнетением центральной нервной системы, как это имеет место при действии резерпина [1—5]. Далее, симпатолитическое действие ксилохолина, бретилия и гуанетидина не сопровождается выраженными парасимпатолитическими эффектами и в этом заключается выгодное отличие «истинных» симпатолитиков от ганглиоблокирующих средств [1, 3, 6]. И, наконец, в отличие от адренолитиков, симпатолитическое действие указанных трех препаратов не сопровождается угнетением адренергической биохимической системы: после их введения реакция органов на физиологические и фармакологические катехоламины не только не уменьшается, но и значительно превосходит исходную [1, 3, 6, 7].

Естественно, что такие бесспорные преимущества «истинных» симпатолитиков перед существующими препаратами, применяемыми для понижения функции периферической симпатической нервной системы, быстро привлекли внимание клиницистов. Однако уже первые клинические испытания выявили ряд недостатков, ограничивающих применение вышеуказанных препаратов при лечении гипертонической болезни.

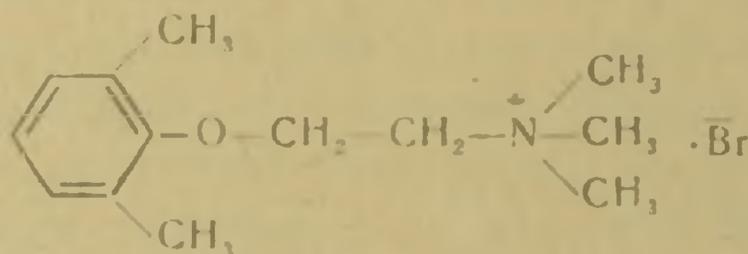
Ксилохолин вообще был отвергнут клиницистами из-за его значительных ацетилхолиноподобных свойств [8, 9]. Бретилий всасывался из желудочно-кишечного тракта неравномерно и, что важнее, по ходу лечения наступало значительное привыкание к его симпатолитическому действию [10—12] (см. обзор Авакяна [13]). Более удачным оказался гуанетидин, который по настоящее время применяется при лечении гипертонической болезни.

За последние годы в разных лабораториях мира в целях создания новых «истинных» симпатолитиков, лишенных отмеченных выше нежелательных свойств, а также в целях изучения связи химического строения с симпатолитической активностью, синтезированы и изучены производные ксилохолина, бретилия и гуанетидина. Аналогичная работа была проведена также в ИТОХ.

В настоящем сообщении обобщены основные результаты, полученные в поисках новых симпатолитических соединений среди производных ксилохолина, бретилия и гуанетидина.

Ксилохолин

Ксилохолин (ТМ 10; SKF 5377) представляет собой бромметилат диметиламиноэтиленового эфира 2,6-ксиленола. Впервые синтезирован Ней в 1951 г. [14]. Симпатолитическая активность выявлена Ней и Willey [15, 16] и подробно изучена Exley [17—19].

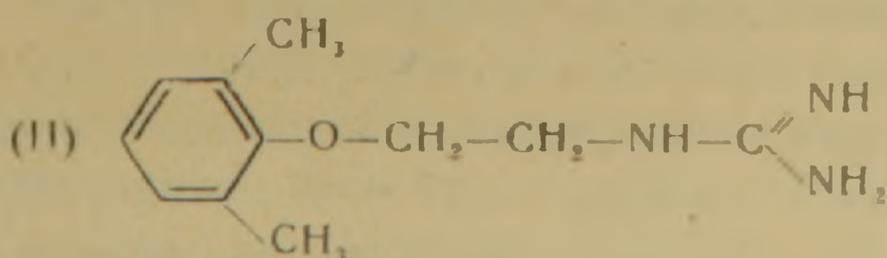


С целью ориентировочной систематизации производных ксилохолина можно принять, что его молекула состоит из трех составных фрагментов. Рассмотрим значимость структуры каждого фрагмента в проявлении симпатолитической активности всей молекулы.

а) Изменение строения четвертичной аммониевой головки. Замена катионной головки ксилохолина триэтиламмонием (ТЕ 10, бромэтилат диэтиламиноэтилового эфира 2,6-ксиленола) приводит к потере специфической симпатолитической активности [18], хотя этот сдвиг не уменьшает местноанестезирующего действия [16].

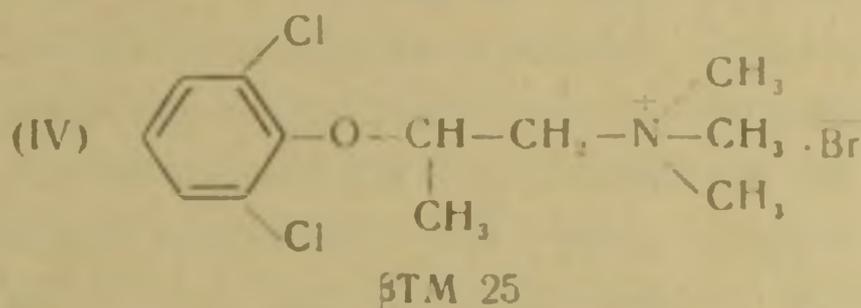
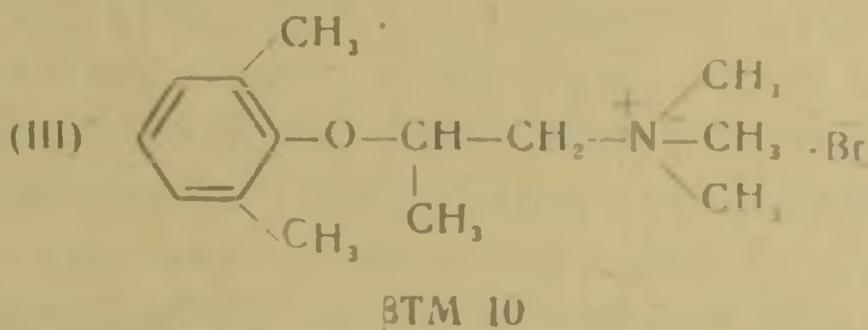
Третичные аналоги ксилохолина и ТЕ 10, подобно исходным фенольным гомологам, проявляют лишь кратковременные адренолитические (antisymphomimetic) свойства [18].

При замене четвертичной аммониевой головки ксилохолина остатком гуанидина получается соединение (II), которое подобно ксилохолину помимо симпатолитической активности проявляет мускариноподобные свойства [20].



N-метилзамещение препарата II приводит к понижению симпатолитической активности.

