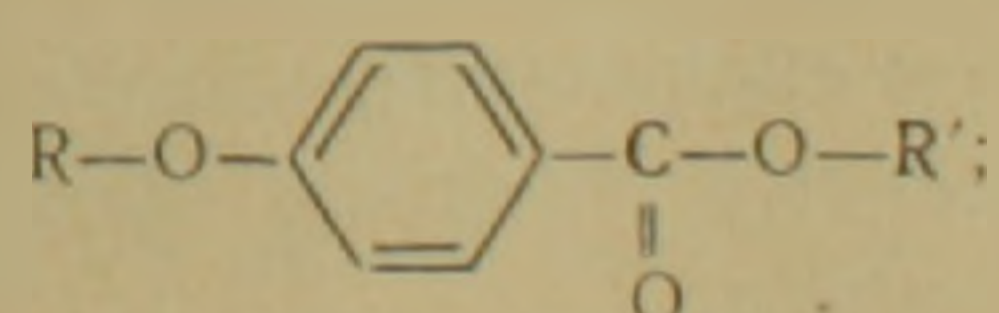


Н. Е. АКОПЯН, Р. А. АЛЕКСАНИЯН, Л. Х. ХЕЧУМЯН

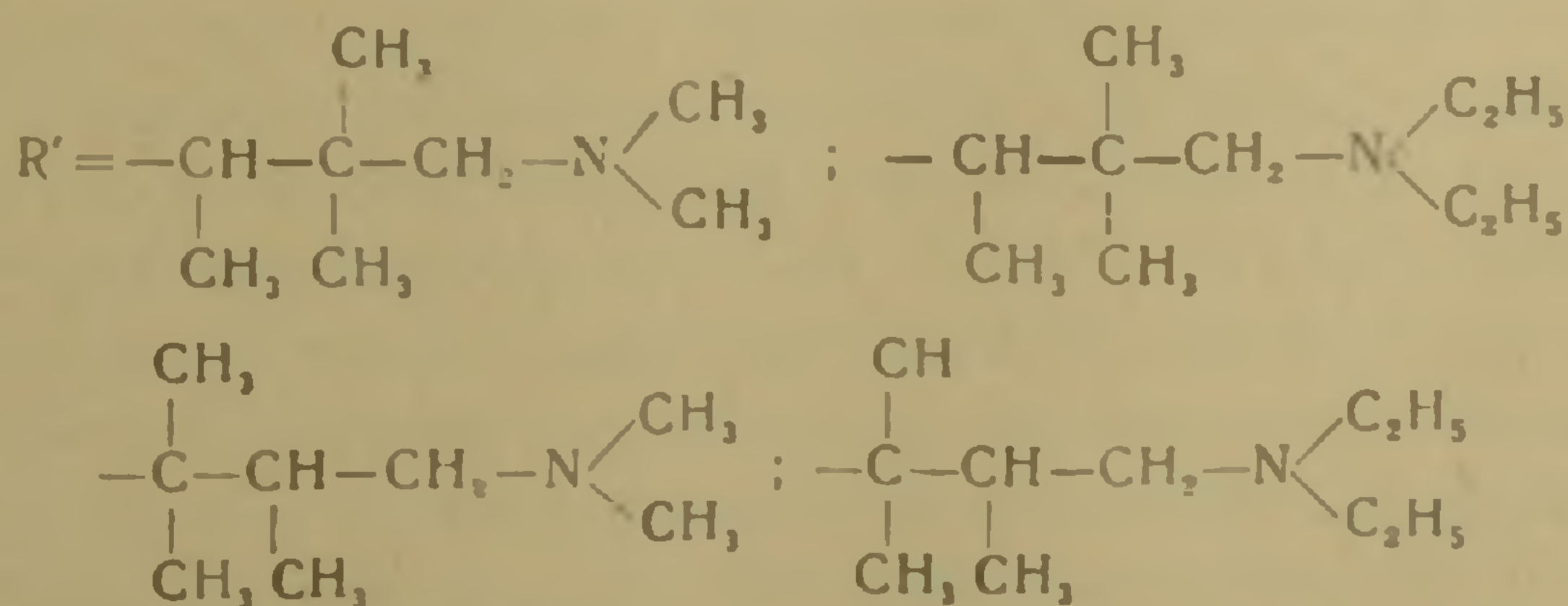
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ АМИНОЭФИРОВ П-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Исследование холинолитических свойств большого числа эфиров п-алкоксибензойных кислот с различными аминоспиртами показало, что соединения, содержащие в аминоспиртовой части молекулы α -метил-пропанол, обладают сравнительно более кратковременным действием, чем соединения, содержащие две метильные группы [1]. Это объясняется тем, что аминоэфиры, содержащие одну метильную группу, быстрее подвергаются гидролизу в организме, в то время как соединения, содержащие две метильные группы в положении α и β , труднее подвергаются гидролизу и поэтому обладают более выраженным и длительным действием. Отобранные из этой группы наиболее активные соединения ганглерон [2] и кватерон [3] применяются в медицинской практике. С целью дальнейшего выяснения зависимости биологического действия от количества и расположения метильных групп в аминоалканольной цепи аминоэфиров п-бутоксibenзойных кислот были изучены холинолитические свойства аналогов ганглерона с аминоспиртами изомерного строения, содержащими в одном случае в α -положении, а в другом в β —дополнительно по одной метильной группе [4].

В настоящем сообщении приводятся фармакологические данные, характеризующие группу аминоэфиров п-алкоксибензойной кислоты, состоящую из 40 соединений со следующей общей формулой:



где $R = \text{C}_4\text{H}_9$ и $i\text{C}_4\text{H}_9$,



Все соединения изучались в виде хлоргидратов иодметилатов, бромметилатов, подэтилатов и бромэтилатов.

Влияние на кровообращение и дыхание. Влияние на кровообращение и дыхание изучалось на кошках под гексеналовым наркозом. Кровяное давление регистрировалось в сонной артерии посредством ртутно-

го манометра. Дыхание—капсулой Маррея, соединенной с трехходовой трахеальной трубкой.

Все вещества вводились внутривенно в дозах 0,1—3 мг/кг. В результате исследований оказалось, что в изученных дозах аминоэфир *p*-алкоксибензойной кислоты не вызывают отчетливых изменений дыхания. Отдельные соединения в дозах 0,1—2 мг/кг вызывали более или менее выраженное понижение кровяного давления. Гипотензивное действие проявлялось сильнее у четвертичных соединений (рис. 4а, б). Соединения, содержащие α,α -диметил β -метил пропиловый спирт, по гипотензивному действию оказались активнее α -метил β,β -диметиловых аналогов. Введение метильной группы в α -положение увеличивало гипотензивное действие препаратов. Эти соединения понижали кровяное давление, начиная с дозы 0,1—0,5 мг/кг. Определенной зависимости гипотензивного действия от изменения радикала R в кислотной части молекулы не отмечалось. В большинстве случаев диэтиламинопроизводные по гипотензивному действию уступали диметиламинопроизводным.

