

А. Л. МНДЖОЯН, Г. Л. ПАПАЯН, Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Р. С. СУКАСЯН

К ФАРМАКОЛОГИИ N ( $\beta$ -ИНДОЛИЛЭТИЛ) И  
N ( $\beta$ -5-МЕТОКСИИНДОЛИЛЭТИЛ) ИЗОИНДОЛИНОВ  
(Предварительные данные)

Поиски новых ганглиоблокирующих и гипотензивных средств в ряду бисчетвертичных аммониевых соединений привели к синтезу большого числа веществ, в которых оба азота или один из них были включены в состав гетероцикла.

Из несимметричных соединений такого типа в настоящее время наиболее известны препараты, содержащие группу изоиндолина [13, 14]. Одно из активных соединений этого ряда дихлорметилат N ( $\beta$ -диметиламиноэтил) 4, 5, 6, 7-тетрахлоризоиндолина (эколид, хизиндамон) в настоящее время находит клиническое применение при лечении гипертонической болезни [13, 8, 4, 1].

В представленной ниже работе рассмотрены некоторые свойства препаратов N ( $\beta$ -индолилэтил) и N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолинов, которые являются частью проводимых в ИТОХ исследований по изучению ганглиоблокирующих и гипотензивных соединений асимметричного строения.

Исследуемые соединения синтезированы А. Л. Мнджояном и Г. Л. Папаяном и изучены в виде хлоргидратов, иодметилатов и иодэтилатов. В первую очередь было исследовано влияние препаратов на уровень кровяного давления и их действие на холинореактивные элементы периферической нервной системы.

В настоящее время хорошо известно [6], что соединения, содержащие индольное кольцо, нередко способны изменять или имитировать эффекты 5-окситриптамина (серотонина), вещества, которому придается немаловажное значение в осуществлении многих нервных и гемодинамических процессов в организме животных и человека. Наличие индольного кольца в структуре изучаемых соединений побудило нас исследовать также их влияние на некоторые эффекты серотонина.

**Методика.** Все опыты проводились на кошках, наркотизированных гексеналом. Регистрировалось кровяное давление в общей сонной артерии ртутным манометром и дыхание в трахее посредством капсулы Маррея. Все вещества вводились в бедренную вену в дозах 1, 5 и 10 мг/кг. Ввиду плохой растворимости препаратов в воде брали 20—50 мг препарата, растворяли в 0,5 мл этилового спирта и объем доводили до 5—10 мл дистиллированной водой. О влиянии препаратов на симпатические ганглии судили по их способности уменьшать гипертензивный эффект субехолина, который, как известно, обусловлен возбуждением N-холи-

нореактивных структур симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников [3]. Субехолин вводился внутривенно по 30—40 микрограммов. Для выяснения действия изучаемых изоиндолиновых соединений на проведение в ганглиях парасимпатической нервной системы определялось их влияние на понижение давления, вызываемое электрическим раздражением блуждающего нерва на шее. Нерв раздражался в течение 3—10 секунд прямоугольными импульсами (напряжение—16—20 в в амплитудном значении, частота—30—35 герц, продолжительность импульсов—0,1 сек.). О влиянии препаратов на М-холинореактивные системы сердца и сосудов судили по их действию на гипотензивный эффект ацетилхолина, вводимого внутривенно (6—8 микрограммов). Далее определялось влияние препаратов на изменение кровяного давления, вызываемое 5-окситриптамином, который вводился также внутривенно в дозах 80—200 микрограммов.

**Результаты:** Влияние на дыхание и кровяное давление. Отмечено, что все соединения, за исключением хлоргидрата N (β-индолилэтил) изоиндолина, введенные в дозах 1, 5 и 10 мг/кг, в большинстве случаев приводят к угнетению дыхания, которое усиливается с повышением дозы препаратов. После введения хлоргидрата N (β-индолилэтил) изоиндолина в этих же дозах обычно наблюдается более или менее выраженное возбуждение дыхания (рис. 1А).