б) Изменение структуры алкиленовой цепочки, соединяющей азот с циклической системой. Изменение строения алкиленовой цепочки ограничивается введением метильной группы в α и в β положения. Выяснено, что α метилирование ксилохолина и его 2,6-дихлорфениланола приводит к уменьшению симпатолитической активности, в то время как при β метилировании наблюдается ее повышение [8] (III и IV).



Более того, в отличие от ксилохолина и его α метил замещенного производного, препараты β ТМ 10 и β ТМ 25 лишены мускариномиметических свойств. Интересно отметить, что введение метильного радикала в структуру препарата II в β положении также приводит к потере мускариномиметической активности [20]. Если к β метил замещенным производным ксилохолина подойти с точки зрения практического применения, тогда более перспективным представляется β ТМ 10, поскольку из желудочно-кишечного тракта он всасывается лучше своего дихлоранола (β ТМ 25).

Таким образом, бромметилат β -метил- α -диметиламиноэтилового эфира 2,6-ксиленола (β ТМ 10, SKF 6890) от ксилохолина выгодно отличается тем, что оказывает более выраженное симпатолитическое действие, лишен мускариноподобной активности и лучше всасывается из желудочно-кишечного тракта.

У лабораторных животных β ТМ 10 вызывает понижение кровяного давления и угнетение его реакции на зажатие сонных артерий и на раздражение центрального конца блуждающего нерва [21, 22]. Препарат снимает реакцию сосудов на раздражение поясничной симпатической цепочки и адренергических волокон печеночного нерва [23, 24]. В опытах на изолированном предсердии кошки он блокирует положительное инотропное действие нардилла—ингибитора моноаминоксидазы [25], а у лю-

дей снимает прессорный эффект норадреналина [26]. В опытах на крысах β ТМ 10 проявляет защитное действие при травматическом шоке [27]. В эксперименте препарат не оказывает токсического влияния на кровеносные органы. В настоящее время β ТМ 10 находится в стадии клинического испытания. Имеется указание об использовании β ТМ 10 для понижения внутриглазного давления у животных и у больных глаукомой [28].

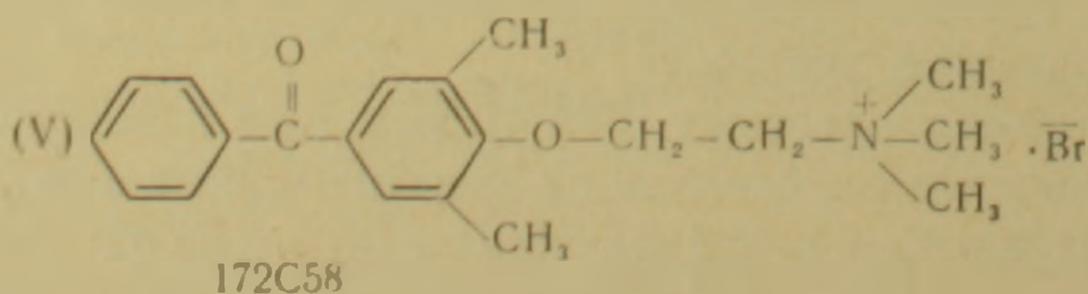
Однако ценность препарата как антиглаукоматозного средства ограничена из-за разнообразных сдвигов, обусловленных блокадой периферической симпатической нервной системы больного. При инстиляции препарата в конъюнктивальный мешок глаза не наступает желаемого понижения внутриглазного давления.

в) **Изменение строения циклического фрагмента молекулы ксилохолина.** Циклическая часть молекулы ксилохолина состоит из бензольного кольца, содержащего в положении 2 и 6 две метильные группы. Соединение, содержащее в орто положении только одну метильную группу (бромметилат диметиламиноэтилового эфира 2-крезола, ТМ 18), по симпатолитической активности напоминает ксилохолин [18]. Однако он оказывает также выраженное никотиномиметическое действие.

Введение в молекулу ксилохолина третьей метильной группы в пара положении (бромметилат диметиламиноэтилового эфира 2, 4, 6-мезитола) значительно понижает симпатолитическое свойство [18].

Препарат ТМ 25 в положении 2 и 6 бензольного кольца вместо метильных групп содержит хлор. По симпатолитической активности он уступает ксилохолину и оказывает более выраженное нежелательное мускариномиметическое действие [8].

Производные ксилохолина, содержащие в пара положении бензольного кольца карбэтоксильную, ацетильную и бензоильную группы, оказались более интересными [29]. Такое изменение структуры приводит к уменьшению или к полному снятию мускариноподобных свойств, в то время как блокирующее действие соединений на постганглионарный симпатический нерв усиливается. В частности, бромметилат диметиламиноэтилового эфира 4-бензоил-2,6-ксиленола (172С58) в 10—20 раз превосходит ксилохолин и практически лишен мускариноподобных и симпатомиметических свойств. Однако симпатолитическое действие препарата 172С58 малоустойчиво [30]. По гипотензивному действию у нормальных людей и у больных гипертонией препарат 172С58 уступает бретилию [31].

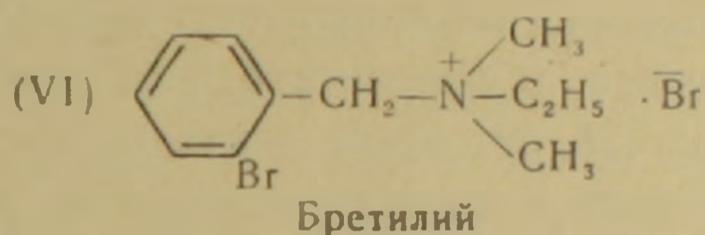


Таким образом, сильное, быстро наступающее и более обратимое симпатолитическое действие препарата 172С58 указывает на целесооб-

разность его применения скорее в качестве фармакологического анализатора, чем лечебного средства. Производные препарата 172С58, полученные путем разветвления и удлинения алкиленовой цепочки, дополнительным замещением или восстановлением бензоильной группы, изменением катионной головки и т. д., были менее активными [29].

Б р е т и л и й

Бретилий (орнид [32], 373С57) представляет собой бромэтилат ортобромбензилдиметиламина. Препарат впервые синтезирован и изучен в 1959 г. сотрудниками Вилкомской исследовательской лаборатории Vouga, Copp и Green [33].