Влияние на холинореактивные системы. Влияние на холинореактивные системы аминоэфиров *p*-алкоксибензойной кислоты изучалось как на изолированных органах, так и в условиях опыта на целом животном. О действии препаратов на периферические Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц судили по их влиянию на ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки. Препараты изучались в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$. В изученных концентрациях препараты прямым (холиномиметическим) действием не обладали. Все соединения оказывали выраженное никотинолитическое действие, т. е. уменьшали или полностью снимали ацетилхолиновое сокращение мышц.

Для выяснения связи химического строения с никотинолитическим действием были найдены концентрации препаратов, снижающие ацетилхолиновое сокращение на 50%. В результате исследований выяснилось, что за редким исключением соединения, содержащие изобутиловый радикал, по никотинолитическому действию превосходят соединения, содержащие бутиловый радикал.

Отмечено, что при изменении аминоспиртовой части молекулы у соединений, содержащих изобутиловый радикал, никотинолитическая активность повышается при перемещении третьей метильной группы из положения β в положение α (рис. 1). Некоторые из этих соединений в концентрациях $1 \cdot 10^{-9}$ — $1 \cdot 10^{-12}$ снимают ацетилхолиновое сокращение полностью. У соединений, содержащих бутиловый радикал, наблюдается обратная зависимость, т. е. наибольшей активностью обладают соединения, содержащие в аминоспиртовой части α -метил β,β -диметилпропиловый спирт, отдельные соединения этого ряда снижают ацетилхолиновое сокращение на 100% в концентрациях $1 \cdot 10^{-10}$ — $1 \cdot 10^{-11}$, но действие необратимое.

В большинстве случаев галлоидалкилирование приводит к повышению никотинолитической активности. Не удалось установить определенной зависимости никотинолитического действия от наличия йода или

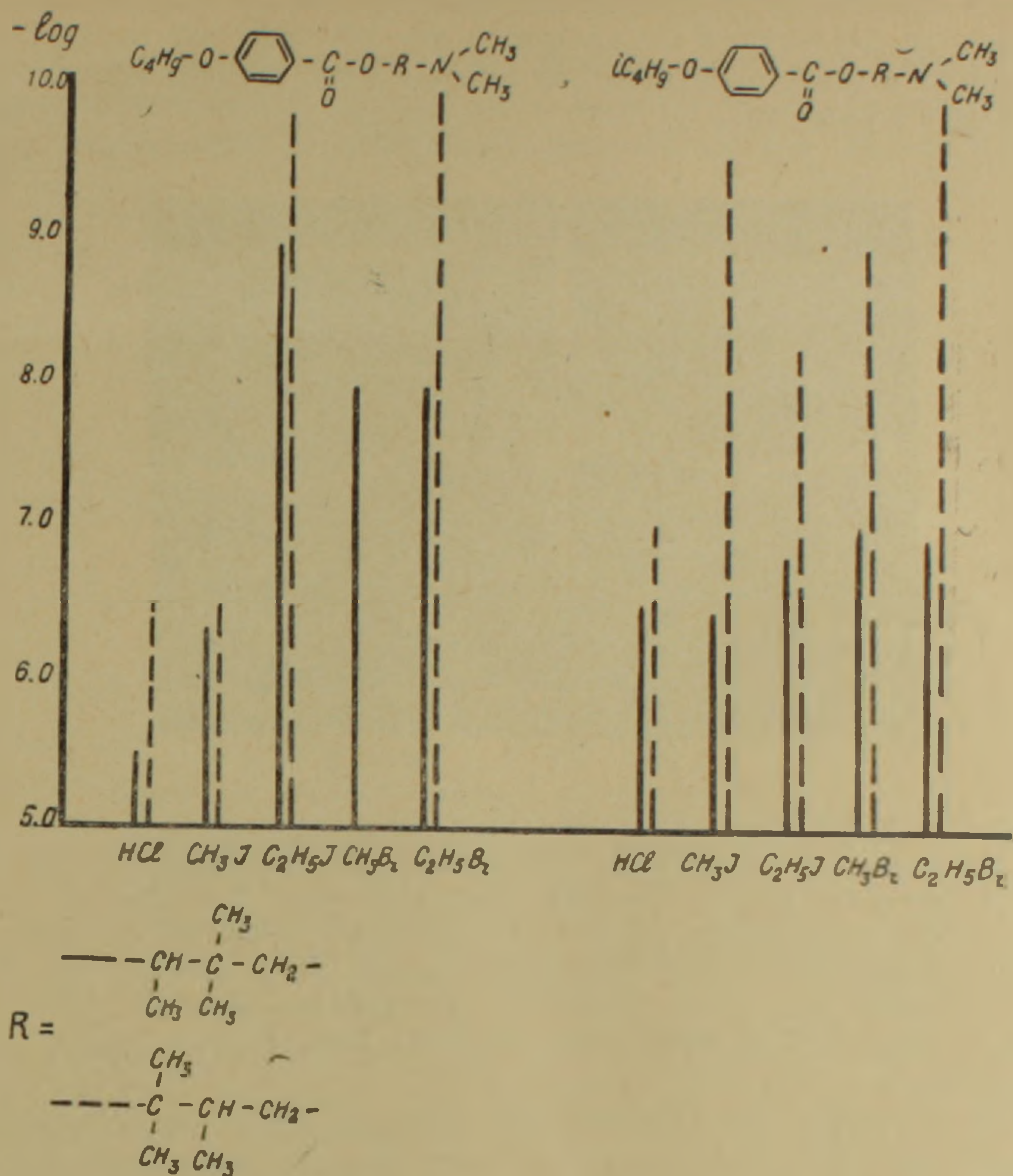


Рис. 1. Изменение никотинолитического действия аминоэфиров п-алкоксибензойных кислот. По оси ординат: отрицательные логарифмы концентраций, снижающих ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки на 50%. По оси абсцисс: соли препаратов с различными аминокспиртами. Непрерывные линии 2-метил 3,3-диметилпропиловый спирт. Прерывистые линии 2,2-диметил-3-метилпропиловый спирт.

брома в структуре аминоэфира: в одних случаях оказались активнее иодалкилаты, в других—бромалкилаты. За исключением отдельных соединений диэтиламинопроизводные по никотинолитическому действию были сильнее соответствующих диметиламинопроизводных.

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 никотинолитический препарат субехолин. Опыты ставились на наркотизированных кошках. Препараты вводились внутривенно в дозе 0,1—3 мг/кг, а субехолин в дозе 20—40γ на кошку. Проведенные исследования показали, что аминоэфиры п-алкоксибензойной кислоты способны угнетать эффекты субехолина как на дыхании, так и

на кровяном давлении. У хлоргидратов это действие проявлялось при введении их в дозах порядка 0,5—3 мг/кг, а у йод и бром алкилатов в дозах 0,05—1 мг/кг (рис. 2).

