

Н. Е. АКОПЯН

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ АМИНОЭФИРОВ П-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ

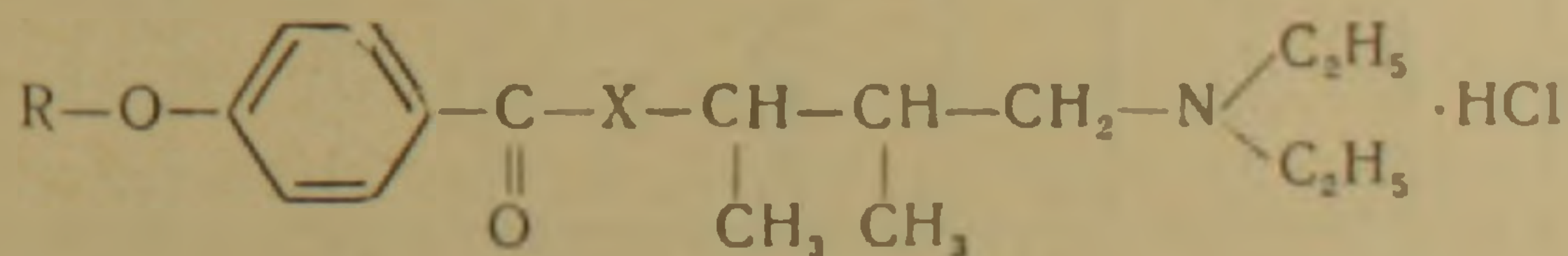
Проведенные ранее исследования показали, что аминоэфиры [1, 2] и аминотиоэфиры [3] п-алкоксибензойных кислот обладают выраженной биологической активностью [4, 5, 6], в частности холинолитическими, местноанестезирующими, антихолинэстеразными свойствами.

Отдельные представители ряда аминоэфиров п-алкоксибензойной кислоты после детального фармакологического [7, 8] и клинического исследования ганглерон, кватерон вошли в медицинскую практику как лечебные средства.

По имеющимся литературным данным введение серы в аминоэфиры взамен эфиробразующего кислорода приводит к изменению как активности, так и токсичности соединений. Так, тиокаин [9], тифен [10] активнее своих кислородосодержащих аналогов однако токсичнее их. С другой стороны, имеются данные относительно понижения активности и повышения токсичности в ряду гидантоинов при замене кислорода серой [11].

Для уяснения значения серы в сложноэфирной группе представлялось интересным сравнительное исследование группы аминоэфиров и аминотиоэфиров п-алкоксибензойных кислот.

В настоящей работе изучались соединения, имеющие следующее общее строение:



где R—радикал в кислотной части молекулы менялся от метила до ами-
ла, включая и изорадикалы, а X=O, S.

Влияние на кровообращение и дыхание изучалось на наркотизиро-
ванных кошках. Было показано, что при внутривенном введении в дозах
3—5 мг/кг препараты вызывают уменьшение амплитуды и урежение ча-
стоты дыхательных движений.

Все соединения в дозах 0,1—3 мг/кг вызывают более или менее
выраженное понижение кровяного давления.

Гипотензивное действие усиливалось с увеличением дозы препа-
ратов.

Определенная зависимость гипотензивного действия от изменения
эфиробразующего кислорода на серу не отмечалась.

Влияние на холинореактивные системы изучалось как на изолированных органах, так и в условиях опыта на целом животном.

О действии препаратов на периферические Н-холинорецепторы поперечно-полосатых мышц судили по их влиянию на ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки. В концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ препараты прямым холиномиметическим действием не обладали.

Все соединения проявляли выраженное никотинолитическое действие, т. е. уменьшали или предупреждали появление ацетилхолинового сокращения мышцы.

Для выяснения связи между химическим строением и холинолитическим действием проведены исследования по изменению никотинолитического действия в зависимости от изменения радикала в кислотной части молекулы (рис. 1).