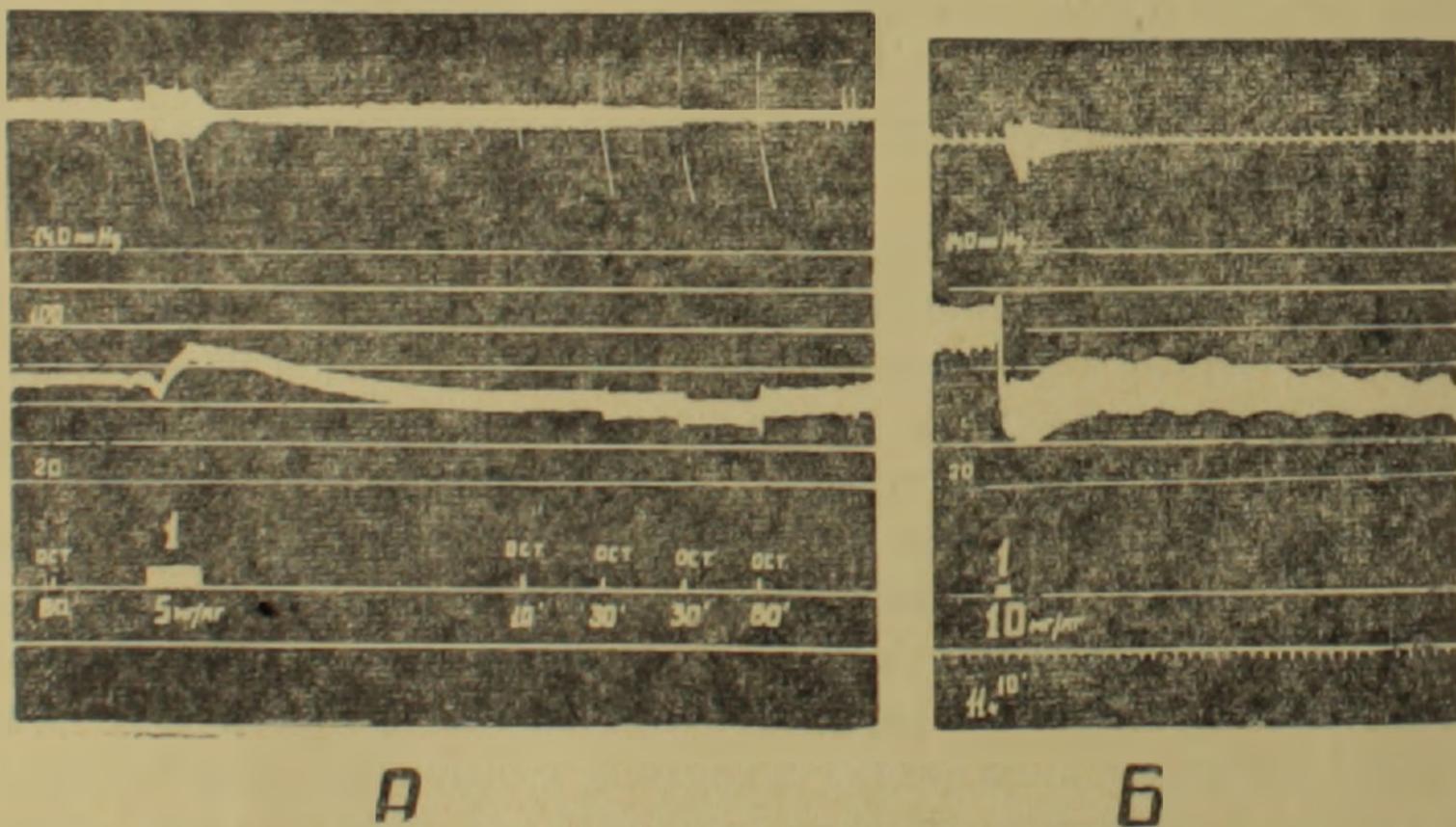


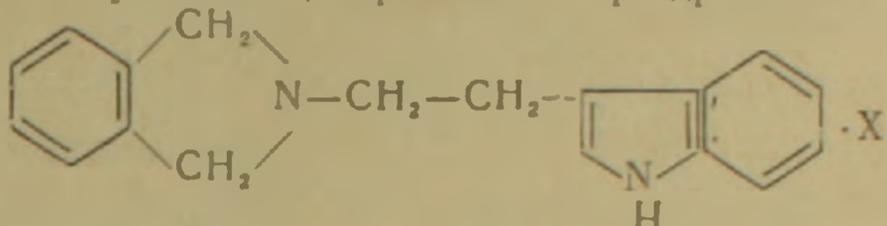
Рис. 1. Влияние хлоргидрата N (β-индолилэтил) изоиндолина на дыхание, уровень и амплитуду кровяного давления. А. Кошка 2 кг ♀. Сверху вниз: запись дыхания, запись кровяного давления, отметка введения, отметка времени. 1 — введение хлоргидрата N (β-индолилэтил) изоиндолина. ОСТ — остановка барабана. Б. Кошка 2,5 кг ♂. Обозначения те же.