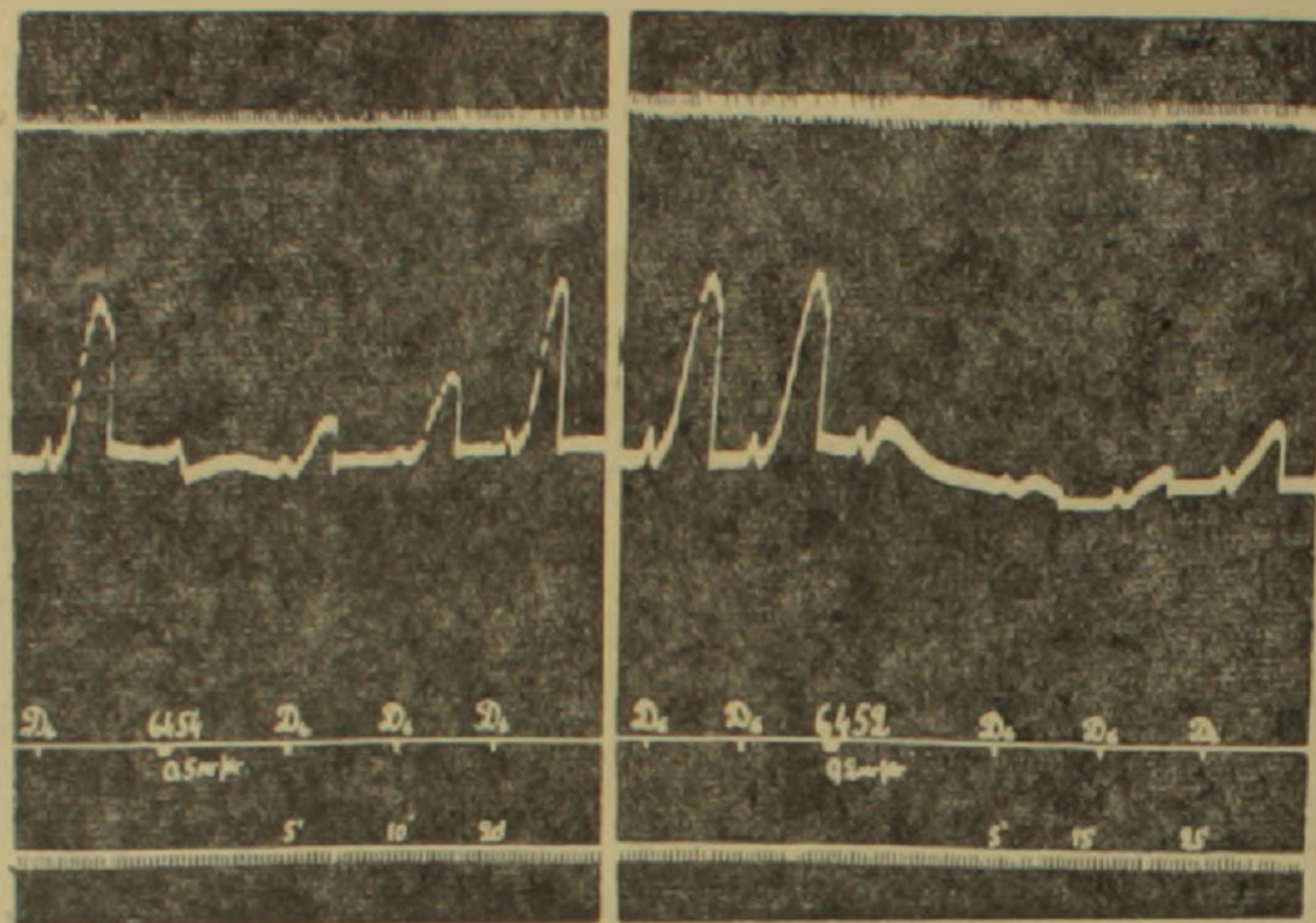


Рис. 2. Влияние аминоэфиров бензойной кислоты на гипертензивный эффект субехолина. Опыт на наркотизированной кошке. Регистрация сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, отметка введения, отметка времени. Препарат 6454—хлоргидрат α,α -диметил β -метил- γ -диметиламинопропилового эфира парабутоксibenзойной кислоты. Препарат 6452—бромметилат α , метил β,β -диметил γ -диэтиламинопропилового эфира параизобутоксibenзойной кислоты.

Для выяснения связи химического строения с никотинолитическим действием сравнивались дозы препаратов, уменьшающие прессорную реакцию субехолина на 50%. В результате сравнений оказалось, что соединения, содержащие в кислотной части молекулы изобутиловый радикал, по ганглиоблокирующему действию активнее соответствующих соединений с бутиловым радикалом. При изменении аминокислотной части молекулы выяснилось, что наибольшей никотинолитической активностью обладают соединения с α,α -диметил β -метилпропиловым спиртом. Перемещение третьей метильной группы в положение β ведет к понижению активности (рис. 3). В подавляющем большинстве случаев замена метиловых радикалов у азота этиловыми приводило к повышению активности.

С целью установить, действительно ли препараты блокируют вегетативные ганглии или же уменьшение гипертензивного эффекта субехолина связано с их адреналитическим действием, было изучено влияние соединений на эффекты адреналина (адреналин вводился внутривенно в дозе 20 γ /кг). В дозах, угнетающих эффекты субехолина, препараты не влияли на подъем кровяного давления, вызванный адреналином.

Действие на парасимпатические ганглии сердца. Для изучения влияния препаратов на парасимпатические ганглии сердечных волокон

блуждающего нерва определяли их действие на гипотензивные эффекты, вызванные электрическим раздражением шейного участка блуждающего нерва. Большинство соединений в изученных дозах в той или иной

