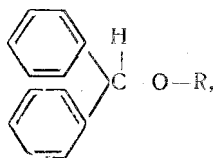


Г. А. МЕДНИКЯН

К ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА И ХЛОРГИДРАТОВ ДИМЕТИЛ- АМИНОЭТИЛЕНОВЫХ ЭФИРОВ БЕНЗГИДРОЛА

Установлено, что область применения противогистаминных препаратов не ограничивается так называемыми аллергическими заболеваниями, они весьма эффективны при ряде нервных заболеваний, таких, как хорея, паркинсонизм, подкорковый энцефалит с гиперкинезом, синдром Меньера и др. Таким образом, противогистаминные препараты обладают весьма разносторонней терапевтической активностью.

Активными противогистаминными соединениями являются простые аминоэфиры бензгидрола, имеющие общую формулу:



где R является углеродной цепью, заканчивающейся первичным, вторичным или третичным азотом. Наиболее активными являются эфиры с остатками третичных аминов, эфиры с остатками вторичных аминов менее активны и наименее активны с остатками первичных аминов.

Соединения № 1—8 (таблица) были синтезированы в Институте тонкой органической химии АН АрмССР О. Л. Миджояном и Н. М. Морозовой. Наша цель была провести некоторый сравнительный фармакологический анализ указанных соединений. Исследовалась противогистаминная активность на кошках, где показателем служила степень гипотензивного действия гистамина под влиянием исследуемых соединений. После внутривенного введения наркотизированным кошкам исследуемых соединений в дозе 0,5—5 мг/кг веса животного эффект от гистамина, введенного внутривенно в дозе 1—2 г/кг, в той или другой степени уменьшался. При этом выяснилось, что наибольшей противогистаминной активностью обладает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола; 0,5 мг/кг этого соединения полностью и на продолжительное время снимает гистаминный гипотензивный эффект, вызываемый дозой 1 г/кг. Через 3 часа гистаминный эффект восстанавливается лишь на 30%.

По противогистаминной активности на кровяном давлении следующее место может занять хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола (бенадрил), который в дозе 0,5 мг/кг снижает гистаминовый гипотензивный эффект от дозы 2 г/кг лишь на 30%. Хлоргидрат

диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола (дисипал) и хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира метаметилбензгидрола обладают сравнительно еще меньшей противогистаминной активностью. В дозе 1 мг/кг они снижают гистаминную гипотензию лишь на 20—25%.

Что же касается хлорбензгидрилата диметиламиноэтанола и его метиловых производных, то их противогистаминная активность выражена еще слабее, особенно у хлорбензгидрилата диметиламиноэтанола: 5 мг/кг этого соединения снижает гистаминную гипотензию лишь на 10% (таблица).

Противогистаминное влияние исследуемых соединений обнаружилось и на гладкой мускулатуре изолированных кишечных отрезков морской свинки.

На этом объекте наибольшая активность также выявлена у хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола. В концентрации $5 \cdot 10^{-9}$ он снижает гистаминную контрактуру кишечного отрезка, вызванную гистамином в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ на 75%, а в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ снимает полностью. На этом объекте к предыдущему соединению по своей активности приближается хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола, который в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ снижает гистаминовую контрактуру на 60%, а в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ снимает полностью. Хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола в концентрации $5 \cdot 10^{-8}$ снижает гистаминную контрактуру лишь на 20%, а остальные соединения оказались еще менее активными, они в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ снижали гистаминную контрактуру лишь на 25—50% (таблица).

Таким образом, было установлено, что наиболее активным противогистаминным действием из исследованных соединений обладает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола. Следующее место по своей активности занимает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола (бенадрол, димедрол). Остальные соединения оказались более слабыми антигистаминными препаратами.

Общее действие и токсичность. Картина общего действия исследуемых веществ неодинакова у всех животных.