Все исследуемые соединения в дозах 1, 5 и 10 мг/кг приводят к отчетливому понижению кровяного давления. Следует отметить, что в ряде случаев понижению давления предшествует небольшое повышение. Предварительный подъем более характерен для иодэтилатов. Было отмечено, что все соединения в дозах 1—5 мг/кг в какой-то степени увели-

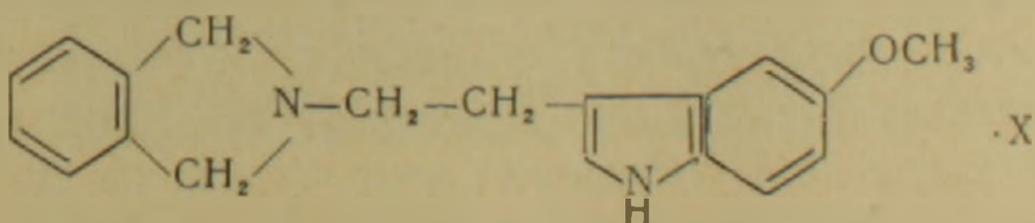
чивают амплитуду колебаний кровяного давления. Наиболее отчетливо это действие выражено при введении соединений N (β-индолилэтил) изоиндолина, особенно его хлоргидрата (рис. 1Б). Небольшое понижение кровяного давления, наблюдаемое при введении этого хлоргидрата в дозе 5 мг/кг, наблюдалось во многих опытах и длилось 50—90 минут (табл. 1).

Таблица 1

Влияние N (β-индолилэтил) и N (β-5 метоксииндолилэтил) изоиндолинов на кровяное давление, эффекты субехолина, адреналина и раздражения блуждающего нерва



№ п.п.	X	Дозы препаратов в мг/кг	Влияние на кровяное давление		Уменьшение гипертензивного действия субехолина в %	Уменьшение гипертензивного действия адреналина в %	Уменьшение гипотензивного эффекта, вызванного раздражением п. vagi в %
			понижение давления в % ± с. о. <sup>1</sup>	продолжительность действия в минутах ± с. о.			
1	HCl	1	21 ± 7,2 (3) <sup>2</sup>	45 ± 15	20 (15) <sup>3</sup>	0	—
		5	21 ± 3 (9)	73 ± 18	30—50 (30—60)	6	20 (60) <sup>3</sup>
		10	36 ± 2,2 (3)	11 ± 4	48 (2 г)	30	100
2	-CH <sub>3</sub>	1	0 (2)	—	0	0	—
		5	13 ± 1 (3)	5 ± 0	50 (40)	18	50
		10	24 ± 8 (3)	6 ± 2,3	50 (30)	20	—
3	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	34 (1)	60	+25	0	—
		5	20 ± 5 (3)	70 ± 10	+40	0	70 (30)
		10	кошки пали	—	—	—	—



4	-HCl	1	12 ± 3,3 (7)	54 ± 11,2	—	—	—
		5	37,5 ± 4,4 (4)	16 ± 5,2	0—30	0	100
		10	кошки пали	—	—	—	—
5	-CH <sub>3</sub>	1	12,5 ± 7,5 (2)	35 ± 25	0	—	—
		5	25 ± 0 (2)	10 ± 0	100	0	100
		10	кошки пали	—	—	—	—
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	15 ± 5 (3)	40 ± 5	0	—	—
		5	20 (1)	35	100 (20)	0	100
		10	кошки пали	—	—	—	—

1— стандартная ошибка.

2— число опытов.

3— продолжительность действия в минутах.

Хлоргидрат, иодметилат и иодэтилат N (β-5-метоксииндолилэтил) изоиндолина, а также иодэтилат N (β-индолилэтил) изоиндолина, введенные в дозе 10 мг/кг, обычно приводят к резкому понижению давле-

ния, остановке дыхания и гибели животного. Хлоргидрат и иодметилат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в этой же дозе не вызывают гибели животных, несмотря на то, что давление значительно понижается.