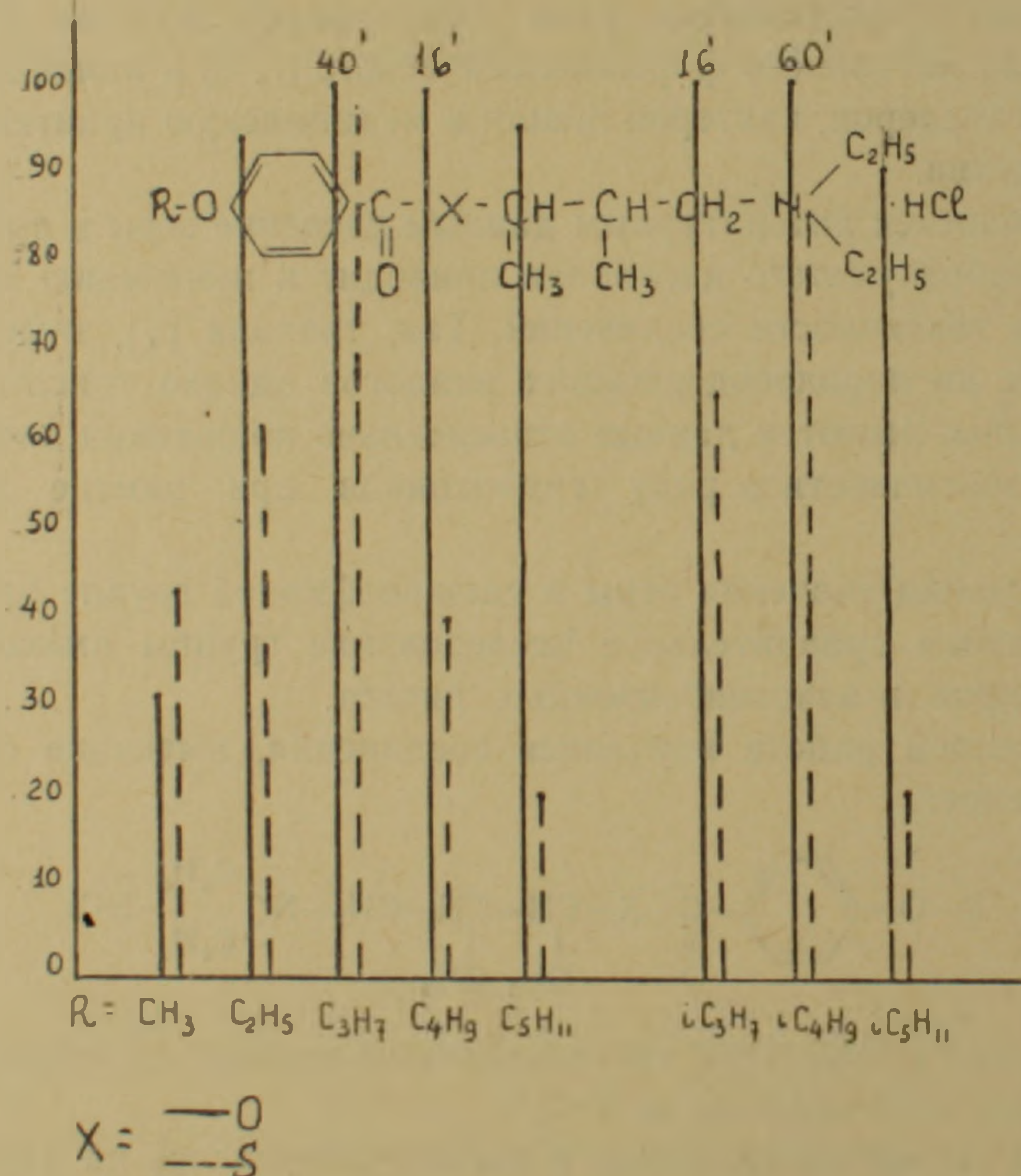


Рис. 1. Изменение никотинолитического действия аминоэфиров п-алкоксибензойной кислоты и их гиоаналогов. По оси ординат: процент снижения ацетилхолинового сокращения прямой мышцы живота лягушки. По оси абсцисс: значение радикала в кислотной части молекулы.

Как видно из рис. 1, по мере увеличения метиленовых групп в радикале R сила никотинолитического действия повышалась. Максимальным действием обладали соединения с пропиловым радикалом.

Дальнейшее увеличение метиленовых групп в паразположении несколько ослабляет силу никотинолитического действия препаратов.

Как правило, введение серы взамен эфиробразующего кислорода ведет к понижению активности.

Так, например, препарат с этокси радикалом снижает ацетилхолиновое сокращение мышцы в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ на 93,7%, его серусодержащий аналог на 65%. Препарат с пропокси радикалом в течение 40 мин. снимает ацетилхолиновое сокращение на 100%, его серусодержащий аналог в течение 10 мин. Препарат с бутиловым радикалом в течение 16 мин. снимает ацетилхолиновое сокращение на 100%, в то время как его серусодержащий аналог снижает ацетилхолиновое сокращение лишь на 40%. Такое же изменение (снижение) активности наблюдается в ряду соединений с изорадикалом в кислотной части молекулы.

На отрезке изолированной тонкой кишки кошки определялась способность препаратов влиять на спонтанные сокращения и сокращения, вызванные ацетилхолином.

Результаты исследования показали, что изученные соединения в разведении $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ не влияли на спонтанные сокращения и не изменяли тонус кишки.

Аминоэфиры параалкокси бензойной кислоты в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ — $5 \cdot 10^{-7}$ уменьшали ацетилхолиновое сокращение на 75—100%, т. е. обладали нерезко выраженным мускаринолитическим действием. Тиоэфиры проявляли слабое мускаринолитическое действие. Эти соединения только в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ снижали ацетилхолиновое сокращение на 50—75%.

Действие на симпатические ганглии и родственные им образования.

Для изучения действия препаратов на Н-холинорецепторы симпатических ганглиев мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков был использован никотиномиметический препарат субехолин. Субехолин вводился внутривенно в дозе 20—40 γ /кг. Опыты ставились на наркотизированных кошках, препараты вводились внутривенно в дозе 0,1—3 мг/кг.

Исследования показали, что изученные соединения способны угнетать эффекты субехолина как на дыхании, так и на кровяном давлении. Блокирующее действие тиоэфиров проявлялось при введении их в дозах 1—3 мг/кг, а у кислородосодержащих аналогов в дозах 0,5—1 мг/кг. Для выяснения связи строения с ганглиоблокирующим действием сравнивались дозы препаратов, уменьшающие прессорный эффект субехолина на 50%. В результате исследований выяснилось, что ганглиоблокирующее действие увеличивается в зависимости от увеличения метиленовых групп в радикале R в пареположении. Среди кислородосодержащих аналогов наибольшей активностью обладал препарат с пропиловым радикалом. Этот препарат в дозе 0,5 мг/кг уменьшал гипертензивный эффект субехолина на 60% (рис. 2).

Замена кислорода серой в сложноэфирной группе приводила к снижению активности. Серусодержащий аналог вызывал подобный эффект только вдвое большей дозе (1 мг/кг).

