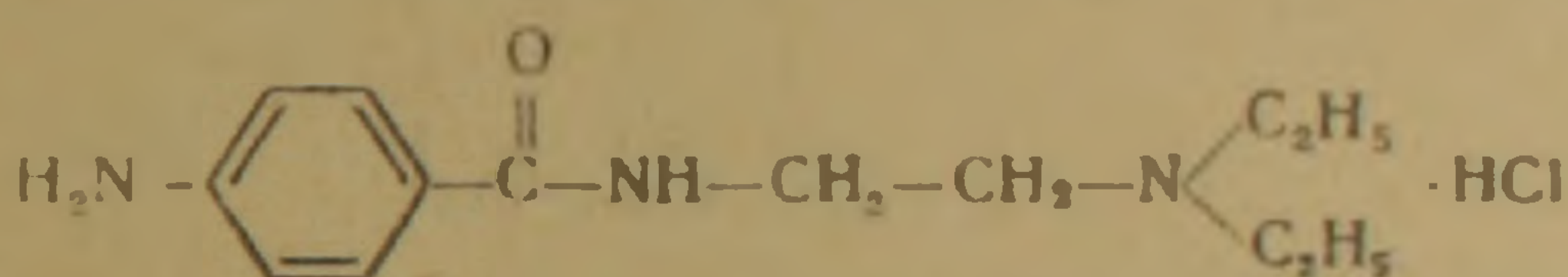


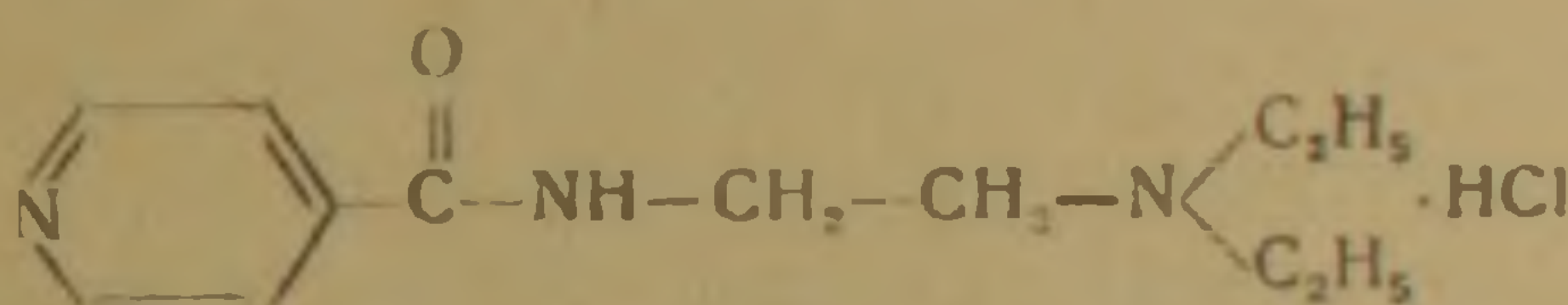
А. Л. МНДЖОЯН, В. М. АВАКЯН, Л. А. МАНУКЯН

СВЯЗЬ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ
И ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
В РЯДУ ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛАМИДОВ,
МОРФОЛИЛ И ПИПЕРИДИЛПРОПИЛАМИДОВ
ПАРААЛКИЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Согласно литературным данным диалкиламиноалкиламиды пара-аминобензойной и изоникотиновой кислот обладают значительной противоаритмической активностью [1—3]. Так, хлоргидрат диэтиламиноэтиламида парааминобензойной кислоты и хлоргидрат N—β-диэтиламиноэтиламида изоникотиновой кислоты под названиями новокаинамид и амбонестил (дизамид) применяются в медицинской практике при различных расстройствах сердечного ритма [4—9].



новокаинамид



амбонестил (дизамид)

В поисках более активных и избирательно действующих противоаритмических препаратов в институте тонкой органической химии АН АрмССР А. Л. Мнджояном, Р. Ш. Аршакян, Т. Р. Овсепян и А. А. Арояном был осуществлен синтез 20 производных новокаинамида.