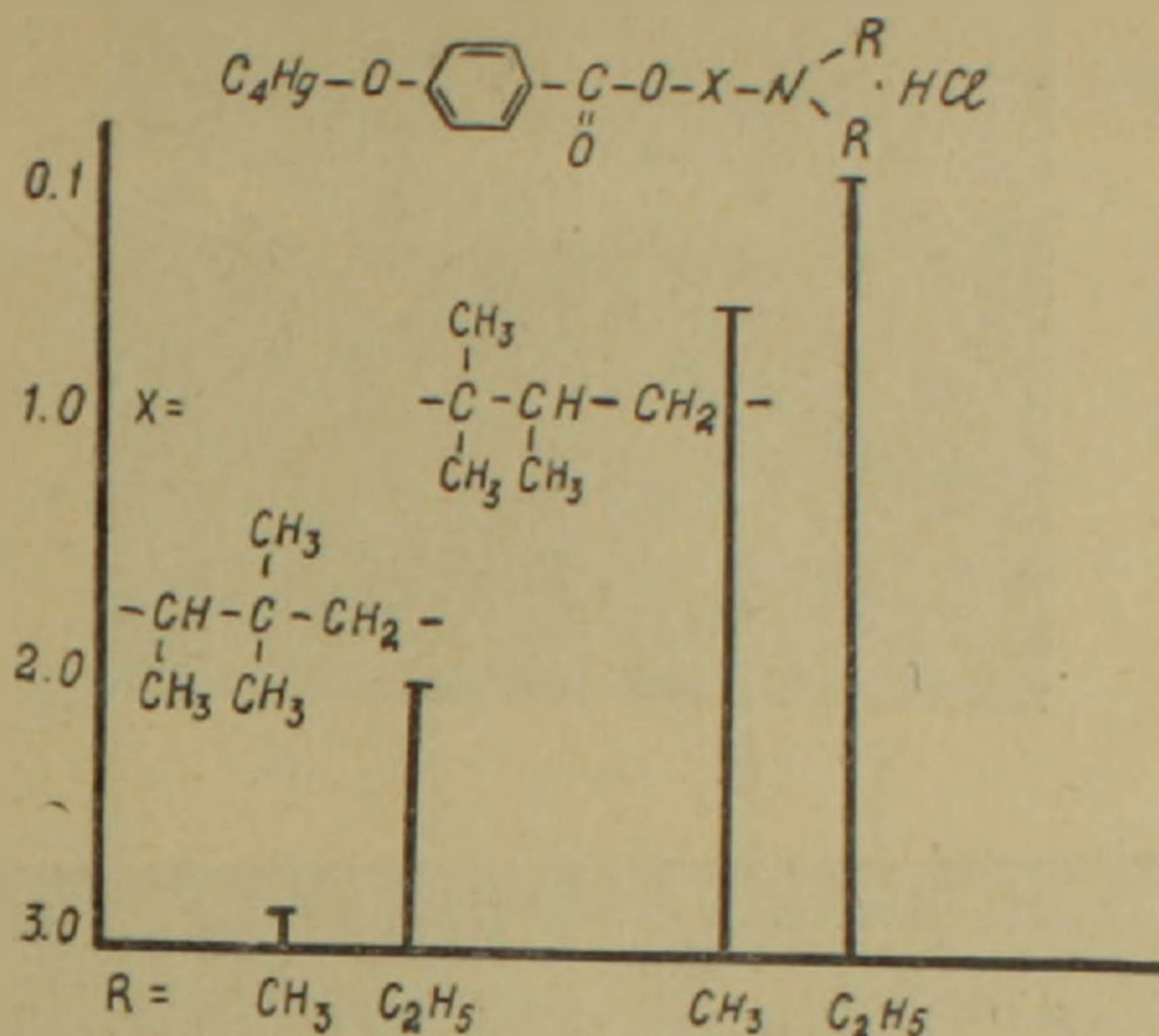


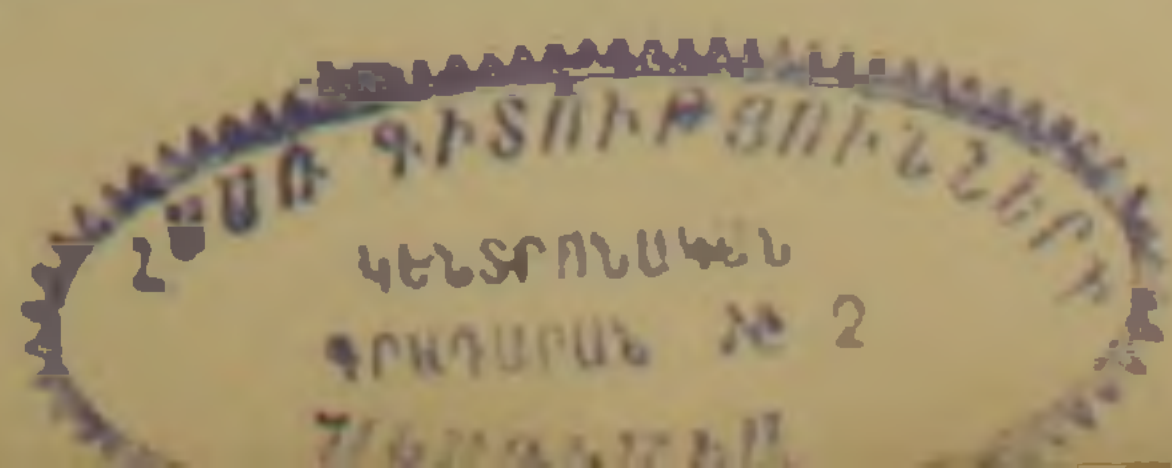
Рис. 3. Влияние хлоридов парабутоксibenзойной кислоты на гипертензивный эффект субехолина. По оси ординат: отложена относительная сила препаратов, выраженная обратной величиной дозы ED_{50} . По оси абсцисс: строение аминоспиртовой части молекулы.

мере уменьшали депрессорный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва. У хлоридов это действие проявлялось в дозах порядка 2—3 мг/кг, у нодалкилатов в дозах 0.5—1 мг/кг (рис. 4).

Для выяснения связи строения с действием были найдены дозы, уменьшающие эффект блуждающего нерва на 50%. В результате исследований выяснилось, что соединения, содержащие в кислотной части молекулы бутиловый радикал, обладают более выраженным действием. Зависимость никотинолитического действия от изменения аминоспиртового радикала рассмотрим в ряду хлоридов парабутоксibenзойной кислоты. Как видно из рис. 5, соединения, содержащие α,α -диметил β -метилпропиловый спирт, активнее соответствующих соединений, содержащих α -метил β,β -диметилпропиловый спирт. Диэтиламинопроизводные по ганглиоблокирующему действию в большинстве случаев оказались активнее соответствующих диметиламинопроизводных.

В этих же опытах на кошках изучалось влияние препаратов на депрессорный эффект, вызванный внутривенным введением ацетилхолина. Изученные соединения не изменяли депрессорное действие ацетилхолина. Исходя из этого можно заключить, что нарушение проведения по блуждающему нерву зависит от действия препаратов на уровне парасимпатических ганглиев сердца.

В опытах на изолированной кишке кошки изучалось действие препаратов на тонус, спонтанные сокращения кишки, на сокращения, вы-



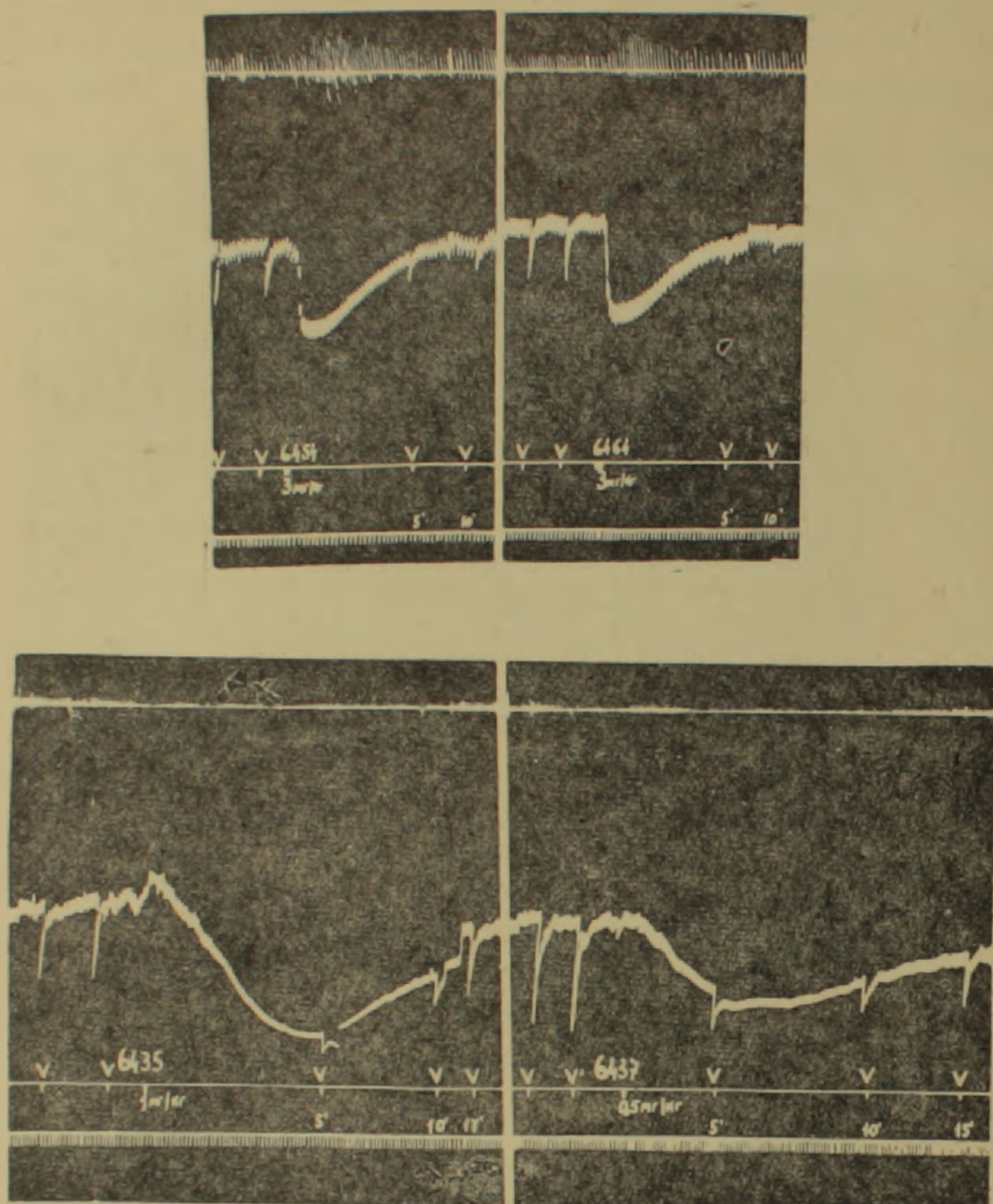


Рис. 4. Влияние препаратов на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени. а) хлоргидраты α,α -диметил- β -метил- γ -диметиламинопропилового эфира парабутокси (6454) и параизобутокси (6464) бензойной кислоты; б) препарат 6435 — иодметилат, 6437 — бромметилат α -метил β,β -диметил- γ -диметиламинопропилового эфира парабутоксibenзойной кислоты.

званные ацетилхолином. Большинство изученных соединений в разведениях $1 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ не изменяли тонус и высоту ацетилхолиновых сокращений кишки. Отдельные соединения с различными аминспиртами в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ снижали ацетилхолиновое сокращение кишки на 25—75%.

Действие препаратов на нервно-мышечную проводимость. Опыты проводились на кошках под нембуталовым наркозом. Регистрировались сокращения икроножной мышцы в ответ на электрическое раздражение периферического конца перерезанного седалищного нерва. Вещества вводились внутривенно в дозе 3 мг/кг. В результате исследований выяс-

нилось, что аминоэфиры п-алкоксибензойной кислоты не оказывают влияния на сокращение икроножной мышцы, т. е. не обладают кураризирующим действием.

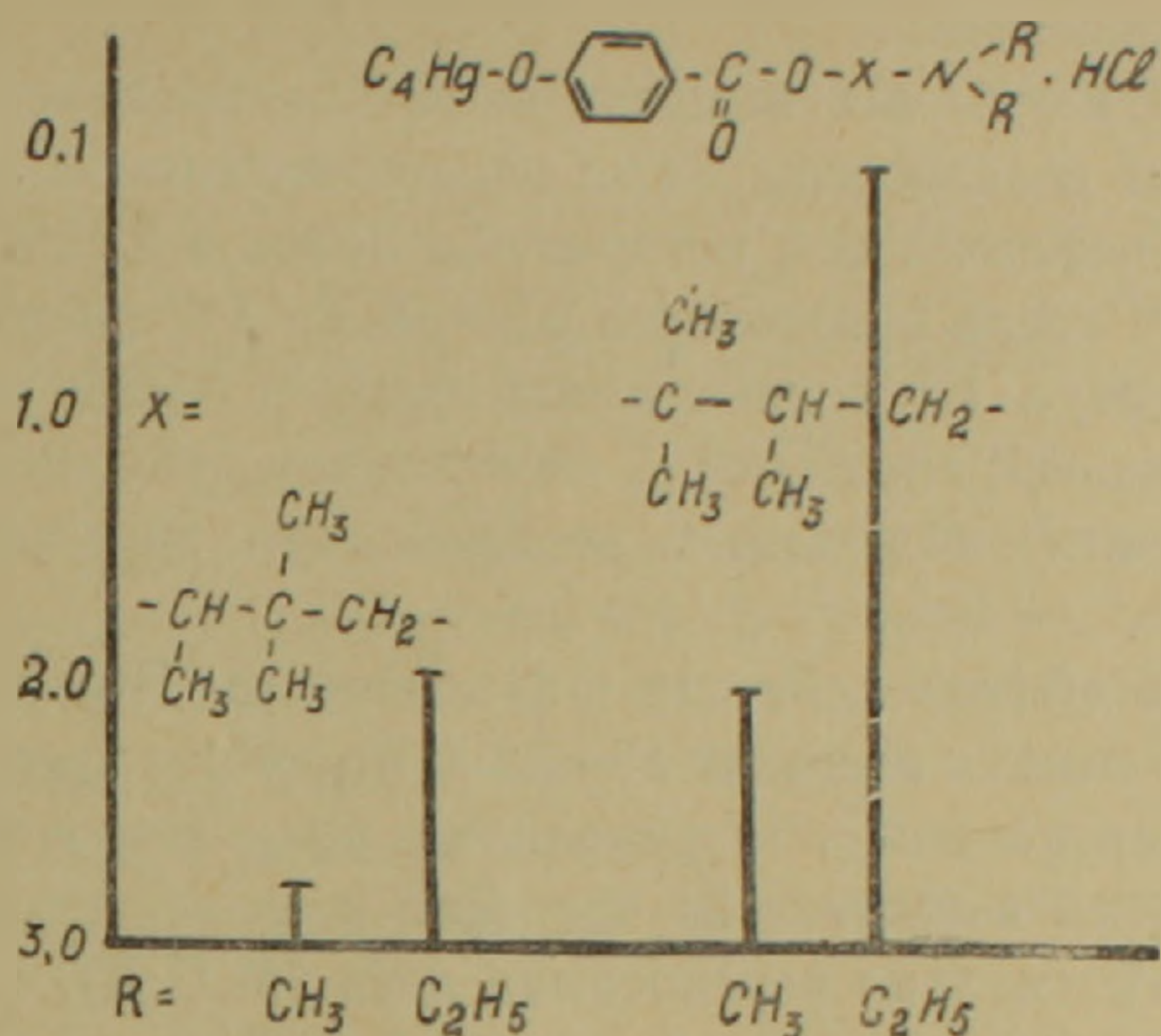


Рис. 5. Влияние хлоридов парабutoксибензойной кислоты на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва. По оси ординат: отложена относительная сила препаратов, выраженная обратной величиной дозы ED_{50} . По оси абсцисс: строение аминоспиртовой части молекулы.

Действие на тонус бронхов. Опыты проводились на обездвиженных дитилином (1 мг/кг дитилина внутримышечно) кошках. Регистрация бронхоспазма производилась при искусственном дыхании с помощью пистонрекордера по методу Концент-Ресслера в модификации Турпаева. Экспериментальный спазм бронхов вызывался внутривенным введением прозерина в дозе 0,2 мг/кг. Изучаемые соединения вводились внутривенно в дозе 1—3 мг/кг.

В результате опытов выяснилось, что изученные соединения обладают слабым бронхоспазмолитическим действием. Отдельные соединения, содержащие α, α -диметил β -метил γ -диэтиламинопропиловый спирт в дозе 3 мг/кг, уменьшают спазм бронхов на 25—50%.

Действие на коронарное кровообращение. Влияние препаратов на коронарное кровообращение изучалось в острых опытах на кошках, находившихся под уретановым наркозом. Регистрировали объемную скорость оттока крови из коронарного синуса. Опыты показали, что изученные соединения в дозе 1—3 мг/кг увеличивают количество оттекающей крови из коронарного синуса на 15—20% в течение 60 мин.

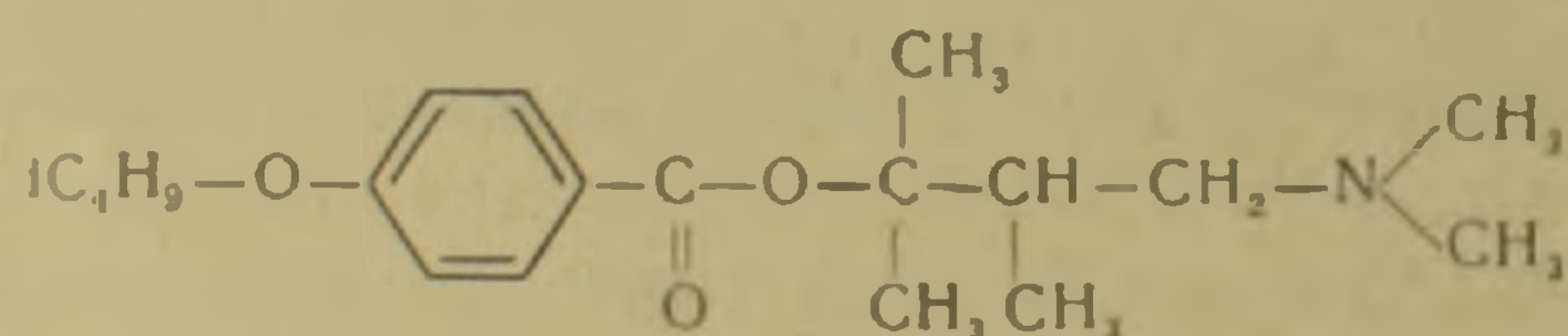
Анестезирующее действие. Исследование способности веществ вызывать концевую анестезию проводилось на роговице глаза кролика по методу Ренье. Определялись единицы Ренье (Е. Р.)—сумма числа прикосновений в течение часа до появления роговичного рефлекса при инстилляции 0,1—1% растворов препарата.

Результаты опытов показали, что изученные соединения обладают нерезко выраженными анестезирующими свойствами. Анестетическая активность диметиламинопроизводных выше, чем у соответствующих диэтиламинопроизводных.

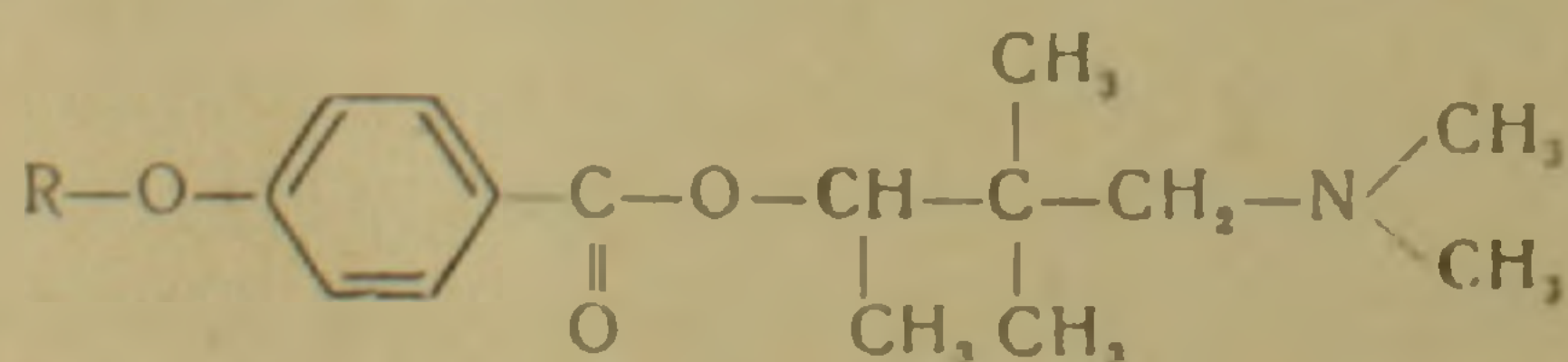
Способность изученных веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась на седалищном нерве декапитированной лягушки. Определялось время рефлекса при погружении лапок в 0,25% раствор соляной кислоты до и после приложения 0,25—0,5 и 1% раствора препарата на обнаженный нерв. Изученные аминоэфиры в 0,25% растворе не вызвали проводниковой анестезии. С увеличением дозы препаратов (0,5—1%) в ряде случаев наблюдались необратимые нарушения проводимости нерва.