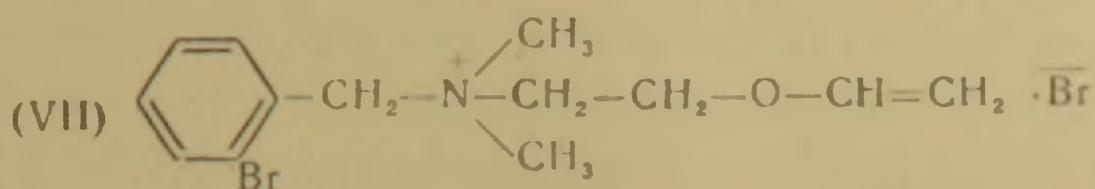


Этилпаратолуолсульфонат ортобромбензилдиметиламина (дарентин) выгодно отличается от других солей тем, что не является гигроскопичным.

а) Изменение строения четвертичной аммониевой головки бретилия. Выяснено, что в проявлении симпатолитической активности наличие четвертичной аммониевой группы является решающим. Так, третичный аналог бретилия (хлоргидрат ортобромбензилдиметиламина), подобно третичным аналогам ксилхолина, лишен симпатолитических свойств [34].

Не менее важное значение имеет характер радикалов, образующих четвертичную аммониевую группу. В молекуле бретилия у азота стоят два метильных и один этильный радикалы. «Облегчение» четвертичной аммониевой головки бретилия путем замены единственного этильного радикала метильным приводит к препарату (бромметилат ортобромбензилдиметиламина), который по данным Vouga и сотр. [33] и по нашим данным* практически не обладает симпатолитической активностью.

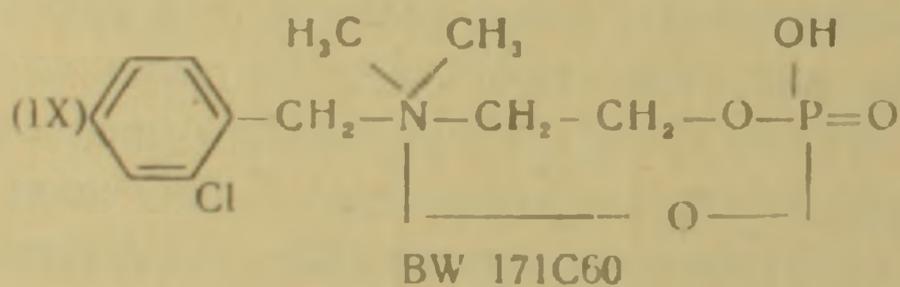
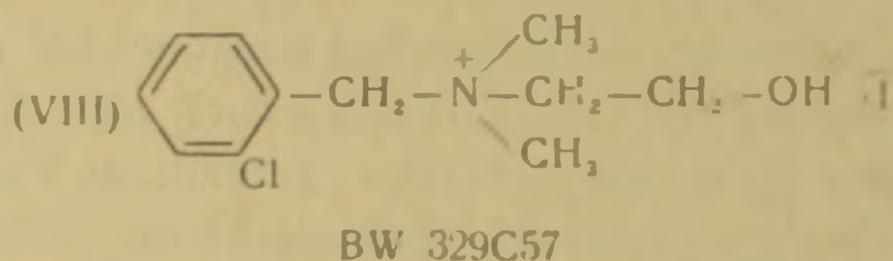
В литературе описаны многочисленные «утяжеленные» аналоги бретилия, полученные путем замены двух метильных радикалов стоящих у азота, этильными, оксиэтильными, гексильными и др. алкильными группами. Все они оказались неактивными [35]. Бром-2-винилоксиэтилат ортобромбензилдиметиламина можно рассматривать как «утяжеленный» аналог бретилия, полученный путем замены этильного радикала винилоксиэтильным радикалом.



По активности этот препарат не отличается от бретилия, но действует длительнее его [35].

* Препарат синтезирован в ИТОХ А. А. Арояном.

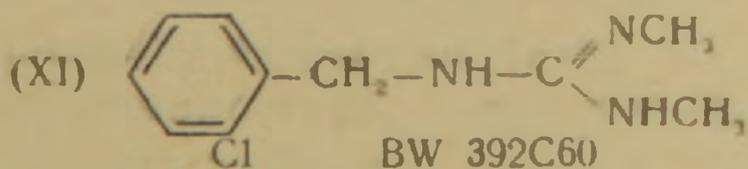
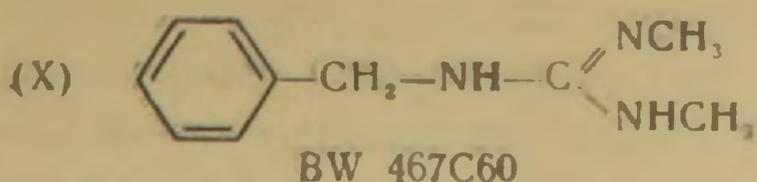
Недавно Воуга и сотр. с целью улучшения всасывания бретилия из желудочно-кишечного тракта видоизменили строение его четвертичной аммониевой головки. Известно, что в случае моночетвертичных аммониевых соединений из кишечника всасывается лишь небольшая часть принятой дозы [36]. Это правило распространяется и на бретилий. Так, в опытах на кошках действительное соотношение пероральной дозы бретилия к подкожной равняется 5 : 1 [1]. Поскольку скорость всасывания слабых кислот и оснований из кишечника зависит от величины константы диссоциации (рК) [37], Воуга и сотр. были созданы бетаины аналогов бретилия, которые, как ожидалось, будут иметь рК более подходящую для всасывания из кишечника, чем имеет бретилий. При этом предполагалось, что после всасывания бетаины могут гидролизоваться под влиянием фосфатаз организма, в результате чего получатся четвертичные аммониевые соединения [38, 39]. Были изучены симпатолитические свойства, токсичность и всасываемость из желудочно-кишечного тракта лабораторных животных ряда препаратов, в частности, йод-2-оксиэтилата ортохлорбензилдиметиламина (BW329C57) и бетаина эфира фосфорной кислоты этого соединения — препарата BW171C60.



Установлено, что при внутривенном введении белым мышам препарат BW171C60 в два раза менее токсичен, чем продукт его гидролиза. В опытах на наркотизированных кошках препарат BW171C60 хорошо всасывался из желудочно-кишечного тракта: при пероральном введении в дозе 5 мг/кг он вызывал значительное расслабление мигательной перепонки кошки, в то время как исходное соединение (BW329C57) даже в дозе 10 мг/кг не оказывало заметного симпатолитического влияния.