Влияние на холинореактивные системы, возбуждаемые субехолином. Как видно из табл. 1, большинство соединений в дозах 1, 5 и 10 мг/кг уменьшает повышение кровяного давления и возбуждение дыхания, вызываемые субехолином. Иодэтиллат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в отличие от других препаратов этого ряда в дозах 1 и 5 мг/кг способствует усилению эффектов субехолина. Иодметилат и иодэтиллат N ( $\beta$ -метоксииндолилэтил) изоиндолина в дозе 5 мг/кг полностью предупреждают гипертензивный эффект субехолина, однако действие их длится не более 30 мин. Среди исследуемых соединений наиболее длительное действие выявлено у хлоргидрата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина, который в дозе 5 мг/кг уменьшает эффекты субехолина на 30—50% в течение 30—60 мин. и более.

С целью выяснить, действительно ли препараты блокируют проведение в симпатических ганглиях или наблюдаемый эффект обусловлен адренолитическим действием, исследовалось их влияние на гипертензивные эффекты адреналина. Адреналин вводился внутривенно по 20—30 микрограммов. Как видно из таблицы, большинство соединений, угнетая эффекты субехолина, не оказывают заметного влияния на повышение давления, вызываемое адреналином (рис. 2А). Адреналитическое действие наблюдается только у хлоргидрата и иодметилата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина после введения их в дозе 5 мг/кг. При этой дозе препаратов эффекты адреналина восстанавливаются быстрее, чем эффекты субехолина (рис. 2Б).

Влияние на эффекты раздражения блуждающего нерва. Как видно из табл. 1, хлоргидрат, иодметилат и иодэтиллат N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолина в дозе 5 мг/кг полностью предупреждают понижение кровяного давления, вызванное раздражением блуждающего нерва, но действие их длится не более 10 мин. Препараты N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в указанной дозе уменьшают этот эффект на 20—70%, но их действие в ряде случаев более продолжительное, чем у 5-метоксианалогов.

Влияние на периферические холинореактивные системы, возбуждаемые ацетилхолином. Ни одно из изученных соединений в дозе 5 мг/кг не оказывает существенного влияния на гипотензивное действие ацетилхолина.

Влияние на эффекты 5-окситриптамина (5-ОТ). Как известно, 5-окситриптамин при введении кошкам может вызвать трехфазные изменения кровяного давления: 1) первоначальное быстрое кратковременное понижение давления, 2) повышение и 3) вторичное продолжительное понижение [10].

Опыты показали, что исследованные производные изоиндолина в дозах 1—5 мг/кг влияют на изменения давления, вызываемые серотонином. Так, оказалось, что препараты N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоин-

долина в дозах 1—5 мг/кг угнетают гипертензивное действие 5-окситриптамина.

Хлоргидрат и иодметилат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в малых дозах (1—5 мг/кг) усиливают гипертензивное действие 5-окситриптамина.