В настоящем сообщении приводятся данные, характеризующие противоаритмическую активность и токсичность этих соединений.

В настоящем сообщении приводятся данные, характеризующие противоаритмическую активность и токсичность этих соединений.

Методы исследования

Противоаритмическое действие препаратов исследовалось на модели предсердной аритмии у наркотизированной гексеналом (100 мг/кг внутривенно) кошки [11]. Для этой цели в условиях искусственного дыхания вскрывалась грудная клетка животного. Двумя крючкообразными электродами прокалывалась передняя стенка правого ушка сердца. Раздражение ушка производилось прямоугольными электрическими импульсами (100 герц, 0,1 мс). О нарушении ритма сердца судили по резко выраженным колебаниям кровяного давления.

Перед началом опыта определялся «порог аритмии», т. е. минимальное напряжение импульсного тока в вольтах, необходимое для нарушения нормального ритма сердца.

После этого длительным включением импульсного тока, превосходящим пороговый на 2—3 вольта, получали аритмию. В контрольных опытах эта аритмия оставалась выраженной в течение всего времени наблюдения (30 мин. и больше) и быстро проходила после выключения тока. Испытуемые препараты вводились внутривенно на фоне непрерывного раздражения. Если препарат обладал противоаритмическим свойством, то несмотря на продолжение раздражения ушка отмечалось снятие резко выраженных колебаний кровяного давления. Действие каждого препарата проверялось на 3—4 кошках. Методом интерполирования высчитывалась доза, необходимая для снятия аритмии в течение 10 мин.

В конце каждого опыта, спустя 10 мин. после выключения раздражения в условиях искусственного дыхания определялась доза препарата вызывающая гибель животных. Для этой цели препараты вводились в бедренную вену по 5 и 10 мг/кг через одну минуту до наступления остановки работы сердца.

Все опыты были поставлены на 68 кошках.

Результаты

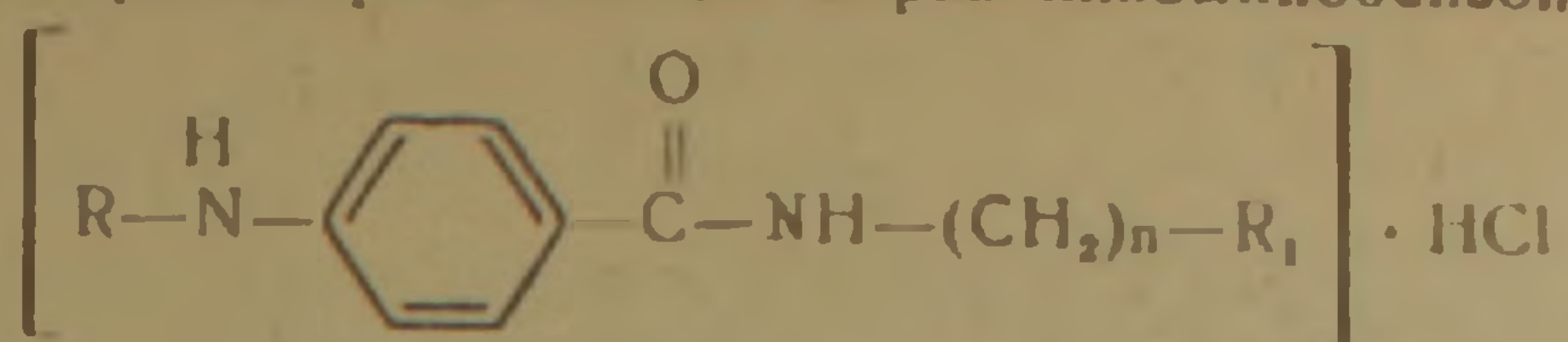
Изучение противоаритмической активности препаратов

Полученные результаты приведены в таблице. Как видно из таблицы, изменение структуры как в аминокамидной, так и в кислотной части молекулы приводит к значительным сдвигам противоаритмической активности.