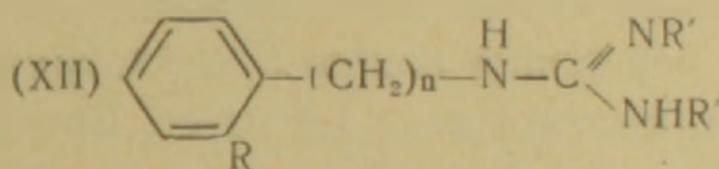
В литературе имеются указания о синтезе аналогов бретилия, полученных путем включения азота в разные циклические системы. Показано, в частности, что соединения, содержащие пирролидиновый цикл, по симпатолитической активности напоминают бретилий [33]. Препараты, содержащие пиперидиновый цикл, были неактивными [35].

В 1961 г. Воуга и сотр. синтезировали ряд соединений, которые вместо четвертичной аммониевой группы, характерной для бретилия, содержали остаток гуанидина [20]. Установлено, что два препарата этой серии — BW467C60 и BW392C60 по симпатолитической активности значительно превосходят бретилий и гуанетидин и очень хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта.



Блокирующее действие препаратов на симпатические нервы является высоко избирательным, однако действие больших доз сопровождается кратковременными симпатомиметическими эффектами. Препарат BW 392C60, подобно бретилию, не вызывает истощения запасов катехоламинов. В противоположность ему препарат BW467C60 напоминает гуанетидин тем, что сильно подавляет реакции на тирамин и фенамин и при длительном введении кошкам понижает содержание прессорных аминов в сердце и селезенке. С сожалением приходится констатировать, что по настоящее время терапевтическая ценность этих двух активных симпатолитиков остается невыясненной*.

В 1962 г. Costa и сотр. в Национальном институте сердца (Бетезда) исследовали фармакологические свойства аналогичных соединений с общим строением.



где R = H, Br, Cl
R' = H или CH₃-
n = 1, 2, 3

О бретилиеподобной активности судили по способности препаратов блокировать опустошающее влияние гуанетидина на запасы норадреналина сердца. Выяснено, что удлинение алкиленовой цепи, соединяющей азот с бензольным кольцом, приводит к понижению активности, в то время как введение галогенов в ортоположение или замещение R' метильной группой наоборот—способствует повышению активности [40].

б) Значение атома брома, стоящего в ортоположении бензольного кольца. Изменение структуры бретилия путем замены атома брома другими галогенами (Cl, F, I), метильной, метоксильной и нитрогруппами приводит к понижению симпатолитической активности [33, 35].

Препарат, содержащий незамещенное бензольное кольцо (бромэтилат бензилдиметиламина), по симпатолитическим и гипотензивным свойствам значительно уступает бретилию [34, 35]. Более того, по сравнению

* Со времени представления настоящей работы появились сообщения, характеризующие фармакологические особенности препарата BW 467C60 [65—67]. Этот препарат под названием бетанидин был предложен для лечения гипертонической болезни. Согласно предварительным данным бетанидин по гипотензивному действию напоминает гуанетидин и выгодно отличается от него тем, что не вызывает диарею [68—69].



с бретилием, этот препарат является токсичным [41], обладает парасимпатомиметической и ганглиолитической активностью [32, 33].

Большое значение имеет не только наличие, но и местоположение брома в бензольном кольце. Так, при введении брома в метаположение бензольного кольца наступает понижение симпатолитической активности. Вместе с тем нежелательные симпатомиметические и курареподобные свойства бретилия у этого соединения становятся более выраженными. По блокирующему действию на симпатические нервы параброманалог (бромэтилат парабромбензилдиметиламина) также уступает бретилию, однако по симпатомиметической активности не отличается от него [35, 42].

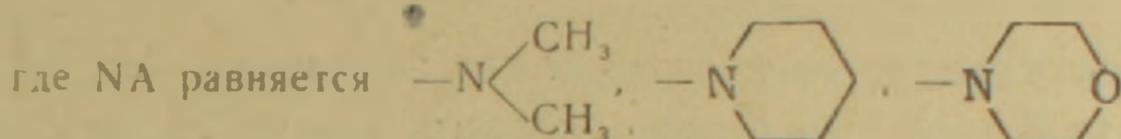
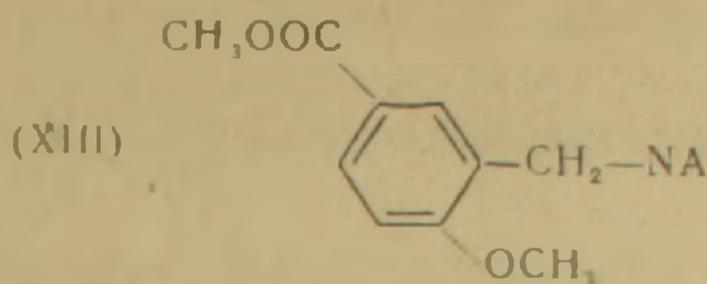
в) Значение ортобромбензольной системы в проявлении симпатолитической активности бретилия. Для выяснения этого вопроса нами было изучено симпатолитическое действие ряда препаратов, которые отличаются от бретилия тем, что вместо ортобромбензольной системы содержат замещенные фурановую, бензофурановую и индольную циклические системы [43]. Синтез этих препаратов был осуществлен ранее в химических лабораториях ИТОХ [44—46].

Выяснено, что отдельные соединения этого ряда обладают значительной симпатолитической активностью. Например, йодэтилат 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина вызывает 50% уменьшение сокращения мигательной перепонки кошки при раздражении постганглионарного симпатического нерва в дозе 1,4 мг/кг. Бретилий оказывает аналогичный эффект при дозе 1,2 мг/кг.

На основании этих наблюдений мы пришли к выводу, что в поисках новых симпатолитиков в ряду четвертичных аммониевых соединений не следует ограничиваться только теми соединениями, которые содержат бензольное кольцо. К сожалению, возможность использования различных циклических систем для создания бретилиеподобных соединений другими исследователями фактически не была изучена. Лишь недавно появилось сообщение Short и Biermacher об исследовании двух аналогов бретилия, содержащих вместо ортобромбензольного кольца фурановый и 8-бромнафталиновый циклы. Оба соединения оказались неактивными [35].