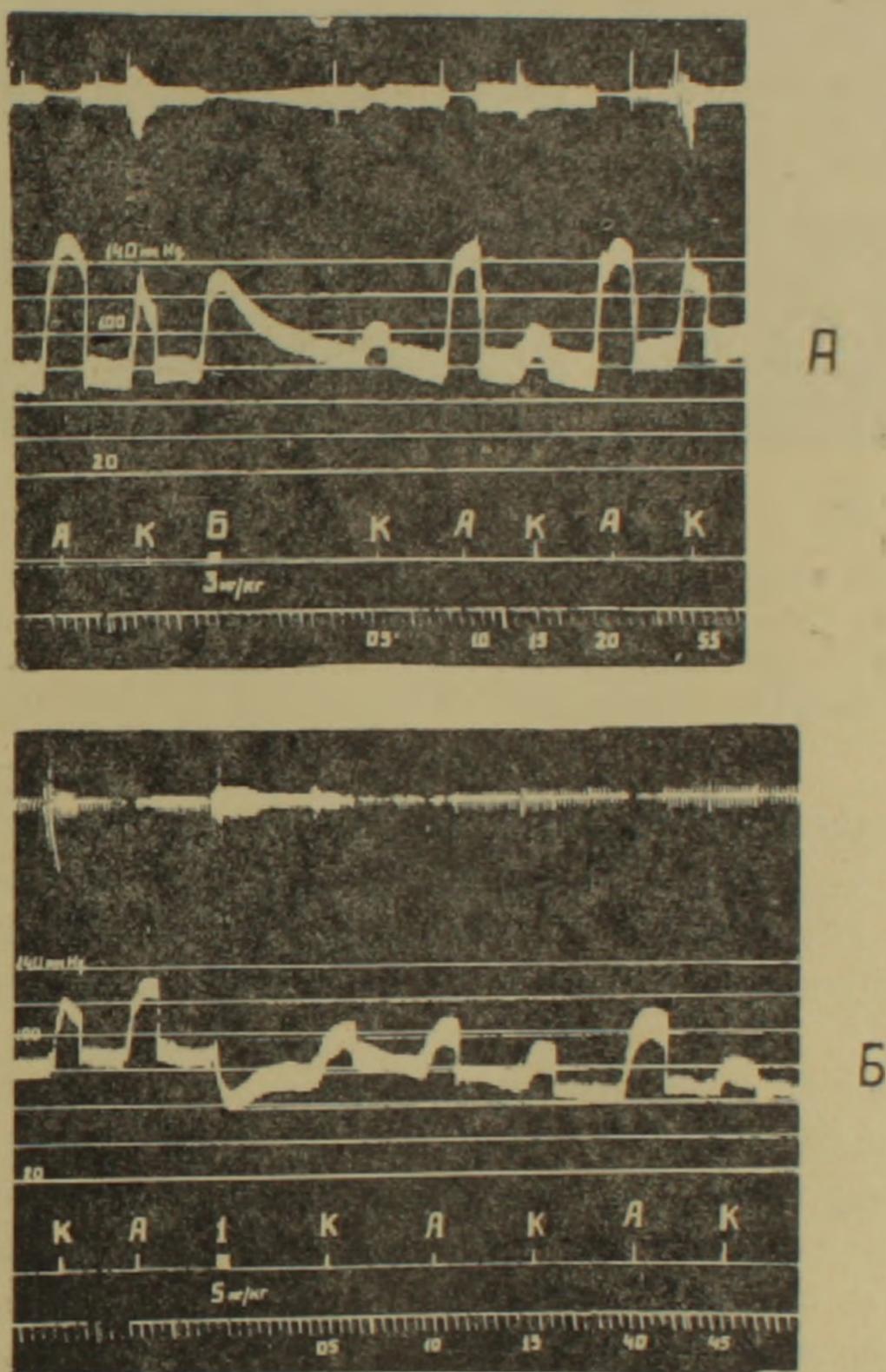


Рис. 2. Влияние иодэтилата N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолина и хлоргидрата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина на гипертензивные эффекты адреналина и субехолина. А. Кошка 2,3 кг ♀. Сверху вниз: запись дыхания, запись кровяного давления, отметка введения, отметка времени. К — субехолин (40 микрограмм), А — адреналин (20 микрограмм), Б — введение иодэтилата N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолина. Б. Кошка 2,2 кг ♀. Обозначения те же. 1 — введение хлоргидрата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина.

на (рис. 3А), а в больших — угнетают (рис. 3Б). Угнетение гипертензивного действия 5-окситриптамина наблюдалось также при введении иодэтилата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина, введенного в дозе 5 мг/кг. Уменьшение первоначального гипотензивного эффекта 5-окситриптамина

на наблюдалось при введении иодметилатов N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина и N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолина (рис. 3А).