Значение строения кислотной части молекулы препаратов в проявлении противоаритмической активности. Выяснено, что в ряду хлоргидратов диметиламиноэтилового амида параалкиламинобензойной кислоты при замене этильного радикала пропильным и изопропильным наступает уменьшение противоаритмической активности. Дальнейшее утяжеление кислотной части молекулы введением бутильного, и в особенности, изоамильного радикалов, наоборот, приводит к более активным соединениям. Так, например, хлоргидраты диметиламиноэтиловых амидов парапропиламинобензойной и параизопропиламинобензойной кислот вызывают 10-минутное снятие аритмических сокращений сердца в дозах 45—50 мг/кг. Аналоги этих соединений, содержащие вместо пропильного бутильные и изоамильные радикалы, оказывают такое же противоаритмическое действие уже в дозах 10—12 мг/кг. «Укрупнение» кислотной части молекулы в ряду диэтиламиноэтиламидов, морфолилпропиламидов и пиперидилпропиламидов, за редкими исключениями, также приводят к повышению противоаритмической активности, которая доходит до максимума у соответствующих изоамильных производных (рис. 1).

В изученном ряду препаратов самыми активными оказались хлоргидрат диэтиламиноэтилового амида параизоамиламинобензойной кис-

Противоаритмическое действие и токсичность хлоридов диалкиламиноэтиламидов морфолил и пиперидилпропиламидов параалкиламинобензойной кислоты



№ препарата	R	R ₁	n	Доза препарата, снимающая аритмию в течение 10 мин. в мг/кг	Доза препарата, вызывающая гибель кошек при в/в введении в мг/кг
1	2	3	4	5	6
7881	C ₂ H ₅ —	—N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	2	35	< 300
7882	C ₂ H ₅ —	—N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	2	30	80
7884	C ₂ H ₅ —	—N $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	3	11	30
7883	C ₂ H ₅ —	—N $\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{array}$	3	< 300	—
7885	C ₃ H ₇ —	—N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	2	50	100
7886	C ₃ H ₇ —	—N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	2	8	30
7888	C ₃ H ₇ —	—N $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	3	12	30
7887	C ₃ H ₇ —	—N $\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{array}$	3	95	220
7889	iC ₃ H ₇ —	—N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	2	45	50
7890	iC ₃ H ₇ —	—N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	2	35	65
7892	iC ₃ H ₇ —	—N $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	3	20	35
7891	iC ₃ H ₇ —	—N $\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_8\text{O} \end{array}$	3	100	130
7893	C ₄ H ₉ —	—N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	2	12	50

Продолж. табл.

1	2	3	4	5	6
7894	C_4H_9-	$-N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$	2	10	25
7896	C_4H_9-	$-N$ (пиперидин)	3	8	15
7895	C_4H_9-	$-N$ (морфолин)	3	25	50
7897	iC_5H_{11}	$-N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	2	10	40
7898	iC_5H_{11}	$-N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$	2	3	10
7899	iC_5H_{11}	$-N$ (пиперидин)	3	2	10
7900	iC_5H_{11}	$-N$ (морфолин)	3	25	40
Ново- каи- мид	H—	$-N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$	2	22	200
амбонестил (дизамид)				125	3000