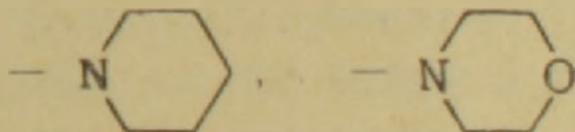
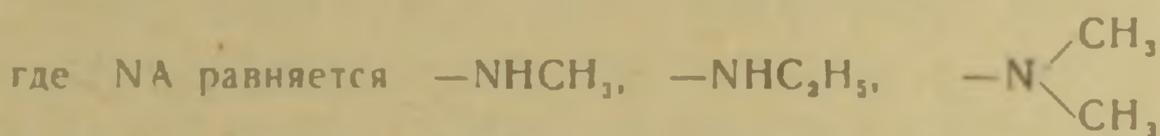
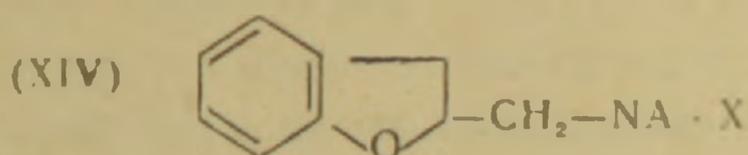
В отделе фармакологии ИТОХ нами были изучены также симпатолитические свойства ряда соединений, имеющих некоторое сходство с бретилием. О симпатолитической активности судили по расслаблению мигательной перепонки интактной кошки (препараты вводились внутримышечно в дозе 15 мг/кг) или по уменьшению реакции мигательной перепонки наркотизированной кошки (препараты вводились внутривенно в дозах 10—15 мг/кг) на раздражение постганглионарного ствола симпатического нерва.

Первая группа препаратов состояла из хлоргидратов, йодметилатов и йодэтилатов 2-метокси-5-карбметоксибензиламинов с общей структурой



Препараты синтезированы А. А. Арояном [47]. Установлено, что симпатолитическим свойством обладает только йодэтилат 2-метокси-5-карбметокси бензилдиметиламина. В дозе 5 мг/кг он вызывает 50% уменьшение реакции мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва, не уменьшая ее реакцию на адреналин. Симпатолитическое действие препарата нестойкое, через 1,5 ч. оно полностью проходит. «Укрупнение» молекулы этого препарата путем замены метоксирадикала, стоящего в положении 2 бензольного кольца, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, амилокси и изоамилокси радикалами привело к соединениям, которые лишены симпатолитической активности.

Препараты второй группы были производными 2,3-дигидробензофурфуриламинов с общим строением

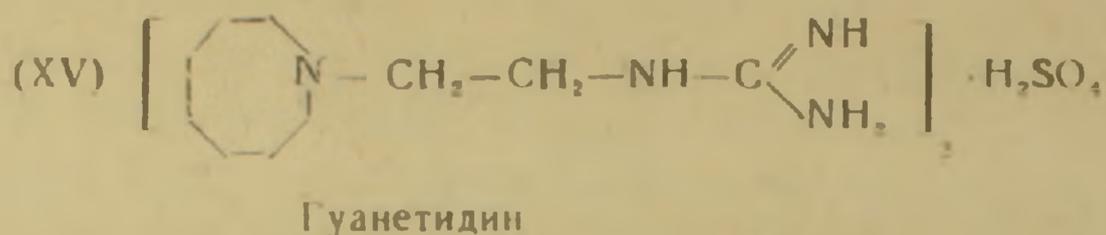


Препараты синтезированы в ИТОХ А. Л. Мнджояном и М. А. Калдрикан [46¹].

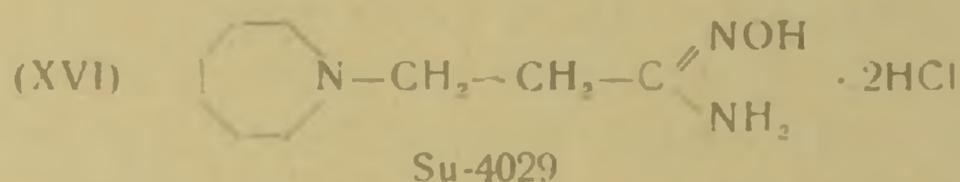
Выяснено, что эти соединения практически лишены характерного для бретилия расслабляющего действия на мигательную перепонку интактной кошки. Исключение составляли йодметилат и йодэтилат 2,3-дигидробензофурфурилдиметиламина. В дозе 15 мк/кг (внутримышечно) эти соединения вызывали умеренное расслабление мигательной перепонки, которое через 3—6 ч. полностью проходило.

Гуанетидин

Гуанетидин (исмелин, Su-5864, октатенсин [48¹]) представляет собой сульфат [2-(октагидро-1-азоцинил) этил] гуанидина. Первое сообщение Maxwell, Mull и Plummer о выраженных гипотензивных свойствах гуанетидина появилось в 1959 г. [49].



Создание гуанетидина сотрудниками фирмы ЦИБА не является случайностью. Ранее ими было показано, что дихлоргидрат оксима гексагидро-1-азепинопропиониламида (Su-4029) обладает необычной гипотензивной активностью: однократное внутривенное введение препарата в дозе 30 мг/кг собакам с экспериментальной гипертензией приводит к выраженному понижению кровяного давления, которое держится в течение 2—6 недель [50—52].



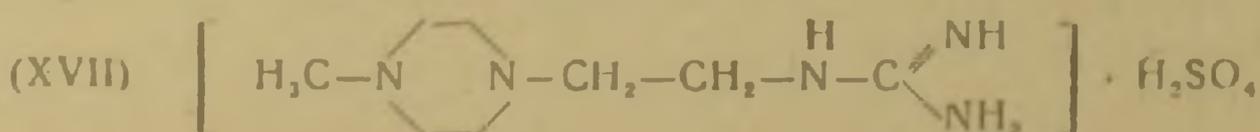
Как видно из химических формул (XV и XVI), гуанетидин отличается от Su-4029 тем, что вместо семичленного кольца содержит восьмичленное кольцо и вместо амидоксимной группы—гуанидильную. Такое изменение структуры придавало соединению четкие симпатолитические свойства [53]. Исследование многочисленных производных гуанетидина выявило определенную связь структуры с действием.

а) **Изменение строения циклического фрагмента молекулы гуанетидина.** Установлено, что производные гуанетидина, содержащие вместо октагидро-1-азоцинового кольца пирролидиновое и пиперидиновое кольца, оказывают умеренное гипотензивное действие. Гипотензивная активность повышается у препарата с гексагидроазепиновым циклом. Представитель этого гомологического ряда с восьмичленным циклом—гуанетидин—обладает максимальной активностью. Дальнейшее увеличение размера кольца сопровождается понижением активности [54]. Интересно отметить, что эти сдвиги аналогичны тем, которые наблюдаются у производных амидоксима с той лишь разницей, что максимальную активность в том ряду проявляет соединение Su-4029, содержащее семичленный цикл [55].

Многие производные гуанетидина, содержащие вместо октагидро-1-азоцинового кольца другие циклические системы, напр. тиазепиновую, морфолиновую, фенотиазиновую и др. (за исключением препарата с пиперидиновой системой), не были активными. Неактивными оказались также диэтил- дипропил- и дибутиламиноэтилгуанидины.

Продолжая поиски симпатолитиков в ряду гуанидина, Mull и соотр. недавно синтезировали большое число соединений, содержащих пиперазиновый цикл и высшие гомологи пиперазина [56].

Установлено, что сульфат [2-(4-метил)-1-пиперазинил] этилгуанидина обладает значительной симпатолитической активностью.



В эксперименте он вызывает снятие сильных суживающих рефлексов на сосуды задней конечности, проявляет умеренное гипотензивное и слабое симпатомиметическое свойства. Препарат представляет интерес при регионарных сосудистых нарушениях.

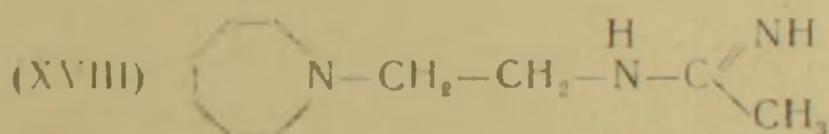
Изменение структуры препарата XVII путем замены метильной группы, стоящей в положении 4 алкильными, фенильным, бензильным и др. радикалами, приводит к менее активным соединениям.

б) Изменение строения алкиленовой цепи, соединяющей циклическую систему с гуанидильным фрагментом. Выяснено, что у производных октагидро-1-азоцина оптимальная активность падает на соединение с цепочкой из двух углеродных атомов. Удлинение алкиленовой цепочки до пропиленовой и бутиленовой приводило к соединениям с низкой активностью и с более подчеркнутыми нежелательными фармакологическими свойствами [54]. Этиленовая цепочка обеспечивала оптимальную активность также в ряду производных пиперазина [56]. У производных амидоксимов, более активным оказался препарат с пропиленовой цепочкой [55].

в) Изменение строения гуанидильного фрагмента. Изменение строения гуанетидина путем замены гуанидильного фрагмента аминогруппой, 2-имидаволил аминогруппой и изотиуронильной группой приводит к неактивным соединениям [54].

Недавно Bouga, Copp и Green сообщили о синтезе и фармакологическом исследовании большого числа соединений, которые, в отличие от производных гуанетидина, вместо гуанидильного фрагмента содержат амидиновую группу [57].

Некоторые из этих соединений проявляли выраженную симпатолитическую активность. Например, N-[2-(гексагидро-1-азепинил)этил]ацетамидин (XVIII) по силе и по особенностям симпатолитического действия напоминает гуанетидин.



Модификация структуры этого препарата путем замены этиленовой цепочки пропиленовой или разрыва гексагидроазепинового кольца приводит к относительно малоактивным препаратам. Малоактивными оказались также производные XVIII, содержащие остатки формамида и пропионамида.

Обсуждение

Таковы основные данные о симпатолитической активности производных ксилохолина, бретилия и гуанетидина и таково состояние поисковых новых симпатолитических соединений.

Позволяет ли наше сегодняшнее знание этой области выдвинуть определенные идеи относительно целенаправленного синтеза новых симпатолитических соединений? Нам кажется, что не позволяет. Слишком мало фактического материала, слишком противоречивы и неожиданны имеющиеся результаты.

Несмотря на это, мы осмеливаемся высказать несколько предположений относительно связи химического строения с симпатолитическим действием.

Обсуждаемые родоначальники симпатолитических соединений—ксилохолин, бретилий и гуанетидин относятся к различным классам химических веществ. Это не означает, что они не имеют между собой ничего общего.

Все они являются солями высокоосновных веществ, т. е. соединениями, которые при физиологическом рН могут находиться, почти исключительно, в своей катионной форме [20]. Возможно, что такое сходство не является случайным совпадением несущественных свойств рассматриваемых соединений. На самом деле, уменьшение основности ксилохолина и бретилия путем перевода аммониевого (четвертичного) азота в третичный приводит к потере активности.

Если же четвертичная аммониевая головка этих соединений заменяется гуанидильной и диметилгуанидильной группами, обеспечивающими достаточную основность всей молекулы, наблюдается даже повышение активности. В другом ряду соединений повышение основности путем введения гуанидильной группы вместо амидоксимной придало им четкие симпатолитические свойства [53]. В последние месяцы в литературе появились данные о четких симпатолитических свойствах представителей различных химических классов—производных тропина [58], пиперазина [59] и др. Любопытно отметить, что единственное сходство между ними заключается в том, что все они содержат четвертичную аммониевую головку.

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно предположить, что первое требование, предъявляемое к симпатолитическим соединениям, заключается в том, что они должны быть солями высокоосновных веществ.

Однако, как следует из приведенного литературного материала, симпатолитическое действие производных ксилохолина и бретилия резко меняется также в зависимости от радикалов, составляющих четвертичную аммониевую головку.

У бретилия четвертичная аммониевая головка образуется двумя метильными и одной этильной группами, у ксилохолина—тремя метильными группами. Замена метильных групп у обоих препаратов этильными приводит к потере симпатолитической активности. Неактивными оказались также аналоги бретилия, содержащие вместо метильных групп, стоящих у азота, более длинные алкильные группы [35].

Создается впечатление, что для проявления симпатолитической активности четвертичная аммониевая головка соединений должна иметь по крайней мере две метильные группы. На самом деле, если катионную головку бретилия «утяжелить» не за счет двух метильных групп, а за счет этильной группы, тогда полученный препарат продолжает оказывать выраженную симпатолитическую активность [35].

Эти наблюдения напоминают закономерности, установленные для

препаратов другого типа фармакологического действия, для холинолитиков. Известно, что в ряду холинолитических соединений, содержащих одну или две аммониевые головки, активнее бывают те представители, по крайней мере одна аммониевая головка которых содержит три метильных или одну этильную и две метильных группы. Так, у четвертичных производных аминоэтилового эфира бензиловой кислоты и дибугилкарбаминовой кислоты максимальная атропиноподобная активность достигается у лахезина и у дибутолина, т. е. при наличии у азота двух метильных и одной этильной группы [60—63]. В ряду полиметиленбисчетвертичных аммониевых соединений гексоний оказывал выраженное блокирующее влияние на холинорецепторы ганглиев и родственных им образований. Замена одного метильного радикала у азотов гексония этильным также приводит к повышению ганглиоблокирующей активности [64]. Интересно отметить, что у производных гексония, подобно производным бретилия, активными оказались также те, четвертичная аммониевая группа которых образуется пирролидиновым циклом.

Совпадение требований, предъявляемых к структуре симпатолитических и холинолитических соединений, содержащих четвертичную аммониевую группу, согласуется с предположением Вигн о механизме действия бретилия [4]. По этому предположению, симпатолитическое действие бретилия обуславливается блокадой промежуточного ацетилхолинового звена, через которое осуществляется передача импульсов по постганглионарным симпатическим нервным волокнам. Если вышеприведенные соображения соответствуют действительности, тогда вырисовывается второе требование, предъявляемое к симпатолитикам ряда четвертичных аммониевых соединений: аммониевая головка этих соединений должна содержать по крайней мере два метильных радикала. Возможно, что влияние различных радикалов, связанных с атомом азота, в значительной степени сводится к изменению основности препарата, поскольку последняя зависит как от индуктивного эффекта, так и от размеров этих радикалов.

Следует отметить, что высокая основность молекулы и «облегченная» структура катионной головки, будучи необходимыми моментами, все же недостаточны для обеспечения симпатолитических свойств. Литературные и собственные данные показывают, что большое значение имеет структура как циклической системы, так и алкиленовой цепи, соединяющей циклическую систему с четвертичной аммониевой или с гуанидильной группами.

Здесь уже не удастся обнаружить какие-нибудь структурные сходства между рассматриваемыми препаратами.

На самом деле, почему в ряду холиновых эфиров замещенных фенолов наиболее удачным оказался препарат, содержащий остаток 2,6-ксиленола, у бензилчетвертичных аммониевых соединений—содержащий атом брома в ортоположении бензольного кольца, а у производных гуанидина—препарат с октагидро-1-азоциновым кольцом? Если в случае холинолитических соединений мы стараемся выяснить эти вопро-

сы путем рассуждений о взаимодействии отдельных активных групп изучаемой структуры с аналогичными пунктами холинорецептора, то в случае «истинных» симпатолитиков мы оказываемся в беспомощном положении. Фактически мы точно знаем только анатомическую область, где разыгрывается действие этих препаратов—это окончания постганглионарных симпатических нервов.

А как и на что действуют «истинные» симпатолитики?

Быть может, каждый из этих трех препаратов действует на определенное звено единого процесса и препараты включены в одну группу, поскольку конечным результатом их действия является блокада передачи импульсов по постганглионарным симпатическим нервам.

Вот проблема, решение которой, как нам кажется, значительно облегчит поиски новых симпатолитических соединений.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 15.II 1963 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ՍԻՄՊԱՏՈԼԻՏԻԿ ՆՈՐ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՊՐՊՏՈՒՄՆԵՐ
ՔՍԻԼՈՆՈԼԻՆԻ, ԲՐԵՏԻԼԻՈՒՄԻ ԵՎ ԳՈՒԱՆԵՏԻԳԻՆԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա հաղորդումը ամփոփում է քսիլոխոլինի, բրետիլիումի և գուանետիդինի ածանցյալների շարքում նոր սիմպատոլիտիկ միացությունների հայտնաբերման և քիմիական կառուցվածքի ու սիմպատոլիտիկ ազդեցության կապի ուսումնասիրման ուղղությամբ տարվող հիմնական ուղիատանքները:

Մինչ այժմ ստացված արդյունքները դեռևս անբավարար են սիմպատոլիտիկ ազդեցությունն ապահովող քիմիական կառուցվածքի մասին որոշակի պատկերացում ունենալու համար: Չնայած դրան, դրականության տվյալների համեմատական ուսումնասիրությունը մեզ հիմք է տալիս ենթադրելու, որ սիմպատոլիտիկ հատկությունների դրսևորման գործում միացությունների հիմնայնությունն ունի կարևոր նշանակություն:

Հետաքրքրական է այն փաստը, որ շորրորդային ազոտ պարունակող սիմպատոլիտիկ և խոլինոլիտիկ միացությունների շարքում առավել ակտիվություն են ցուցաբերում նրանք, որոնք ազոտի մոտ ունեն առնվազն երկու մեթիլ խումբ: Սա համընկնում է Բերնի՝ վերջերս առաջ քաշած այն ենթադրությանը, ըստ որի ետհանգուցային սիմպատիկ ներվաթելերով ընթացող գրգիռների հաղորդման շղթայում գոյություն ունի աջատիլխոլինային օղակ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Boura A. L. A., Green A. F. Brit. J. Pharmacol. 14, 536—548, 1959.
2. Boura A. L. A., Copp F. C., Duncombe W. G., Green A. F., McCoubrey A. Brit. J. Pharmacol. 15, 265—270, 1960.