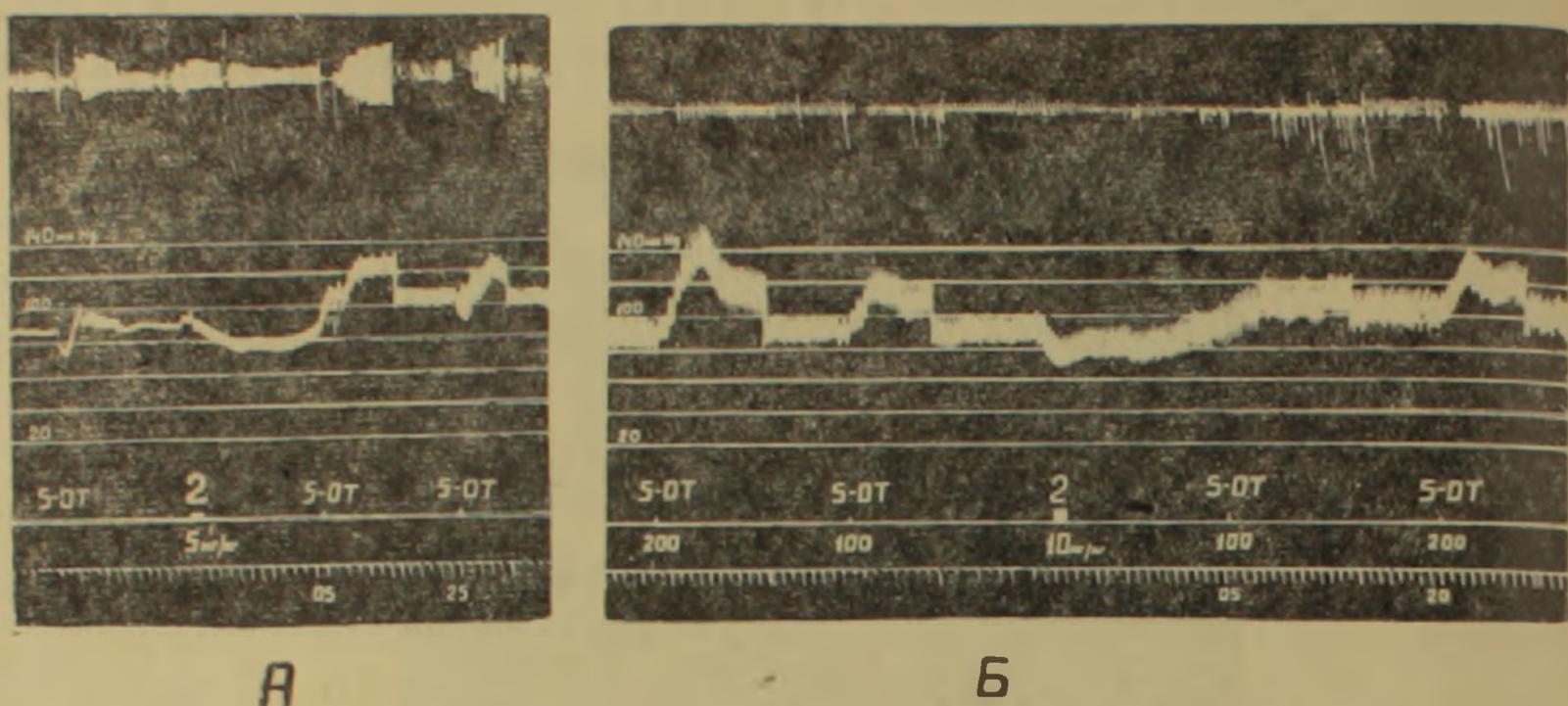


Рис. 3. Влияние иодметилата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина на эффекты 5-окситриптамина. А. Кошка 2,5 кг ♀. Сверху вниз: запись дыхания, запись кровяного давления, отметка введения, отметка времени. 5—ОТ—5-окситриптамин (100 микрограмм), 2—введение иодметилата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина. Б. Кошка 3 кг ♀. Обозначения те же.

**Обсуждение.** Способность хизиндамона (эколида) оказывать сильное и продолжительное гипотензивное и ганглиоблокирующее действие [13, 8, 4, 1] и возможность его клинического применения послужили основанием для поисков новых лекарственных средств в ряду производных изоиндолина.

Как видно из представленных данных, рассмотренные нами хлоргидраты, иодметилаты и иодэтиллаты N ( $\beta$ -индолилэтил) и N (5-5-метоксииндолилэтил) изоиндолинов, введенные в дозах 1, 5 и 10 мг/кг вызывают более или менее выраженное понижение кровяного давления. В этих же дозах препараты угнетают действие субехолина на кровяное давление и дыхание и гипотензивное действие, вызываемое раздражением блуждающего нерва. Исключение составляет иодэтилат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина, который в изученных дозах усиливает эффекты субехолина, но угнетает эффект блуждающего нерва. Таким образом, исследованные соединения, подобно другим представителям группы изоиндолина обладают гипотензивным действием и способны угнетать проведение в вегетативных ганглиях.

Изученные препараты по гипотензивному и ганглиоблокирующему влиянию значительно уступают хизиндамону, характерные эффекты которого можно наблюдать при внутривенном введении его в дозе 0,1—0,5 мг/кг [4]. В отличие от хизиндамона, не обладающего адреналитическим действием, хлоргидрат и иодэтилат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в дозах 5 и 10 мг/кг уменьшают также повышение давления, вызываемое адреналином. При введении хлоргидрата в дозе 5 мг/кг можно отметить, что адреналитическое действие менее продолжительное, чем ганглиоблокирующее.