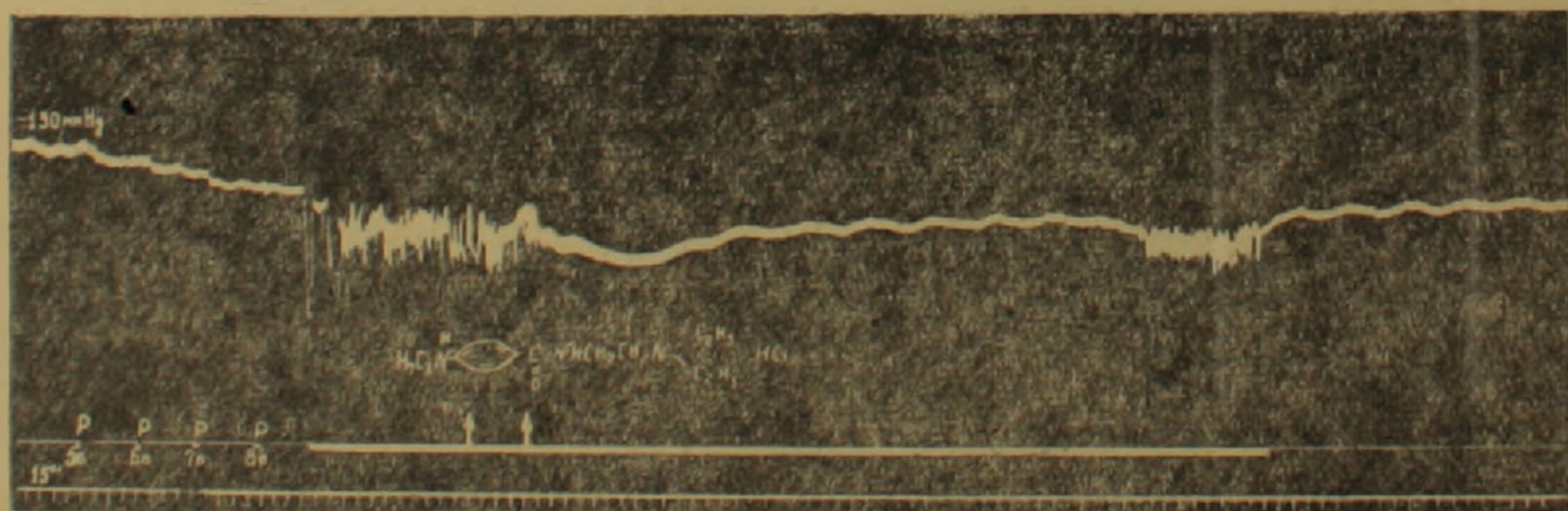


Рис. 1. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,3 кг). Противоаритмическое действие хлоргидрата диэтиламиноэтилового амида парапропиламинобензойной кислоты в дозе 10 мг/кг. Сверху вниз: запись кровяного давления, указания промежутка времени, в течение которого непрерывно раздражалось ушко сердца. отметки введения препарата по 5 мг/кг (↑) и отметки времени (15 сек.).

лоты и хлоргидрат пиперидилпропилового амида параизоамиламинобензойной кислоты (препараты 7898 и 7899). Они вызывают 10-минутное снятие аритмических сокращений сердца в дозах 3 и 2 мг/кг, соответственно (рис. 2). В этих же условиях опыта известные противоаритми

ческие соединения—новокаинамид и амбонестил проявляют аналогичное противоаритмическое действие лишь в дозах 22 и 125 мг/кг, соответственно.



Рис. 2. Опыт на наркотизированной кошке (вес 1,4 кг). Противоаритмическое действие хлоргидрата пиперидилпропилового амида паранзоамиламинобензойной кислоты в дозе 5 мг/кг. Сверху вниз: запись кровяного давления, указания промежутка времени, в течение которого непрерывно раздражалось ушко сердца, отметки введения препарата и отметки времени (15 сек.).

Значение строения аминокамидной части молекулы препаратов. Выяснено, что независимо от строения кислотной части молекулы производные диметиламиноэтиламида, за редкими исключениями, являются малоактивными. Замена двух метильных радикалов этильными во всех группах приводит к повышению противоаритмических свойств. Относительно активными были также производные пиперидилпропиламидов, в то время как соединения, содержащие вместо пиперидинового кольца морфолиновый, практически были лишены противоаритмических свойств. Так например, хлоргидрат морфолилпропилового амида параэтиламинобензойной кислоты не вызывает заметного противоаритмического действия даже после 20—30-кратного внутривенного введения по 5—10 мг/кг (рис. 3).