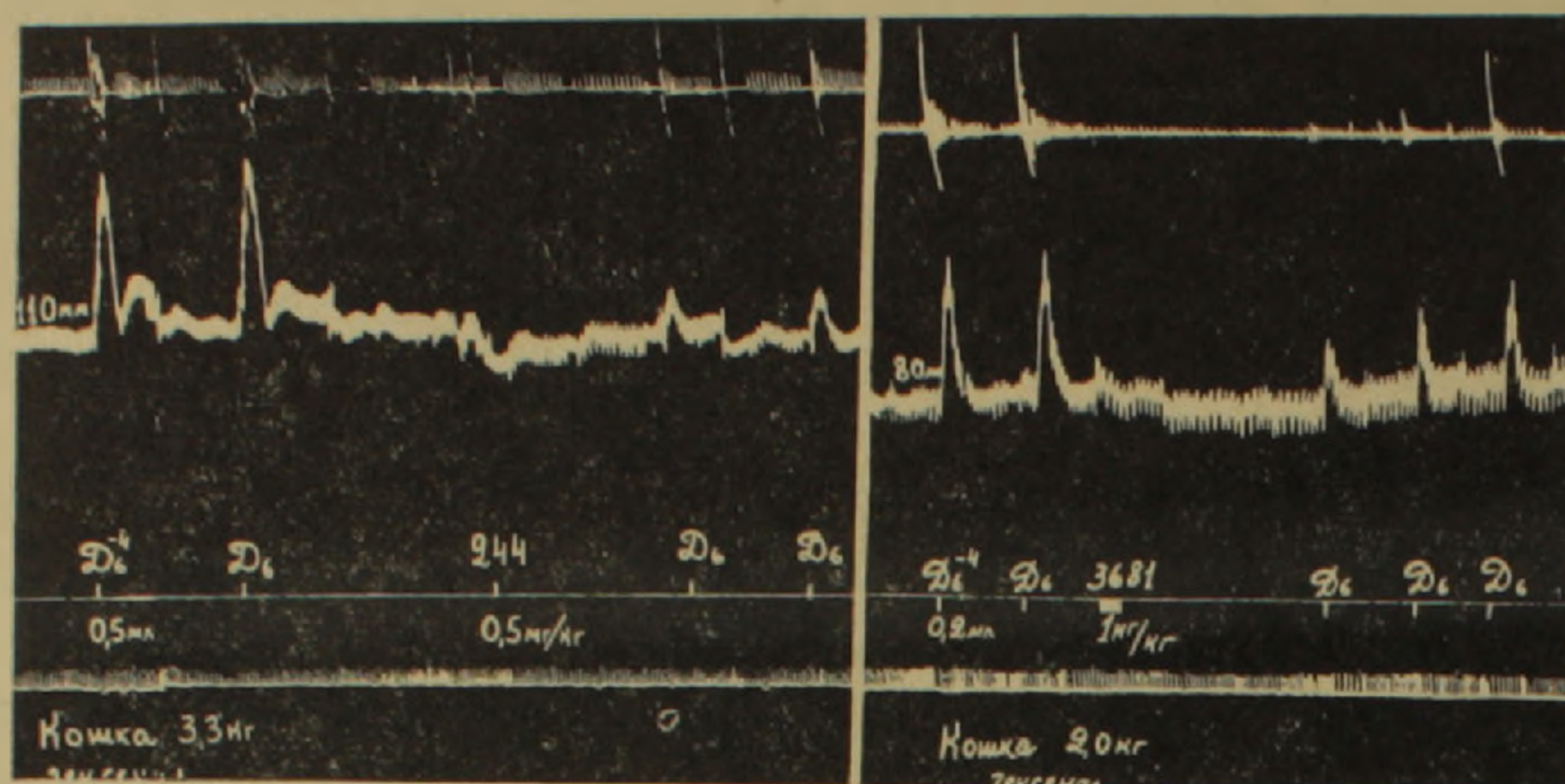


Рис. 2. Влияние препаратов 244 и 3681 на гипертензивный эффект субхолина. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметка введения и отметка времени. Препарат 244 — хлоргидрат α, β -диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира парапропокси бензойной кислоты. Препарат 3681 — хлоргидрат α, β -диметил- γ -диэтиламинопропилового тиоэфира парапропокси бензойной кислоты.

Действие препаратов на парасимпатические ганглии. Для изучения влияния препаратов на парасимпатические ганглии сердечных волокон блуждающего нерва определяли их действие на гипотензивные эффекты, вызванные электрическим раздражением шейного участка блуждающего нерва.

Одновременно изучалось действие препаратов на эффекты ацетилхолина. Изученные соединения уменьшали депрессорный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва. Блокирующее действие на парасимпатические ганглии как и в случае симпатических ганглиев (см. выше) увеличивалось в зависимости от увеличения метиленовых групп в радикале R в кислотном остатке от метила до пропила среди кислородосодержащих и от метила до амила среди серусодержащих аналогов (рис. 3).

Препараты в этих опытах не изменяли депрессорное действие ацетилхолина, т. е. не оказывали влияния на периферические М-холинорецепторы.

Анестезирующее действие. Исследование способности веществ вызывать концевую анестезию проводилось на роговице глаза кролика, по общеизвестной методике Ренье. Определялись единицы Ренье (Е. Р.), сумма числа прикосновений в течение часа до появления роговичного рефлекса при инстиляции 0,25—1% растворов препарата. В результате исследований выяснилось, что тиоэфиры бензойной кислоты в 0,5% растворе не вызывают анестезии. В 1% растворе часть препаратов вызывала сильное раздражение слизистой, что нередко мешало даже приблизительно определить порог слабой анестезии. Кислородосодержащие аналоги обладали выраженным анестезирующим действием. Так, например, препарат с этокси радикалом в 0,25% растворе вызывал концевую анестезию равной 244 Е. Р., соединение с пропиловым радикалом 840

Е. Р. с бутиловым 600 Е. Р. с изобутиловым 772 Е. Р. Способность веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась на седалищном нерве декаптированной лягушки. Определялось время рефлекса при погружении лапок в 0,25% растворе соляной кислоты до и после приложения 0,5% и 1% раствора препарата на обнаженный нерв. В результате

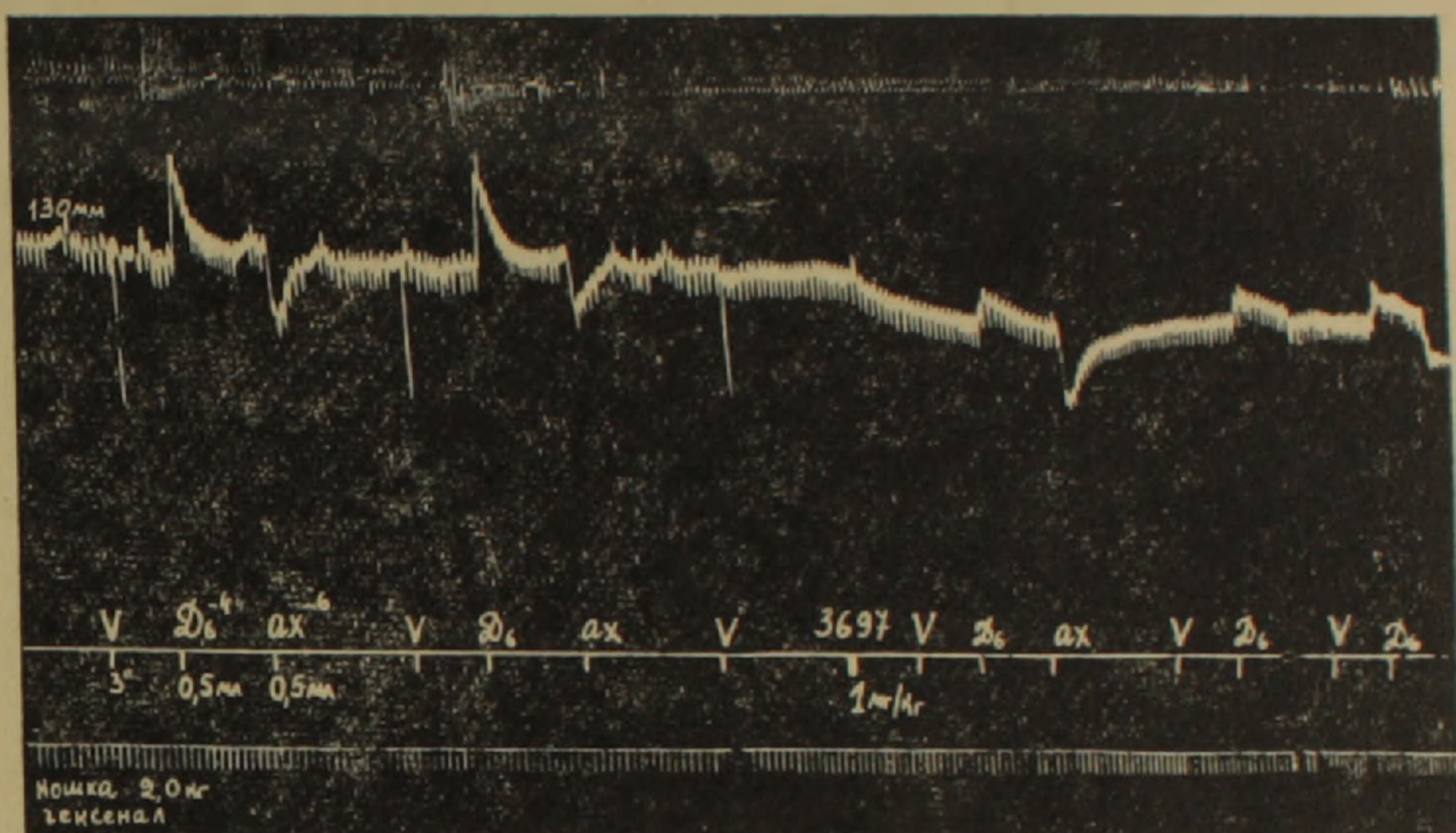


Рис. 3. Влияние препарата 3697 — хлоргидрат α,β -диметил- γ -диэтиламинопропилового тиоэфира-*p*-амилоксибензойной кислоты на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва и внутривенным введением ацетилхолина. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз; дыхание, кровяное давление, отметки введения и времени.

исследований выяснилось, что изученные соединения обладают нерезко выраженным анестезирующим действием. У соединений, содержащих серу, скорость наступления анестезии замедляется по сравнению с соединениями, содержащими кислород (рис. 4).

Определение общего действия и токсичности. Исследование проводилось на белых мышах весом от 18 до 22 г. Для всех изученных соединений определялась максимально переносимая доза, т. е. количество вещества в мг/кг веса, при введении которого пяти мышам ни одна из них не погибла. Полученные данные представлены на рис. 5. Как видно из рисунка, замена кислорода серой в сложноэфирной группе приводит к понижению токсичности препаратов. Наименьшей токсичностью среди тиоэфиров обладают соединения с пропиловым и изоамиловым радикалом, максимально переносимая доза которых равнялась 500 мг/кг веса.

* * *

В результате исследования аминоэфиров параалкоксибензойных кислот было показано, что эти соединения, как и их серусодержащие аналоги обладают выраженным никотинолитическим и ганглиоблокирующим действием. Представлялось интересным сравнить силу действия двух групп соединений по различным тестам, с целью выяснения значения серы в сложной эфирной группе.

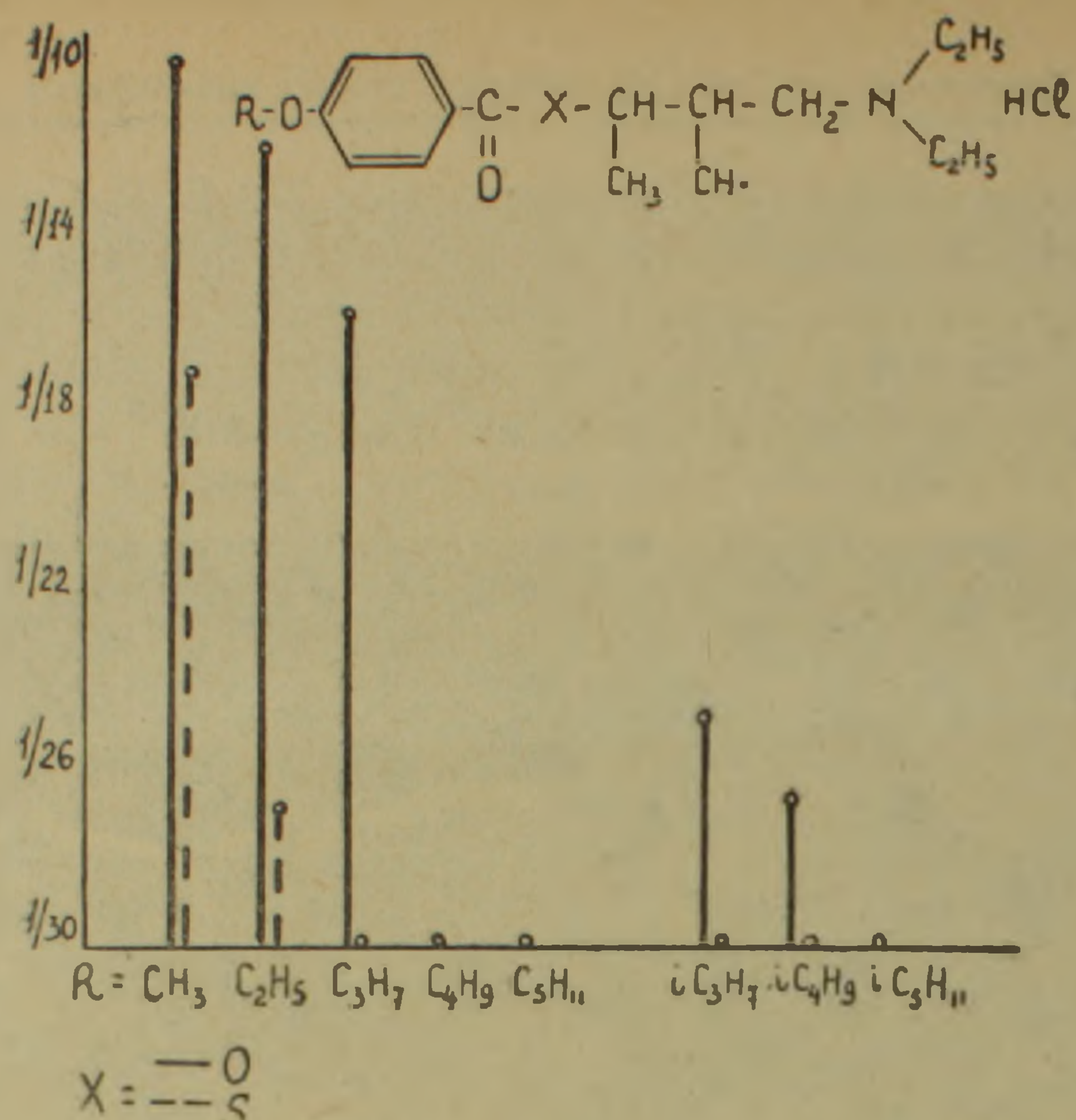


Рис. 4 Сравнение местноанестезирующей активности (проводниковой) у аминоэфиров п-алкоксибензойной кислоты и их серусодержащих аналогов. По оси ординат: представлены обратные величины скорости наступления анестезии. По оси абсцисс: изменение алкокси радикалов.

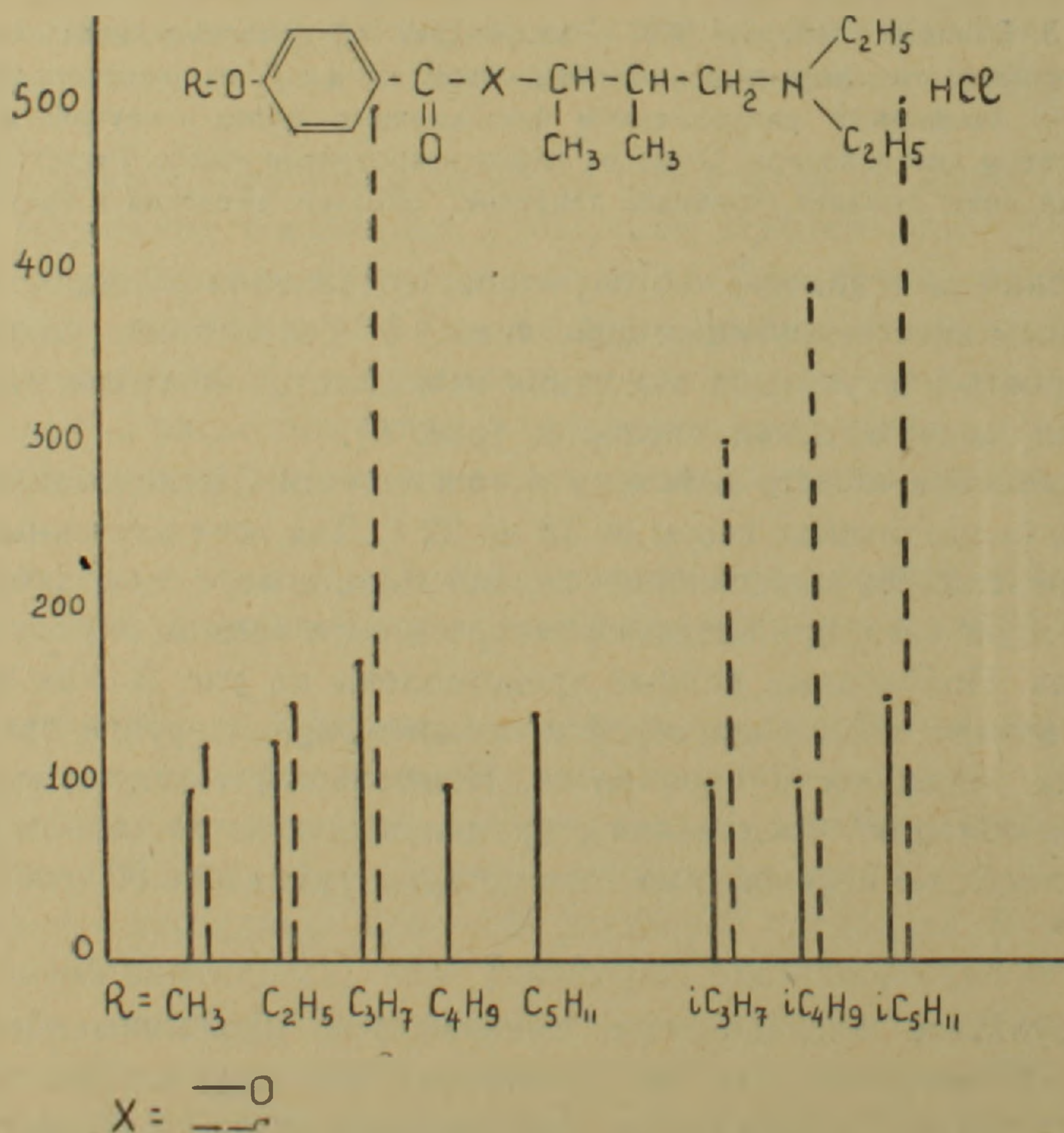


Рис. 5. Изменение токсичности (на белых мышах) в зависимости от строения. По оси ординат отложены максимальные переносимые дозы препаратов в миллиграммах на килограмм веса. По оси абсцисс: указано значение алкоксирадикалов.

Как видно из представленных данных (рис. 1, 2, 3) введение серы взамен эфиробразующего кислорода ведет к понижению никотинолитической и мускаринолитической активности. Такая же закономерность наблюдается при сравнении ганглиоблокирующей активности по влиянию на эффекты субехолина и блуждающего нерва.

Серусодержащие аминоэфиры уступают кислородосодержащим также по способности вызывать проводниковую анестезию. Как видно из рис. 4, анестезия у соединений, содержащих серу, наступает значительно позже.

Как указывалось выше, соединения, содержащие серу, не обладают способностью вызывать концевую анестезию, в то время как кислородосодержащие аналоги обладают выраженным анестезирующим действием.

Обратная зависимость была выявлена при сравнении максимально переносимых доз на белых мышах. Серусодержащие аналоги обладали меньшей токсичностью, чем кислородосодержащие.

Таким образом, можно прийти к выводу, что введение серы в сложноэфирную группу взамен кислорода в большинстве случаев приводит к понижению как активности, так и токсичности соединений. Это, по-видимому, связано с тем, что энергия карбонильной связи в тиоэфирах намного меньше, чем энергия таких же связей у сложных эфиров (частота —C—S— равна 1675 обратных сантиметров, а —C—O— равна 1730—1750) [12] и поэтому такой карбонил может дать иную межмолекулярную водородную связь с рецептором, чем карбонил, находящийся рядом с серой.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 16 IV 1963 г.

Ն. Ե. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

Պ-ԱԼԿՈՔՍԻՐԵՆԶՈԱԿԱՆ ԹԹՎԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱՄԻՆՈՒՍԹԵՐՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ
ԾՄՈՒՄԲ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Պ-ալկոքսիրենդոական թթուների ամինոէսթերների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ինչպես այդ միացությունները, այնպես էլ ծծումբ պարունակող ածանցյալները օժտված են նկատելի նիկոտինոլիտիկ, գանգլիոլիտիկ հատկություններով:

Այդ երկու խմբի միացությունների համեմատական ուսումնասիրությունները նպատակ ունեն պարզաբանել ծծմբի դերը էսթերային խմբում:

Ստացված տվյալներից ալնհայտ է (նկ. 1, 2, 3), որ թթվածնի փոխարեն ծծմբի ներմուծումը նվազեցնում է միացությունների նիկոտինոլիտիկ և մուսկարինոլիտիկ ազդեցությունները: Նման օրինաչափություններ հայտնաբերված

են նաև միացությունների գանգլիոլիտիկ ակտիվության ուսումնասիրման ժամանակ. ծծումբ պարունակող ամինոէսթերները հաղորդակցական անդգայնություն առաջ բերելու ունակությամբ ավելի թույլ են, քան թթվածին պարունակող միացությունները:

Ծծումբ պարունակող միացությունները գուրկ են վերջույթային անէսթեզիա առաջացնելու հատկությունից, իսկ նրանց թթվածին պարունակող անալոգները օժտված են նկատելի անէսթետիկ ազդեցությամբ: Սակայն ծծումբ պարունակող միացությունները ավելի նվազ տոքսիկ են, քան նրանց թթվածնային անալոգները:

Այսպիսով, վերը նշված ուսումնասիրություններից կարելի է հանգել այն եզրակացության, որ էսթերային խմբի մեջ թթվածնի փոխարեն ծծմբի ներմուծումը մեծ մասամբ առաջ է բերում միացությունների թե՛ ակտիվության և թե՛ տոքսիկականության նվազում: Այդ անկումը հավանաբար պայմանավորված է նրանով, որ կարբոնիլ կապի էներգիան տիոէսթերների մոտ ավելի փոքր է, քան նույն էներգիան էսթերների մոտ:

Այդ իսկ պատճառով թթվածին պարունակող էսթերների կարբոնիլը կարող է տալ ռեցեպտորի հետ այլ միջմոլեկուլային ջրածնային կապ, քան տիոէսթերներին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. и Григорян М. Т. ДАН АрмССР, 18, 3, 75, 1954.
2. Мнджоян А. Л. и Африкян В. Г. Синтез ганглерона и некоторых его аналогов. Ереван, АН АрмССР, 1959.
3. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Дохикян А. А. ДАН АрмССР, 31, 3, 161, 1960.
4. Акопян Н. Е. Диссертация, Ереван АН АрмССР, 1954.
5. Самвелян В. М. Диссертация, Ереван, АН АрмССР, 1954.
6. Мнджоян А. Л., Акопян Н. Е., Алексанян Р. А. Материалы 3-го Закавказского съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, 225, 1962.
7. Акопян Н. Е. В кн. ганглерон и опыт его клин. примен., Ереван, 51, 1959.
8. Акопян Н. Е. и Алексанян Р. А. Фармакол. и токсикол., 23, 4, 316, 1960.
9. Fosdick L. S. a. Hansen H. Z. J. Pharmacol, 50, 323, 1934.
10. Машковский М. Д. и Либерман С. С. Фармакол. и токсикол., 13, 6, 20, 1950.
11. Ellnor Ware. Chemical reviews 46, 3, 1950.
12. Беллами. Инфракрасные спектры молекул. М., 215, 226, 1957.