После подкожного введения белым мышам токсических доз хлорбензгидрилата диметиламиноэтанола и его метиловых производных, а также хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола у животных появляется вялость, ограниченность движений, атаксия, в особенности задних конечностей, понижение рефлексов, в то время как у хлоргидратов диметиламиноэтилового эфира бензгидрола и его орто- и метаметиловых производных вскоре после введения токсических доз развиваются спонтанные, часто повторяющиеся продолжительные клонико-тонические и тетанические судороги. Смерть наступает от паралича дыхания.

Степень токсичности исследуемых веществ колеблется в широких пределах. LD_{50} при подкожном введении белым мышам равняется: для хлорбензилгидрата диметилэтанола 75,4 мг/кг, для хлорортометилбенз-

гидрилата диметиламиноэтанола 200 мг/кг, для хлорметаметил бензгидрилата диметиламиноэтанола 262 мг/кг, для хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира бензгидрола 50 мг/кг, для хлоргидрата диметилового эфира ортометилбензгидрола 260 мг/кг, для хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира метаметилбензгидрола 360 мг/кг и для хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола 600 мг/кг (таблица).

По зависимости степени токсичности исследуемых веществ от их химической структуры можно заключить, что включением метилового радикала как у хлорбензгидрилат диметиламиноэтанолов, так и в хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола токсичность снижается, причем снижение неуклонно прогрессирует по мере изменения положения метилового радикала из орто- в паразположение.

Вообще же хлорбензгидрилат диметиламиноэтанола и его метиловые производные токсичнее хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира бензгидрола и его метиловых производных. Наименее токсичным при подкожном введении белым мышам оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, LD_{50} —600 мг/кг.

Влияние на элементы вегетативной нервной системы изучалось как на целых животных, так и на изолированных органах. В остром опыте на кошках изучалось влияние исследуемых соединений на проведение возбуждения по системе блуждающего нерва. Показателем служила реакция кровяного давления при раздражении индукционным током шейного ствола блуждающего нерва до и после внутривенного введения веществ. Опыты показали, что исследуемые вещества обладают парасимпатикотропным действием. Наиболее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола, который в дозе 0,25 мг/кг снимал реакцию кровяного давления на раздражение блуждающего нерва на 70%, а наименее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, который в дозе 1 мг/кг снижал реакцию на 45% (таблица).

Через час проводимость возбуждения по блуждающему нерву полностью восстанавливалась. На целом животном обнаружено также холинолитическое действие, выражающееся в уменьшении гипотензивного эффекта при внутривенном введении ацетилхолина. Наиболее активным холинолитиком оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, который в дозе 1 мг/кг снижал ацетилхолиновый гипотензивный эффект (таблица).

Холинолитическое действие исследуемых соединений было обнаружено и на изолированных кишечных отрезках кошки и кролика. Следует отметить, что эти вещества оказывают холинолитический эффект в концентрациях, значительно превышающих те концентрации, которые оказывают отчетливое антигистаминное действие. Так, исследуемые соединения расслабляли ацетилхолиновую контрактуру кишечного отрезка в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$, в то время как противогистаминное действие на

кишечном отрезке морской свинки проявлялось уже в концентрации $5 \cdot 10^{-9}$.

На кишечном отрезке было выявлено и миотропное действие исследуемых веществ. Наиболее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира метаметилбензгидрила, который в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ снижал контрактуру кишечного отрезка от хлористого бария ($1 \cdot 10^{-4}$) на 50%, в то время как от остальных соединений этот эффект достигался при концентрации $1 \cdot 10^{-6}$. Таким образом, миотропное действие выявляется в концентрациях, значительно превышающих концентрации, вызывавшие противогистаминный эффект.

Исследования влияния веществ на чувствительность к ацетилхолину прямой мышцы живота лягушки показали, что после четырехминутного воздействия исследуемых веществ на мышцу в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$, чувствительность к ацетилхолину снижалась на 30—50%.

Все эти исследования выявили холинолитическое действие исследуемых веществ.