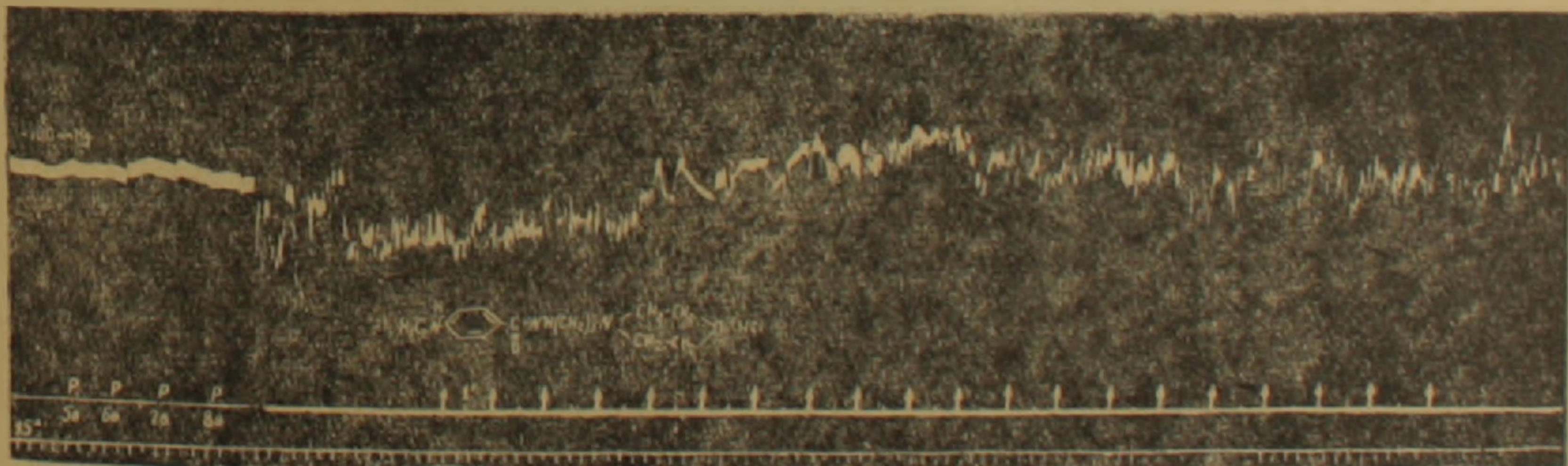


Рис. 3. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,2 кг). Противоаритмическое действие хлоргидрата морфолилпропилового амида параэтиламинобензойной кислоты. Сверху вниз: запись кровяного давления, указания промежутка времени, в течение которого непрерывно раздражалось ушко сердца, отметки введения препарата по 5 мг/кг (↑) и отметки времени (15 сек.).

Токсичность препаратов

В опытах на наркотизированных кошках определялась доза препарата, вызывающая гибель животных при внутривенном введении.

Токсичность каждого препарата проверялась на 2—3 кошках. Средние данные приведены в таблице.

Установлено, что изученные соединения по сравнению с новокаинамидом и амбонестилом являются токсичными. Очень токсичными оказались те соединения, которые обладали выраженной противоаритмической активностью. Так например, самые активные представители изученного ряда—хлоргидраты диэтиламиноэтилового амида и пиперидилпропилового амида параизоамилабензойной кислоты (препараты 7898 и 7899) вызывают гибель животных уже в дозе 10 мг/кг. Если оценить препараты с точки зрения широты их терапевтического действия, то выясняется, что исследованные соединения намного уступают новокаинамиду, и, в особенности, амбонестилу. Новокаинамид и амбонестил вызывают гибель кошек при дозах 200 и 3000 мг/кг, соответственно, т. е. в дозах, в 9 и в 24 раза превосходящих дозы, необходимые для 10-минутного снятия аритмии сердца.

В исследованном ряду соединений препараты вызывали гибель животных в основном уже после 2—4-кратного увеличения противоаритмических доз (рис. 4). Лишь 2 препарата, а именно, хлоргидрат диметил-

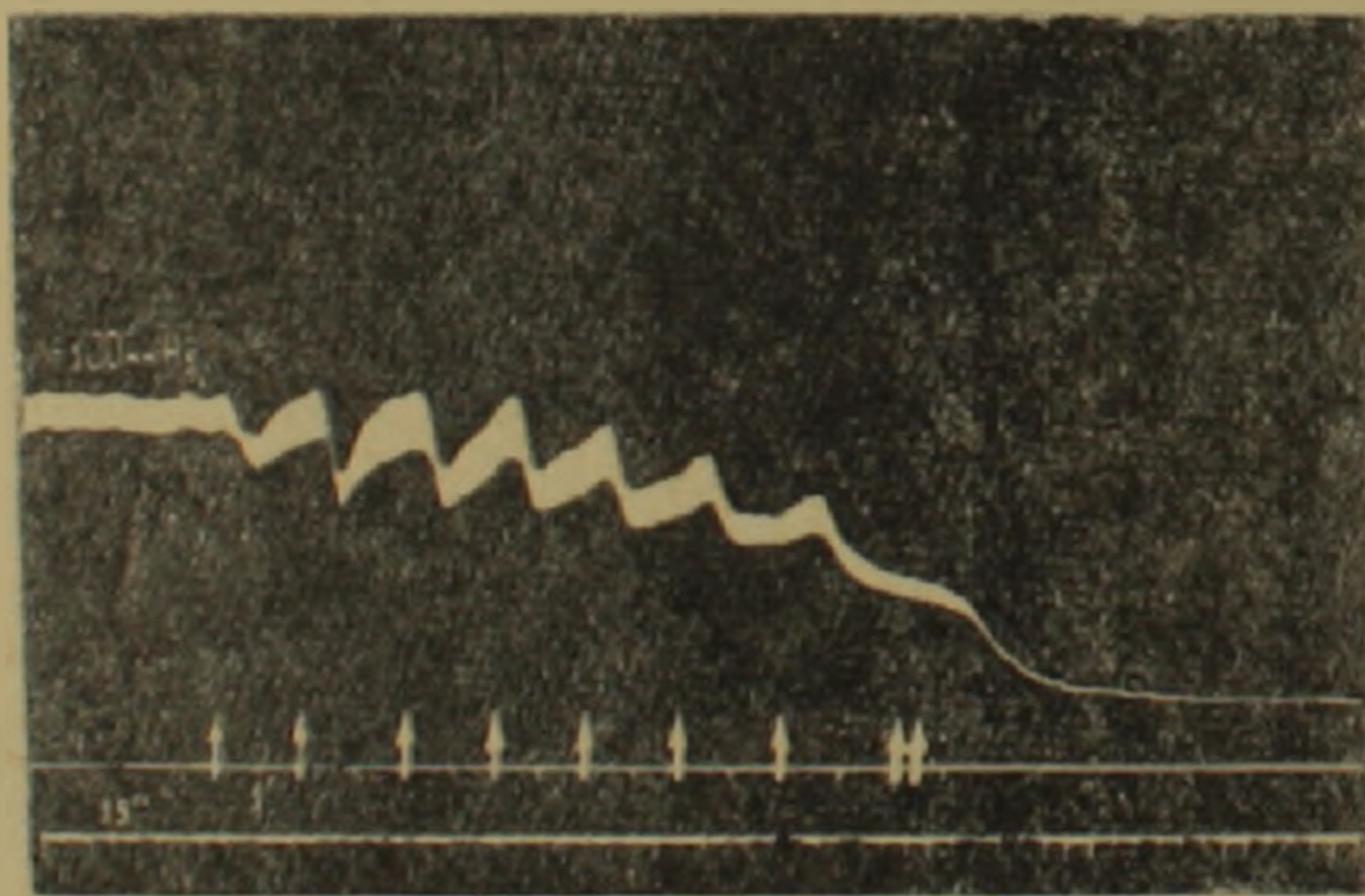


Рис. 4. Опыт на наркотизированной кошке (вес 2,4 кг). Определение токсичности хлоргидрата диметиламиноэтилового амида параизоамиламинобензойной кислоты. Сверху вниз: запись кровяного давления, отметки введения препарата в дозах 5 мг/кг (↑) и 10 мг/кг (↑↑) и отметки времени (15 сек.).