3. Maxwell R. A., Plummer A. J., Schneider F., Povalski H., Daniel A. E. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 128, 22—29, 1960.
4. Burn J. H. *Brit. Med. J.* 5240, 1623—1627, 1961.
5. Канеко Y., McCubbin J. M., Page I. H. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 135, 21—24, 1962.
6. Exley K. A. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 297—305, 1957.
7. Gokhale S. D., Gulati O. D. *Brit. J. Pharmacol.* 16, 327—334, 1961.
8. McLean R. A., Geus R. J., Mohrbacher R. J., Mattis P. A., Ulliot G. E. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 129, 11—16, 1960.
9. Taverner D. Неопубликованные данные, 1956. Цит. по Bain W. A., Fielden R. *Lancet*, ii, 472—473, 1957.
10. Dollery C. T., Emslie-Smith D., McMichael J. *Lancet*, i, 296—302, 1960.
11. Hodge J. V., Smirk F. H. *Am. Heart J.* 60, 539—544, 1960.
12. Somers K. *Brit. Med. J.* 5282, 911—916, 1962.
13. Авакян В. М. *Изв. АН АрмССР (биол. науки)*, 16, 2, 25—34, 1963.
14. Bain W. A. *Ciba foundation Symposium on Adrenergic mechanisms* 131—147, 1960.
15. Hey P., Willey G. L. *J. Physiol.* 122, 75P, 1953.
16. Hey P., Willey G. L. *Brit. J. Pharmacol.* 9, 471—475, 1954.
17. Exley K. A. *J. Physiol.* 133, 70P, 1956.
18. Exley K. A. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 297—305, 1957.
19. Exley K. A. *Ciba foundation Symposium on Adrenergic mechanisms* 158—161, 1960.
20. Boura A. L. A., Copp F. C., Green A. F., Hodson H. F., Ruffell G. K., Sim M. F., Walton E., Grivsky E. M. *Nature*, 191, 1312—1313, 1961.
21. Geus R. J., McLean R. A., Pasternack J., Mattis P. A., Ulliot G. E. *Fed. Proc.* 18, 1, 1554, 1959.
22. McLean R. A., Geus R. J., Pasternack J., Mattis P. A., Ulliot G. E. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 129, 17—23, 1960.
23. Beck L., Sakum A. *The Pharmacologist*, 1, 59, 1959. Цит. по Domingo M. A. *Amer. J. Med. Sci.* 241, 650—661, 1961.
24. Andrews W. H. H., Hecker R., Maegraith B. G. *Ann. Trop. Med.* 52, 500, 1958. Цит. по Domingo M. A.
25. McCarty L. P., Shideman F. E. *Angiology*, 11, 58, 1960. Цит. по Domingo M. A.
26. Rosenfeld J. B., Straughn J., Moyer J. H. *Clin. Pharmacol. Therap.* 1, 39, 1960. Цит. по Domingo M. A.
27. Lum B. K., Calvert D. N. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 138, 74—77, 1962.
28. Krishna N., Fajardo R. V., Leopold I. H. *Arch. Ophthalm.* 67, 600, 1962.
29. Boura A. L. A., Coker C. G., Copp F. C., Duncombe W. G., Elphick A. R., Green A. F., McCoubrey A. *Nature*, 185, 925—926, 1960.
30. Boura A. L. A., Duncombe W. G., McCoubrey A. *Brit. J. Pharmacol.* 17, 92—100, 1961.
31. Laurence D. R., Moulton R., Rosenheim M. L. Неопубликованные данные. Цит. по Boura и сопр. *Nature*, 185, 925—926, 1960.
32. Симон И. Б. и Введенский В. П. *Мед. промышленность СССР* 7, 10—14, 1961.
33. Boura A. L. A., Copp F. C., Green A. F. *Nature*, 184, 70—71, 1959.
34. Халимова К. М. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции. Свердловск, 285—286, 1961.
35. Short J. H., Biermacher U. *J. Pharmaceutical Sci.* 51, 881—884, 1962.
36. Levine R. M., Blair M. R., Clark B. B. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 114, 78—86, 1955.
37. Hogben C. A. M., Tocco D. J., Brodie B. B., Schanker L. S. Там же, 125, 275—282, 1959.

38. Boura A. L. A., McCoubrey A. J. *Pharm. Pharmacol.* 14, 647—657, 1962.
39. Copp F. C., Jones T. S. G., McCoubrey A. Там же 14, 641—646, 1962.
40. Costa E., Kuntzman R., Gessa G. L., Brodie B. B. *Life Sci.* 1, 75—80, 1962.
41. Розовская Е. С., Симон И. Б. Материалы IX Всесоюзной фармакологической конференции, Свердловск. 217—219, 1961.
42. Colville K. I., Wnuck A. L., Jacobson M. M., Fanelli R. V., Ellis C. H. *Fed. Proc.* 20, 1, 313, 1961.
43. Авакян В. М. Известия АН АрмССР, Биолог. науки, 15, 10, 19—26, 1962.
44. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Дохикян А. А. Известия АН АрмССР, (хим. науки), 14, 4, 369—375, 1961.
45. Мнджоян А. Л., Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР, (хим. науки), 13, 1, 55—51, 1960.
46. Мнджоян А. Л., Калдрикян М. А. Известия АН АрмССР, (хим. науки), 13, 5, 365—371, 1960.
47. Ароян А. А. Известия АН АрмССР, (хим. науки), 15, 2, 157—167, 1962.
48. Фельдман И. Х., Лернер О. М. *Мед. промышленность СССР*, 1, 16—18, 1962.
49. Maxwell R. A., Mull R. P., Plummer A. J. *Experientia*, 15, 267, 1959.
50. Mull R. P., Maxwell R. A., Plummer A. J. *Nature*, 180, 1200—1201, 1957.
51. Maxwell R. A., Ross S. D., Plummer A. J. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 123, 128—139, 1958.
52. Maxwell R. A., Plummer A. J., Daniel A. I., Schneider F., Povalski H. Там же 124, 127—134, 1958.
53. Maxwell R. A., Plummer A. J., Schneider F., Povalski H., Daniel A. I. Там же 128, 22—29, 1960.
54. Mull R. P., Egbert M. E., Dapero M. R. *J. Org. Chemistry*, 25, 1953—1956, 1960.
55. Mull R. P., Schmidt P., Dapero M. R., Higgins J., Weisbach M. J. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 3769—3772, 1958.
56. Mull R. P., Mizzoni R. H., Dapero M. R., Egbert M. E. *J. Med. Pharm. Chemistry*, 5, 944—949, 1962.
57. Boura A. L. A., Copp F. C., Green A. F. *Nature*, 195, 1213—1214, 1962.
58. Dóda M., György L., Nádor K. Там же 195, 1108—1109, 1962.
59. Wilson A. B. *J. Pharm. Pharmacology*, 14, 700, 1962.
60. Ing H. R., Dowes G. S., Wajda I. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 85, 85, 1945.
61. Ing H. R. *Brit. Med. Bull.*, 4, 2, 91—95, 1946.
62. Swan K. C., White N. G. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 53, 164, 1943.
63. Swan K. C., White N. G. *Amer. J. Ophthalmology*, 27, 933—941, 1944.
64. Wien R., Mason D. F., Edge N. D., Langston G. T. *Brit. J. Pharmacol.* 7, 534—541, 1952.
65. Boura A. L. A., Duncombe M. G., McCoubrey A., Robson R. D. *J. Pharm. Pharmacol.* 14, 722—726, 1962.
66. Boura A. L. A., Green A. F. *Brit. J. Pharmacol.* 20, 36—55, 1963.
67. Dvornik D., Kraml M., Dubuc J., Tom Hellen, Zsoter T. *Biochemical Pharmacology* 12, 229—240, 1963.
68. Montuschi E., Pickens P. T. *Lancet*, ii, 897—901, 1962.
69. Johnston A. W., Prichard B. N. C., Rosenheim A. L. *Lancet*, ii, 996, 1962.