Влияние на вегетативные ганглии изучалось на наркотизированных кошках. Исследовалось действие на эффект от субехолина (динометилаты дихолинового эфира пробковой кислоты). Как известно, субехолин избирательно действует на периферические никотиночувствительные холинореактивные системы и обладает стимулирующим действием на дыхание и кровяное давление. Степень ганглионарного действия исследуемых веществ определялась по уменьшению или снятию этого эффекта.

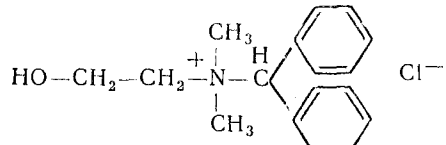
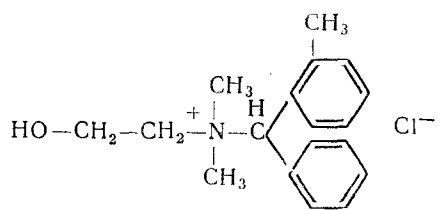
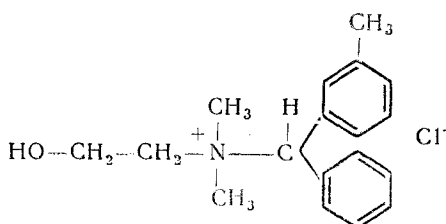
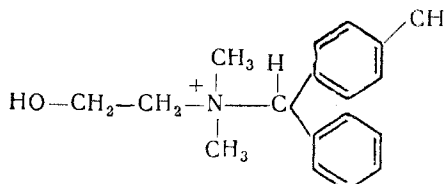
Исследуемые соединения в разной степени снижали эффект от субехолина. Наименее активными в этом отношении оказались хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола и хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола, который, снижал эффект от субехолина в дозе 3—5 мг/кг. Остальные соединения оказали такой же силы эффект в дозе 0,25—0,5 мг/кг.

Влияние на периферические чувствительные нервные элементы. Исследования терминальной анестезии по методу Ренье показали, что хлорортометилбензгидрилат диметиламиноэтанола, хлорметаметилбензгидрилат аминоэтанола, параклорметиламиноэтанола не обладают анестезирующим свойством. Остальные соединения обладают местноанестезирующим свойством различной силы. Наиболее активным оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, анестезирующая сила которого выражается в единицах Ренье:

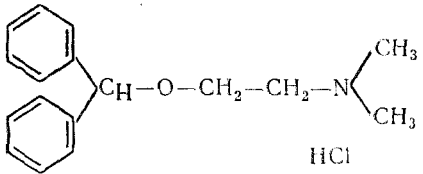
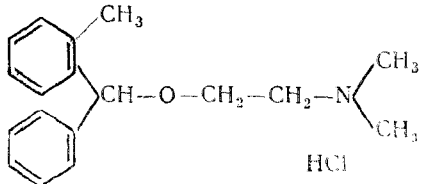
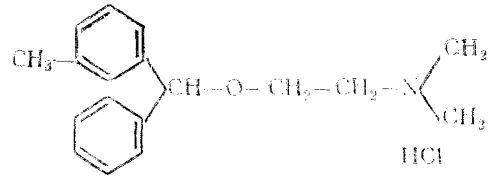
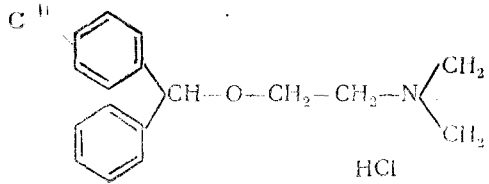
для 1% раствора	920
0,5%	» 445
0,25%	» 366
0,2%	» 42

Несколько меньше выражена анестезирующая активность у хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира ортометилбензгидрола и у хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира метаметилбензгидрола. Значительно