аминоэтилового амида параэтиламинобензойной кислоты и хлоргидрат пиперидилпропилового амида параизоамиламинобензойной кислоты оказались относительно малотоксичными: для гибели животных требовалось введение этих препаратов в дозах, в 5—10 раз превосходящих противоаритмическую.

В ы в о д ы

Изучение противоаритмической активности и токсичности 20 производных новокаинамида показало, что:

1) по ходу «утяжеления» кислотной части молекулы путем замены одного водорода аминогруппы этильным, пропильным, изопропильным, бутильным и изоамильным радикалами наблюдается повышение противоаритмической активности препаратов. Одновременно наступает и повышение токсичности;

2) при изменениях структуры аминокамидной части молекулы путем замены двух метильных радикалов, стоящих у азота, этильными или включением азота в пиперидиновый и морфолиновый циклы и удлинением цепи на одну метиленовую группу наступает значительное изменение противоаритмической активности соединений. При этом производные диметиламиноэтиламида и морфолилпропиламида по активности значительно уступали соответствующим производным диэтиламиноэтиламида и пиперидилпропиламида;

3) по широте терапевтического действия исследованные соединения значительно уступают новокаинамиду и амбонестилу (дизамиду).

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 24.XII 1962 г.

Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Լ. Ա. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ

ՊԱՐԱՄԵՆՈՐԵՆԶՈԱԹԹՎԻ ԴԻԱԿԻԼԱՄԵՆՈՒԹԻԼԱՄԻՆԵՐԻ, ՄՈՐՖՈԼԻԼ
ԵՎ ՊԻՊԵՐԻԴԻԼՊՐՈՊԻԼԱՄԻՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ԵՎ
ՀԱԿԱԱՌԻԹՄԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԿԱՊԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ներկա հաղորդումը ամփոփում է Հայկական ՍՍՌ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված 20 միացությունների՝ նույնականամիդի ածանցյալների, հակաառիթմիկ ազդեցության ուսումնասիրության արդյունքները: Փորձերը դրվել են կատուների վրա: Սրտի կծկումների ռիթմի խանգարում առաջացվել է սրտի աջ ականջիկի էլեկտրական գրգռման միջոցով:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ միացությունների մոլեկուլի «թթվային» հատվածի ծանրացմանը զուգընթաց ուժեղանում է նրանց հակաառիթմիկ ազդեցությունը: Միաժամանակ նկատվում է նաև տոքսիկականության բարձրացում: Հնդ որում, դիմեթիլամինոէթիլամիդի և մորֆոլիլպրոպիլամիդի ածանցյալները ավելի թույլ են դիէթիլամինոէթիլամիդի և պիպերիլամիդի համապատասխան ածանցյալներից: Հստ թերապևտիկ ազդեցության լայնության ուսումնասիրված միացություններն զգալիորեն դիջում են նույնականամիդին և ամբոնեստիլին (դիզամիդին):

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mark L. C., Kayden H. J. & others, J. Pharmacol, Exptl. Therap. 102, 5—15, 1951.
2. Angelakos E. T., Hegnauer A. H. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 127, 137—145, 1959.
3. Сырнева Ю. И. Журн. Фармакология и токсикология, 18, 27—29, 1955.
4. Berry K., Garlett E. L., Bellet S., Geftter W. I. Am. J. Med. 11, 431—441, 1951.
5. Di Palma J. R, Progr. Cardiovascular Diseases, 2, 343—359, 1960.
6. Clark B. B., Etsten B. New Engl. J. Med. 353, 217—223, 1955.
7. Sjoerdsma A., Maling H. & others, New Eng. J. Med. 355, 213—216, 1956.
8. Виноградов А. В. Терапевтический архив, 29, 20, 1957.
9. Авакян В. М., Манукян Л. А. Журн. exper. и клин. мед. АН Арм. ССР (в печати), 1963.
10. Мнджоян А. Л., Аршакян Р. Ш., Овсепян Т. Р. и Ароян А. А. Известия АН Арм. ССР, химические науки (в печати), 1963.
11. Авакян В. М. В кн. Ганглерон и опыт его клинического применения, Ереван, 96—109, 1959.