При сравнении соединений N ( $\beta$ -индолилэтил) и N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолинов с изученными нами ранее производными изоиндолина, которые вместо индольного кольца содержат морфолиновый радикал или диалкил амино радикал (симметричные и несимметричные), можно заметить, что как по гипотензивному действию, так и по ганглиоблокирующей активности сравниваемые группы мало отличаются друг от друга. Так, например, в дозе 5 мг/кг хлоргидрат N ( $\beta$ -диэтиламиноэтил) изоиндолина понижает кровяное давление на 40%, а хлоргидрат N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолина на 37,5%. Они не отличаются также по продолжительности действия (16—20 мин.). Оба препарата в этой дозе полностью угнетают эффекты субехолина в течение 10—15 мин.

Результаты исследования показали, что изученные препараты N ( $\beta$ -индолилэтил) и N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолинов в дозах 1, 5 и 10 мг/кг изменяют действие 5-окситриптамина на кровяное давление.

Как неоднократно описано, введение 5-окситриптамина животным может вызвать трехфазное изменение уровня кровяного давления. Известно, что антагонисты 5-окситриптамина могут оказать неодинаковое влияние на разные фазы его действия. Так, Аутсчурн и Джейкоб [9], изучая в опытах на крысах свойства различных антагонистов серотонина, отметили, что их можно разделить на 2 группы: антагонисты прессорного и депрессорного действия.

Прессорное действие 5-ОТ, наиболее частый эффект наблюдаемый при его введении животным, объясняют в основном прямым сосудосуживающим действием препарата [10, 12, 15]. Описано, что в опытах на целом животном гипертензивное действие 5-окситриптамина подавляется диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК), дигидроэрготамином, БАС, т. е. веществами, противодействующими ему в опытах на изолированных гладкомышечных органах [10, 11].

Проведенные исследования показали, что производные изоиндолина также способны угнетать гипертензивный эффект 5-ОТ. Однако, в то время как это антисеротониновое действие препаратов N ( $\beta$ -5-метоксииндолилэтил) изоиндолина можно наблюдать уже в дозах 1—5 мг/кг, хлоргидрат и нодметилат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в этих дозах усиливают эффект 5-ОТ, а угнетают его в дозе 10 мг/кг. Обусловлено ли действие препаратов блокадой триптаминовых «Д» рецепторов (как это описано для ДЛК, дигидроэрготамина и др.) или неспецифическими эффектами, может быть выяснено в специальных опытах на изолированных органах.

Как отмечено в ряде случаев, исследованные соединения уменьшают также первоначальное понижение давления, вызываемое введением 5-ОТ.

Как полагают, эта I фаза действия амина вызвана в значительной степени его влиянием на коронарные хеморецепторы, т. е. обусловлена рефлексом, возникающим с окончаний блуждающих нервов в сердце

[11, 2, 5]. Известно, что эфферентный путь этого рефлекса также проходит по блуждающему нерву, поэтому как ваготония, так и атропинизация предупреждают I фазу действия 5-ОТ.

Исследованные производные изоиндолина, как описано, угнетают проведение в сердечных ганглиях блуждающего нерва. Этим, по-видимому, объясняется их способность угнетать I фазу действия серотонина.

### В ы в о д ы

1. Изученные хлоргидраты, иодметилаты и иодэтиллаты N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина и N ( $\beta$ -5-метоксииндолил) изоиндолина в дозах 1—10 мг/кг оказывают выраженное гипотензивное действие. Большинство соединений угнетают также дыхание.

2. Все соединения, за исключением иодэтиллата N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина, в изученных дозах угнетают Н-холинореактивные системы симпатических ганглиев, надпочечников и каротидных клубочков. Иодэтилат N ( $\beta$ -индолилэтил) изоиндолина в дозах 1 и 5 мг/кг способствует усилению возбуждающего действия субехолина на Н-холинорецепторы симпатических ганглиев и надпочечников. Все изученные соединения угнетают Н-холинореактивные системы ганглиев блуждающего нерва в сердце. На М-холинореактивные системы сердца и сосудов, возбуждаемые ацетилхолином, препараты не действуют.

4. Препараты в дозе 5—10 мг/кг угнетают гипертензивное действие 5-ОТ. Уменьшение под влиянием препаратов первой гипотензивной фазы действия 5-ОТ, по-видимому, объясняется способностью соединений угнетать проведение в ганглиях блуждающих нервов в сердце.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 2.IV 1963 г.

Ա. Լ. ՄՆԶՅԱՆ, Գ. Լ. ՊԱՊԱՅԱՆ, Ր. Ր. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Ր. Ս. ՍՈՒԲԱՍՅԱՆ

N ( $\beta$ -ԻՆԴՈՒԼԻԷԹԻԼ) ԵՎ N ( $\beta$ -5-ՄԵՏՕՔՍԻԻՆԴՈՒԼԻԷԹԻԼ)  
ԻԶՈՒՆԴՈՒԻՆՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇՈՒՐՋԸ

### Ա մ ֆ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է N ( $\beta$ -ինդոլիլէթիլ) և N ( $\beta$ -5-մետօքսիինդոլիլէթիլ) իզոինդոլինների քլորհիդրատների, յոդմեթիլատների ու յոդէթիլատների ազդեցութիւնը նարկոզի տակ գտնվող կատունների արյան ճնշման և շնչառութիւն, վեգետատիվ հանգույցների, ինչպես նաև արյան ճնշման այն փոփոխութիւնների վրա, որոնք առաջացել են ադրենալինի և սերոտոնինի ներմուծմամբ:

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ ուսումնասիրված նյութերը 1—10 մգ/կգ դոզաների դեպքում (ներերակային) ունեն հիպոթենզիվ ազդեցություն: Նյութերի մեծ մասը առաջացնում է նաև շնչառության խանգարում:

Ուսումնասիրված իզոինդոլինները, բացառությամբ N (β-ինդոլիլէթիլ) իզոինդոլինի յոդէթիլատի, ճնշող ազդեցություն ունեն սիմպատիկ հանգույցների և մակերիկամների ն-խոլինոռեակտիվ սիստեմների վրա: N (β-ինդոլիլէթիլ) իզոինդոլինի յոդէթիլատը 1—5 մգ/կգ դոզաների դեպքում նպաստում է ն-խոլինոռեակտիվ սիստեմների վրա սուբէխոլինի ունեցած գրգռիչ ազդեցության ուժեղացմանը: Հետազոտված նյութերը ճնշող ազդեցություն ունեն նաև թափառող ներվի սրտային հանգույցների ն-խոլինոռեակտիվ սիստեմների վրա:

5—10 մգ/կգ դոզաների դեպքում իզոինդոլինները կանխում են սերոտոնինի (5-օքսիտրիպտամինի) հիպերթենզիվ ազդեցությունը: Միացությունների ներգործության ներքո փորրանում է նաև սերոտոնինի ազդեցության 1-ին հիպոթենզիվ փուլը, որը կարելի է բացատրել թափառող ներվի հանգույցների վրա նյութերի ճնշող ազդեցությամբ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биолог. науки), т. XII, 12, 1959.
2. Гилев А. П. Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов, Волгоград, 89, 1962.
3. Дардымов И. В. и Рыболовлев Р. С. Бюл. эксп. биолог. и мед., т. 40, 11, 41, 1955.
4. Мнджоян А. Л., Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биолог. науки), XII, 7, 1959.
5. Пидевич И. Н. Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения, Москва, 121, 1960.
6. Gyermek L. Pharm. Revs., 13, 3, 399, 1961.
7. Jacov J., Cugurra F. Arch. Int. pharmacodyn., 123, 362, 1960.
8. Maxwell R. Brit. Med. J., 4949, 1189, 1955.
9. Ontschorn A. S. and Jacob J. Brit J. Pharmacol. 15: 131, 1960.
10. Page G. J. Pharmacol. Exper. Ther. 105: 58, 1952.
11. Page G. and McCubbin J. W. Am. J. Physiol. 174: 436, 1953.
12. Reid G., Rand M. Nature 169: 801, 1952.
13. Plumer A. J., Trapold J. H., Schneider J. A., Maxwell R. A., Eare A. E. J. Pharmacol. Exper. Ther. 115: 172, 1955.
14. Rice L. M., Gragan C. H., Reid E. E. J. Am. Chem. Soc. 75: 4911, 1953.
15. Woolley D. W., Show E. J. Am. Chem. Soc. 74: 2948, 1952.