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА

№ п/п		Препараты	Влияние минимальных доз — в мг/кг (числитель) на эффект, выраженный в % (знаменатель) — от				Влияние минимальных доз в мг/кг на эффект от ацетилхолина в % на прямую мышцу живота лягушки	Влияние минимальных концентраций на эффект, выраженный в %			Терминальная анестезия в единицах Ренье, концентрация в %					LD ₅₀ мг/кг, п/к
			раздражения шейного блуждающего нерва	субехолина (либалиновый эфир пробковой кислоты)	ацетилхолина	гистамина		на гладкую мускулатуру кишки от			0,05	0,1	0,25	0,5	1,0	
								ацетилхолина	хлористого бария	гистамина						
1	5004		0,25/25	0,25/10	2,0/20	5/10	5.10 ⁻⁷ /50	5.10 ⁻⁷ /50	1.10 ⁻⁶ /100	1.10 ⁻⁷ /30	—	79	96	290	404	75,4
2	5243		0,25/60	0,5/100	2,0/25	2,0/20	1.10 ⁻⁶ /30	1.10 ⁻⁶ /50	1.10 ⁻⁶ /80	5.10 ⁻⁷ /25	анестезии нет					200
3	5130		0,5/47	0,5/10	5,0/25	2,0/10	1.10 ⁻⁶ /50	1.10 ⁻⁶ /50	2.10 ⁻⁶ /50	5.10 ⁻⁷ /75	анестезии нет					220
4	5244		0,5/60	0,5/38	5,0/35	2,0/10	1.10 ⁻⁶ /30	1.10 ⁻⁶ /0	5.10 ⁻⁷ /75	5.10 ⁻⁷ /40	анестезии нет					260

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОЭФИРОВ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОГИДРОЛОВ

5	5136	 HCl	0,5/90	5,0/20	2,0/20	0,5/30	$1 \cdot 10^{-6}/50$	$1 \cdot 10^{-7}/25$	$1 \cdot 10^{-6}/100$	$5 \cdot 10^{-9}/60$	—	—	=	—	432	50
6	5242	 HCl	0,25/70	3,0/100	5,0/25	1,0/25	$1 \cdot 10^{-6}/50$	$1 \cdot 10^{-6}/60$	$2 \cdot 10^{-6}/50$	$5 \cdot 10^{-8}/20$	—	—	45	289	964	260
7	5241	 HCl	1,0/50	0,5/10	2,0/10	1,0/30	$1 \cdot 10^{-6}/54$	$1 \cdot 10^{-6}/75$	$1 \cdot 10^{-7}/75$	$5 \cdot 10^{-7}/50$	—	26	54	301	832	360
	5245	 HCl	1,0/45	0,5/20	1,0/34	0,5/100	$1 \cdot 10^{-6}/34$	$1 \cdot 10^{-6}/50$	$1 \cdot 10^{-6}/50$	$5 \cdot 10^{-9}/75$	—	42	366	445	920	600

слабее анестезирующая активность у хлоргидрата диметиламиноэтилового эфира бензгидрола, где для 1% раствора—432 ед. Ренье (таблица).

Влияние на периферические сосуды. Опыты, проведенные на сосудах изолированного уха кролика по методу Кравкова и Писемского, с перфузией растворов исследуемых соединений в концентрации 1 : 25 000, 1 : 50 000 и 1 : 100 000, показали, что эти вещества в указанных концентрациях не изменяют просвета сосудов изолированного уха.

В ы в о д ы

1. Наиболее активным противогистаминным действием обладает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, следующее место по активности занимает хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира бензгидрола, однако токсичность его достаточно выражена $LD_{50}=50$ мг/кг, в то время как токсичность предыдущего препарата значительно меньше $LD_{50}=600$ мг/кг.

2. Все исследуемые вещества обладают холинолитическим действием. Они же являются достаточно активными ганглиоблокаторами. Наиболее активным из них является хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола.

3. Исследуемые соединения обладают местноанестезирующим действием. Наиболее активным анестетиком оказался хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола, анестезирующая активность 1% раствора которого выражается в 920 ед. Ренье.

4. В ряду исследованных соединений по своей сравнительно высокой противогистаминовой активности, наименьшей токсичности и по другим показателям следует выделить хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира параметилбензгидрола.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 17.III 1966 г.