Определение общего действия и токсичности. Исследование проводилось на белых мышах весом от 18—22 г. Растворы препаратов готовились на дистиллированной воде и вводились подкожно в области спинки. Наблюдения велись в течение 24 час. Для всех изученных соединений определялась максимально переносимая доза (М.П.Д), т. е. количество вещества в мг/кг веса, при введении которого пяти мышам не погибала ни одна из них. Представлялось интересным выяснить изменение токсичности в зависимости от химических изменений. Изучалась токсичность всех хлоргидратов, а также некоторых йод и бром алкилатов (всего изучено 22 препарата).

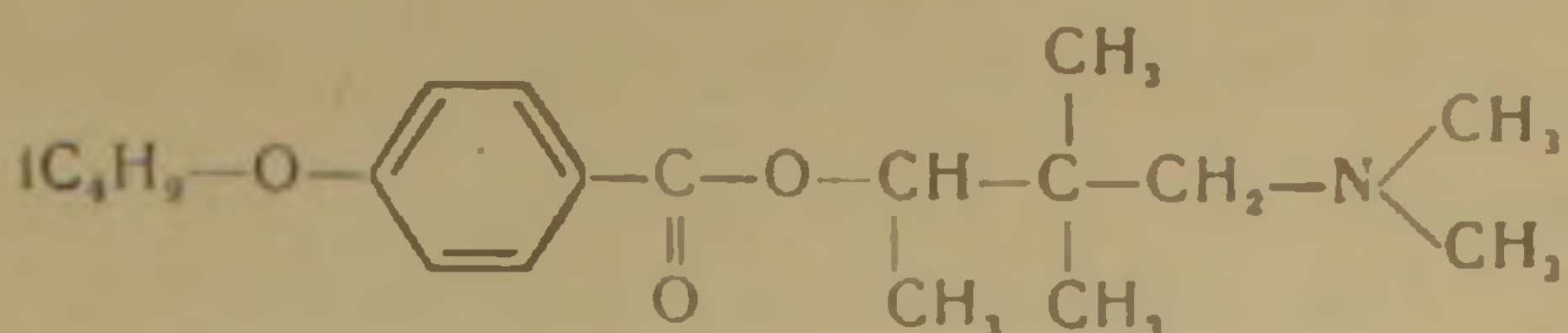
Опыты показали, что галлоидалкилирование ведет к повышению токсичности препаратов. Если максимально переносимая доза хлоргидрата



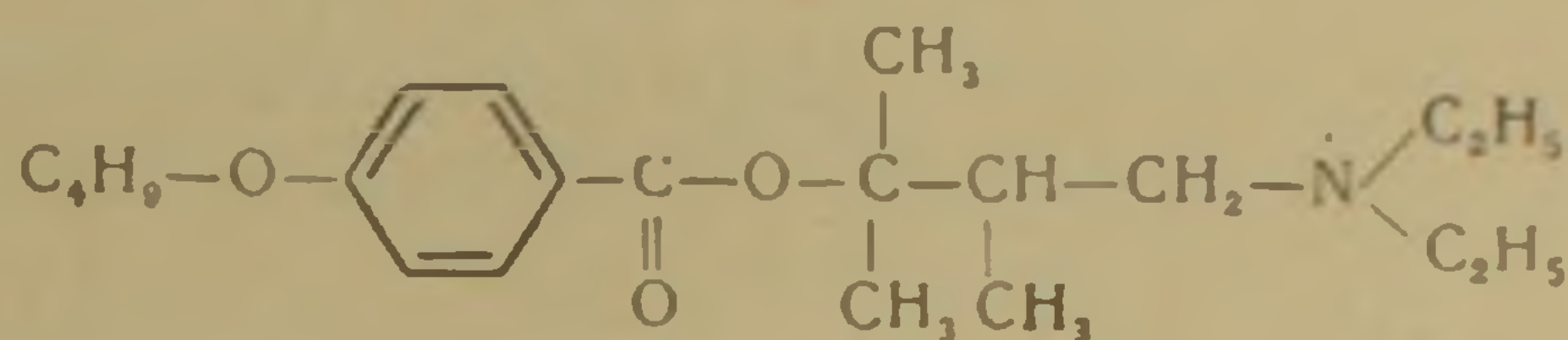
α , α -диметил β -метил γ -диметиламинопропилового эфира параизобутоксибензойной кислоты равна 400 мг/кг веса, то у галлоидалкилатов она составляет 50 мг/кг и 25 мг/кг веса. Такое же повышение токсичности наблюдается в ряду соответствующих диэтиламинопроизводных, а также у аминоэфиров, содержащих α -метил β , β -диметил γ -диметиламинопропиловый спирт



В ряду хлоргидратов изменение строения алкоксирадикала в кислотном остатке при условии сохранения без изменений аминокислотной части дает следующую картину зависимости. Среди эфиров α -метил β , β -диметил γ -диметиламинопропилового спирта токсичность соединения с бутиловым радикалом (200 мг/кг) в 3 раза больше токсичности соответствующего соединения с изобутиловым радикалом (600 мг/кг)



В ряду эфиров α,α -диметил β -метил- γ -диэтиламинопропилового спирта препарат с бутиловым радикалом



превосходит в 4 раза токсичность препарата с изобутиловым радикалом (50 мг/кг и 400 мг/кг соответственно). В остальных случаях изменения в кислотной части молекулы не приводили к изменению токсичности препаратов. Соединения, содержащие α -метил β,β -диметил γ -диалкиламинопропиловый спирт, менее токсичны по сравнению с соединениями, содержащими α,α -диметил β -метил γ -диалкиламинопропиловый спирт.

В ы в о д ы

Результаты исследования показали, что изученные аминоэфиры параалкоксибензойных кислот обладают сильно выраженным никотинолитическим действием: тормозят ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки и оказывают выраженное ганглиоблокирующее действие.

Отмечается следующая зависимость активности соединений от их строения: при одном и том же аминспиртовом радикале наибольшей активностью обладают соединения, содержащие в кислотной части молекулы изобутиловый радикал. Замена изобутилового радикала на нормальный бутиловый несколько снижает активность.

Изменения в аминспиртовой части сложных эфиров более сильно отражаются на силе действия исследуемых соединений.

Так, независимо от строения кислотной части молекулы, наибольшей активностью обладают производные α,α -диметил- β -метил- γ -диалкиламинопропанолов.

Перемещение второй метильной группы из положения α в положение β -алканоловой цепи приводит к снижению активности.

В большинстве случаев диэтиламинопроизводные оказались сильнее соответствующих диметиламинопроизводных.

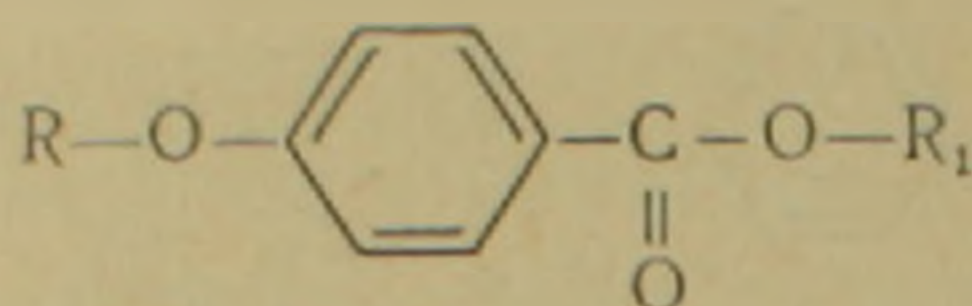
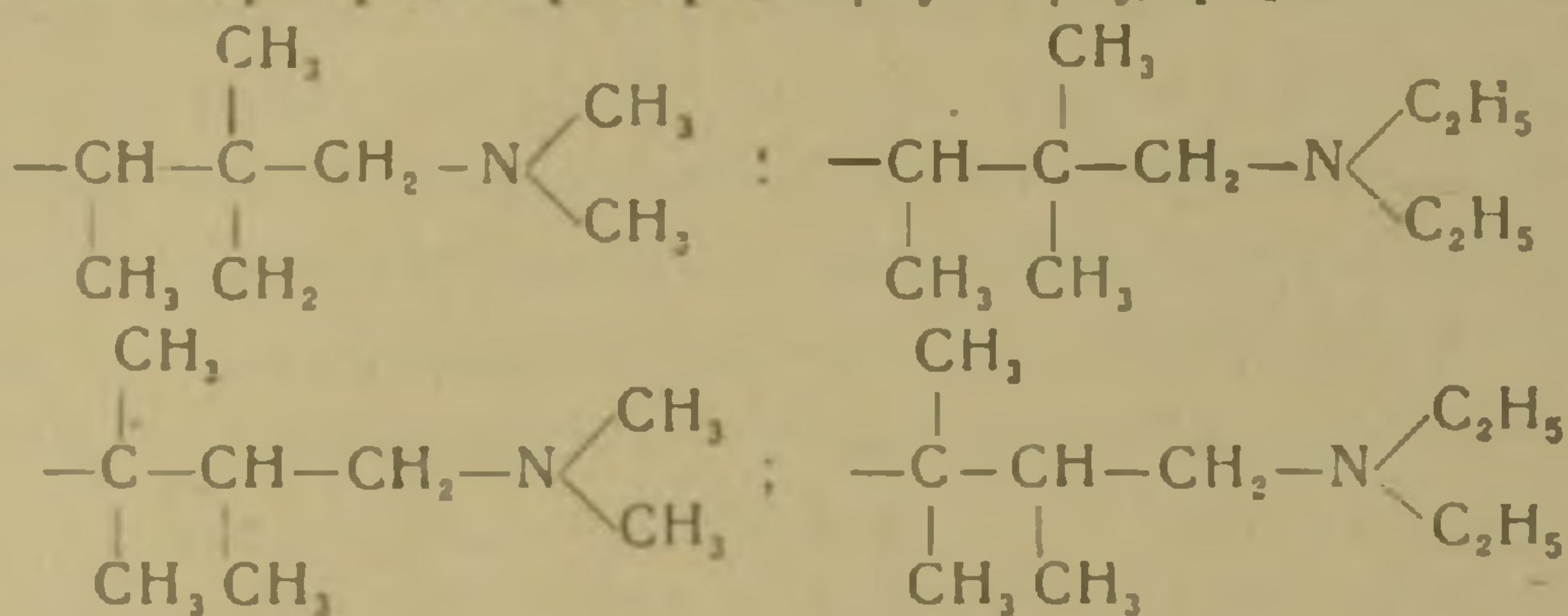
Следует отметить, что галлоидалкилирование и перевод аминной группы в аммонийную значительно усиливает холинолитическое действие, четвертичные соли проявляют большую активность по сравнению с хлоргидратами. Однако, как правило, повышается также токсичность соединений.

Ն. Ե. ՀԱՎՈՐՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Լ. Խ. ԽԵՉՈՒՄՅԱՆ

Պ-ԱԼԿՈՔՍԻՐԵՆՉՈԱԿԱՆ ԹԹՎԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱՄԻՆՈՒՍԹԵՐՆԵՐԻ
ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հետազոտված են պարա-ալկոքսիրենզոական թթվի հետևյալ ածանցյալները՝

որտեղ R հավասար է C_4H_9 ; C_6H_5 , իսկ R' 

Ուսումնասիրությունները ցույց տվին, որ այդ շարքի բոլոր միացությունները օժտված են նկատելի խիստինոլիտիկ, գանգլիոլիտիկ հատկություններով:

Թթվային մնացորդի ալկոքսի ռադիկալի փոփոխման դեպքում, երբ ամինոսպիրտային մասը մնում է անփոփոխ, նկատվում են հետևյալ օրինաչափությունները.

1. Միացությունների ճնշող մեծամասնության մոտ իզոբուտիլ ռադիկալով օժտված պրեպարատները ավելի ակտիվ են, քան թթվային մասում բուտիլային մնացորդ պարունակող նյութերը:

2. էսթերների ամինոսպիրտային մասում կատարվող փոփոխություններն ավելի զգալի ազդեցություն են թողնում պրեպարատների ակտիվության վրա: Այսպես՝ α , α դիմեթիլ- β -մեթիլ- γ -դիալկիլամինոպրոպանոլներն օժտված են խիստինոլիտիկ և գանգլիոլիտիկ ազդեցությամբ:

Երկրորդ մեթիլ խմբի տեղաշարժումը ալֆա դրությունից դեպի բետտա դրությունը նկատելի չափով իջեցնում է միացության ակտիվությունը:

Դիէթիլամինոմիացությունները մեծ մասամբ ավելի ակտիվ են, քան համապատասխան դիմեթիլ ամինոածանցյալները: Պետք է նշել, որ հալոփղալկիլացումն զգալիորեն ուժեղացնում է նյութերի խիստինոլիտիկ ազդեցությունը:

Զորրորդական աղերը ցուցաբերում են ավելի բարձր ակտիվություն, քան քլորհիդրատները, սակայն համեմատականորեն բարձրանում է նաև միացությունների տոքսիկականությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Акопян Н. Е., Самвелян В. М. и др. Биологические свойства химических соединений. Вып. 1, 189, Ереван, 1962.
2. Акопян Н. Е. В кн. Ганглерон и опыт его клинического применения, Ереван, 51, 1959.
3. Акопян Н. Е. и Алексанян Р. А. Фарм. и токсикол., 23, 4, 316, 1960.
4. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Дохикян А. А. и Оганесян А. Н. ДАН АрмССР, 23, 1, 21, 1961.