Գ. Ա. ՄԵՐԵԿՅԱՆ

ԲԵՆԶՀԻԴՐՈԼԻ ԳԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈՒԹԱՆՈՒՄՆԵՐ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ
ՔԼՈՐԱԶԻԴԱՏՆԱԿԱՆ ԱՂԵՐԻ ԵՎ ԳԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈՒԹԱՆՈՒ
ՄԻ ՔԱՆԻ ԶՈՐՐՈՐԴԱՏԻՆ ԱՂԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱՅԻ ՇՈՐՔՁ

Ա մ փ և փ և ւ մ

Հակահիստամինային պրեպարատները օժտված են բազմակողմանի թեթևադերձ ակտիվությամբ: Ակտիվ հակահիստամինային միացություններ են հանդիսանում բենզհիդրոլի հասարակ ամինոէսթերները ածխաջրածնային շղիթայով, որոնք վերջանում են առաջնային, երկրորդային և երրորդային ազոտով:

Անհամեմատ ավելի ակտիվ են երրորդային ամինային միացությունը էսթերները, երկրորդային ամինային միացությունը էսթերները համեմատաբար թույլ են, իսկ առաջնային ամինային միացությունը էսթերներն ունեն ամենացածր ակտիվությունը:

Ներկա հաղորդման մեջ բերված են դիմեթիլամինոէթանոլի մի քանի շորորոգային աղերի և բենզհիդրոլի դիմեթիլամինոէթանոլային էսթերների քլորաջրածնական աղերի համեմատական ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքները:

Ուսումնասիրված են նրանց հակահիստամինային ակտիվությունը կատուների վրա, որտեղ որպես ցուցանիշ ծառայել է հիստամինի կողմից արյան ճնշման անկման աստիճանը ուսումնասիրվող պրեպարատների ազդեցության տակ:

Ուսումնասիրված է նաև փորձարկվող միացությունների ազդեցությունը ծովախոզուկի աղիի հարթ մկանային հատվածի, վեզետատիվ նյարդային համակարգի էլեմենտների, պերիֆերիկ զգացող նյարդային վերջույթների և պերիֆերիկ անոթների վրա: Ուսումնասիրվել են նաև բնդհանուր ազդեցությունը և տոքսիկականությունը:

Պարզված է, որ հետազոտված միացություններից անհամեմատ ավելի ակտիվ հակահիստամինային ազդեցությամբ օժտված է պարամեթիլ բենզհիդրոլի դիմեթիլ ամինոէթանոլային էսթերի քլորաջրածնական աղը: Հաջորդ տեղը ըստ ակտիվության զբաղեցնում է բենզհիդրոլի դիմեթիլամինոէթանոլային էսթերի քլորաջրածնական աղը: Բայց վերջինիս տոքսիկականությունը բարձր է՝ $LD_{50} = 50$ մգ/կգ, այն դեպքում, երբ նախորդ միացության տոքսիկականությունն անհամեմատ ցածր է:

Բոլոր հետազոտված պրեպարատներն օժտված են խոլինոլիտիկ ազդեցությամբ: Նրանք հանդիսանում են բավական ակտիվ գանգլիոլիկատորներ:

Ուսումնասիրված միացություններից ամենաակտիվը պարամեթիլ բենզհիդրոլի դիմեթիլամինոէթանոլային էսթերի քլորաջրածնական աղն է:

Հետազոտված միացություններն օժտված են նաև տեղային անզգայացնող հատկությամբ. դրանցից համեմատաբար ավելի ակտիվը պարամեթիլ բենզհիդրոլի դիմեթիլամինոէթանոլային էսթերի քլորաջրածնական աղն է: 1% լուծույթի անեսթետիկ հատկության ակտիվականությունը, արտահայտված ժենեի միավորներով, հավասար է 920-ի:

Այսպիսով, հետազոտված շարքի մեջ բարձր հակահիստամինային ակտիվությամբ և անհամեմատ ցածր տոքսիկությամբ աչքի է ընկնում պարամեթիլբենզհիդրոլի ամինոէթանոլային էսթերի քլորաջրածնական աղը: