

Н. Е. АКОПЯН, Д. А. ГЕРАСИМЯН

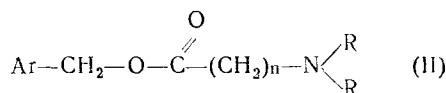
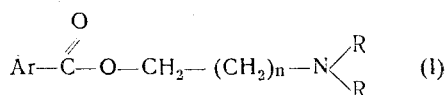
ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ КИСЛОТНЫХ И СПИРТОВЫХ ГРУПП НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ СЛОЖНЫХ АМИНОЭФИРОВ

Одним из направлений проблемы связи структуры с действием, как известно, является зависимость фармакологической активности химических соединений от взаимного расположения отдельных элементов и групп в молекуле, т. е. связь активности от строения молекулы.

В этом направлении имеется ряд работ, как, например, работы Басс, Шюллер, Фезерстоун, Гроссе [2], Шюллер и Кислинг [3]. Авторы считают, что аналог ацетилхолина с переставленной карбоксильной группой обладает более сильным мускариноподобным действием, чем ацетилхолин. По данным Веденеевой [1], при превращении аминоспиртового остатка сложных эфиров диалкиламиноэтанола в аминокислотный наблюдалось уменьшение холинолитической активности и сохранение местноанестезирующей.

Для дальнейшего выяснения влияния перемещения кислотного остатка на холинолитическую активность нами были отобраны четыре соединения: спазмолитин, пентафен, представляющие собой аминоэфиры диэтиламиноэтанола (I), и арпенал, ципенал—аминоэфиры диэтиламинопропанола (I).

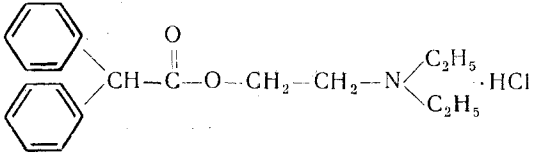
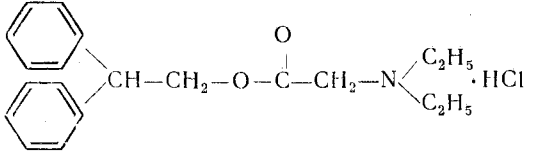
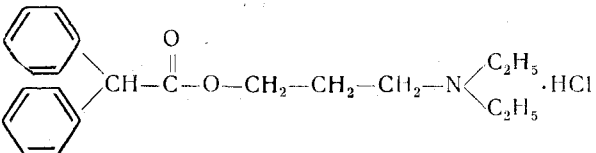
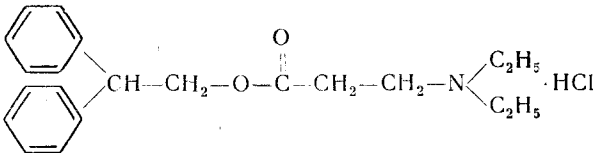
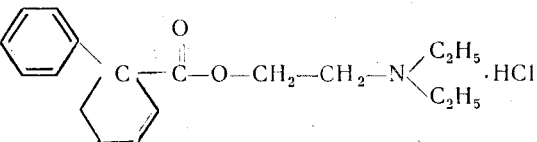
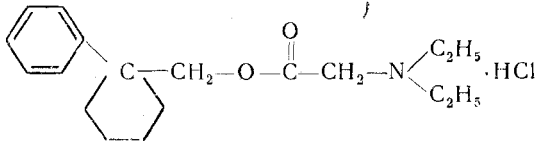
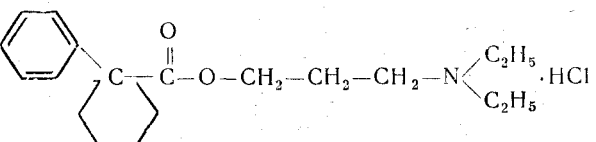
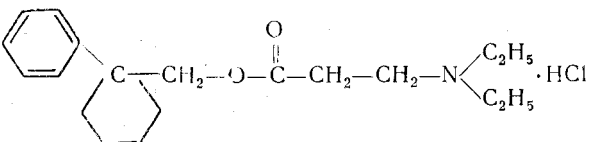
В дальнейшем в ИТОХ под руководством акад. А. Л. Мнджояна были синтезированы также изомеры вышеперечисленных соединений, в которых соответствующий остаток кислоты был перемещен в спиртовую, а остаток аминоспирта в кислотную часть. При этом происходило как бы «перевертывание» строения (I, II). Такая перестановка составных частей молекулы безусловно должна была отразиться на химических и биологических свойствах соединений.



В первом случае вещества представляли собой аминоэфиры замещенных уксусных кислот, а во втором—эфиры аминокислот и ароматических спиртов. Химическое строение изученных соединений приведено в табл. 1. Нами было проведено сравнительное исследование некоторых сторон резорбтивного действия у каждой пары соединений.

Таблица 1

Строение изученных соединений

Сложные эфиры диалкиламиноэтанола и диалкиламинопропанола		Сложные эфиры диалкиламиноуксусной кислоты и диалкиламинопропионовой кислоты	
азмолитин		5	
Арпенал		6	
Пентафен		7843	
Ципенам		7842	

Общее действие и токсичность. Токсичность препаратов изучалась на белых мышах при подкожном введении. Наблюдения велись в течение 24 час. Для всех соединений определялась максимально переносимая доза (МПД). Полученные данные приведены в табл. 2, 2а.

Таблица 2

Активность и токсичность изученных соединений

Сложные эфиры	Концентрация, снижающая сокращение мышцы на 50%	МПД мг/кг
Спазмолитин (дифенилуксусный эфир диэтиламиноэтанола)	$1 \cdot 10^{-6}$	300
Арпенал (дифенилуксусный эфир диэтиламинопропанола)	$7 \cdot 10^{-8}$	100
Пентафен (фенилциклопентанкарбоновый эфир диэтиламиноэтанола)	$5 \cdot 10^{-7}$	300
Ципенам (фенилциклопентанкарбоновый эфир диэтиламинопропанола)	$2,5 \cdot 10^{-7}$	200

Таблица 2а

Активность и токсичность изученных соединений

Сложные эфиры	Концентрация, снижающая сокращение мышцы на 50%	МПД мг/кг
Дифенилэтиловый эфир диэтиламиноуксусной кислоты—5	$5 \cdot 10^{-6}$	1250
Дифенилэтиловый эфир диэтиламинопропионовой кислоты—6	$1 \cdot 10^{-6}$	800
Фенилциклопентанметиловый эфир диэтиламиноуксусной кислоты—7843	$1 \cdot 10^{-6}$	600
Фенилциклопентанметиловый эфир диэтиламинопропионовой кислоты—7842	$8 \cdot 10^{-7}$	700

При сравнении максимально переносимых доз эфиров аминокислот легко заметить, что соединения с «перевернутой» сложно-эфирной группой менее токсичны. Так, например (табл. 2), максимально переносимая доза спазмолитина равна 300 мг/кг веса, в то время как у соответствующего изомерного эфира (табл. 2а) она равна 1250 мг/кг, у арпенала МПД—100 мг/кг, а у его так называемого «перевернутого» изомера 800 мг/кг (токсичность снижается в 8 раз).

Действие препаратов на периферические Н-холинорецепторы поперечнополосатых мышц. О действии препарата на периферические Н-холинорецепторы судили по их влиянию на ацетилхолиновые сокращения прямой мышцы живота лягушки. Сравнивались концентрации препаратов, уменьшающие ацетилхолиновые сокращения на 50% (табл. 2, 2а).

Как видно из данных таблицы, все эфиры аминокислот, как и их соответствующие эфиры аминокислот, обладают холинолитической активностью. Однако по силе действия они уступают соответствующим изомерным эфирам аминокислот. Так, арпенал снижает ацетилхолиновое сокращение на 50% в концентрации $7 \cdot 10^{-8}$, а его изомер в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$.

Влияние препаратов на сокращение изолированной кишки кошки.

На изолированном отрезке кишки кошки определялась способность препаратов влиять на спонтанные сокращения, вызванные ацетилхолином. В результате исследований выяснилось, что изученные соединения в концентрации $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ уменьшают или полностью снимают ацетилхолиновые сокращения кишки. По силе и длительности холинолитического действия все эфиры аминокислот превосходят действие соответствующих эфиров аминокислот (рис. 1).

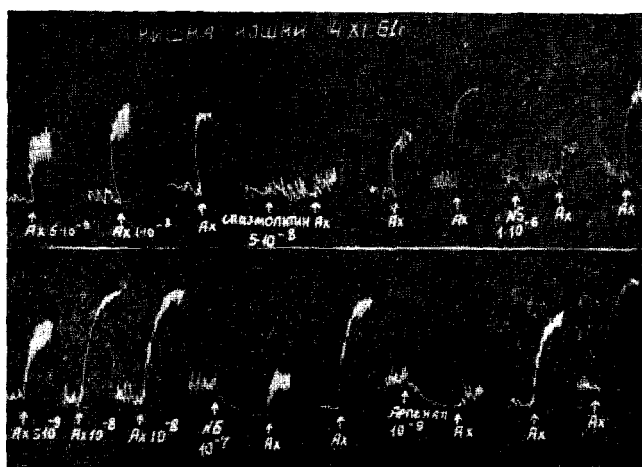


Рис. 1. Влияние спазмолитина, арпенала и их аналогов на ацетилхолиновое сокращение изолированной кишки кошки. Препарат № 5 — аналог спазмолитина дифенилэтиловый эфир диэтиламиноуксусной кислоты. Препарат № 6 — аналог арпенала дифенилэтиловый эфир диэтиламинопропионовой кислоты.

Влияние препаратов на вегетативные ганглии. Ганглиоблокирующее действие изучалось на наркотизированных гексеналом кошек. Действие препаратов на Н-холинорецепторы симпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков определили по их влиянию на эффекты никотиниметического препарата субехолина. Исследования показали, что изученные соединения уменьшают возбуждение дыхания и подъем кровяного давления, вызванные субехолином. Как исследуемые препараты, так и субехолин вводились внутривенно. По ганглиоблокирующему действию (на симпатические ганглии и мозговое вещество надпочечников) эфиры аминокислот значительно превосходят действие соответствующих эфиров аминокислот (рис. 2).

Для изучения влияния препаратов на парасимпатические ганглии

сердечных волокон блуждающего нерва определяли их действие на гипотензивные эффекты, вызванные электрическим раздражением шейного участка блуждающего нерва. Результаты соответствовали данным, полученным при изучении влияния препаратов на симпатические ганглии. Эфиры аминоспиртов обладали выраженным ганглиоблокирующим

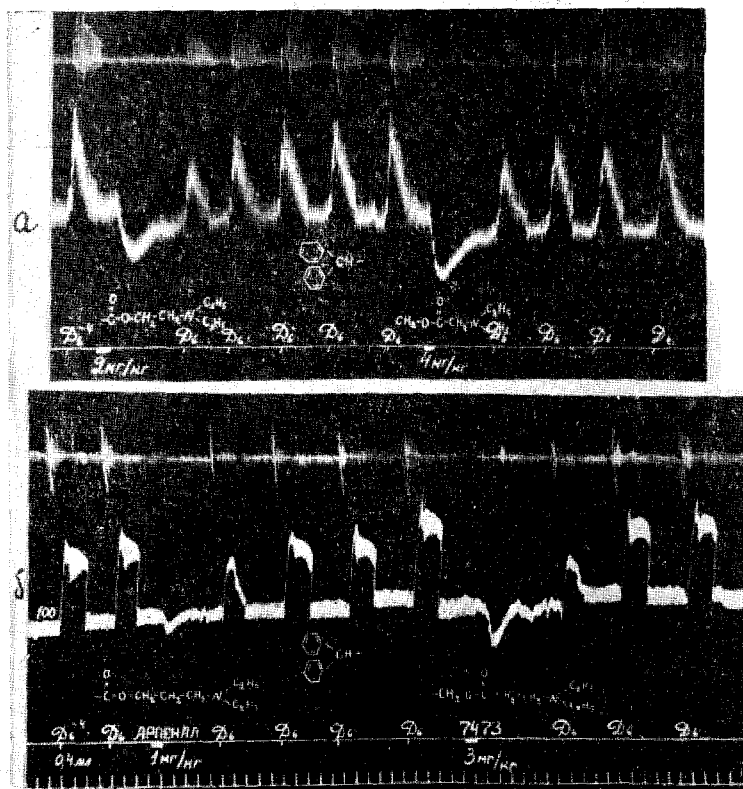


Рис. 2. Влияние спазмолитина (а), арпенала (б) и их аналогов на гипертензивный эффект субехолина (D_6). Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени. Опыт на наркотизированной кошке.

действием, в дозе 0,2—1 мг/кг они почти полностью снимали эффект блуждающего нерва, тогда как их изомеры в дозе 3—5 мг/кг уменьшали гипотензивный эффект только на 50—60%. Опыты показали, что блокирующее действие на парасимпатические ганглии при перестановке спиртовых и кислотных групп резко уменьшается. Особенно наглядно это видно у следующих пар соединений: арпенала, пентафена и ципенама (рис. 3).

Действие препаратов на холинореактивные системы ЦНС. С целью выяснения, как отразится изменение структуры соединений на центральное холинолитическое действие, изучалось влияние на никотиновые и ареколиновые судороги у мышей. Никотин вводился внутривенно в дозе 6 мг/кг, а ареколин подкожно в дозе 15 мг/кг. Препараты вводились

за 10 мин. до введения никотина и ареколина. Выраженное противосудорожное действие ципенама, арпенала и пентафена в отношении нико-

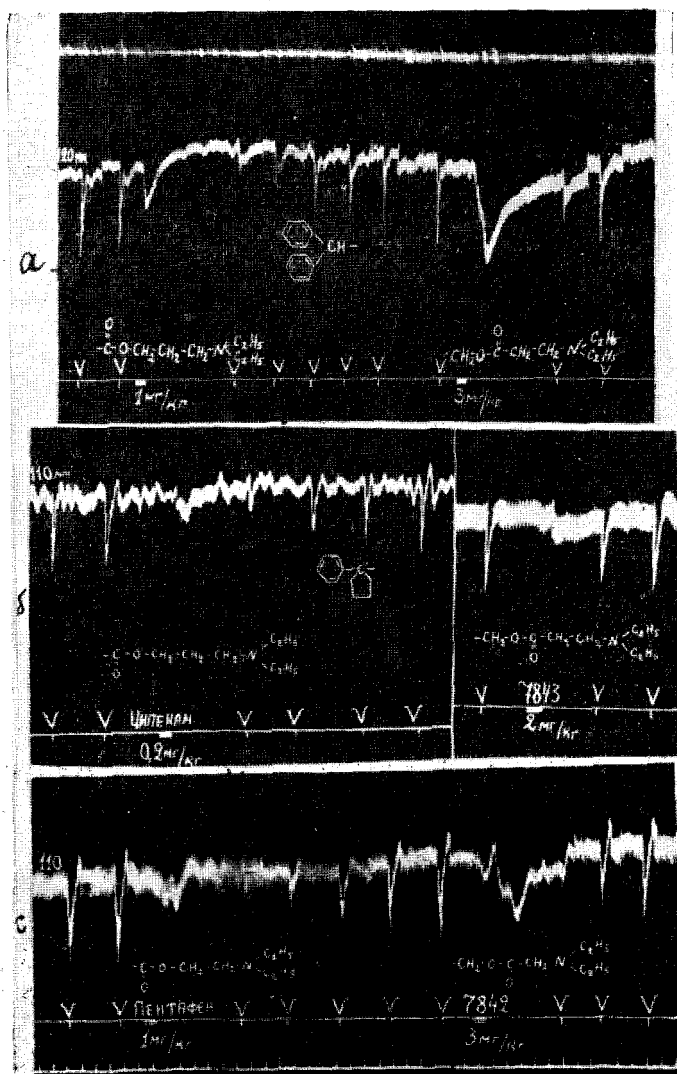


Рис. 3. Влияние арпенала (а), пентафена (с), ципенама (б) и их аналогов на гипотензивный эффект, вызванный раздражением блуждающего нерва (п. vagus). Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка времени. Опыт на наркотизированной кошке.

тиновых судорог можно было наблюдать при введении их в дозах 25—50 мг/кг. В этих дозах спазмолитин не оказывал противосудорожного действия. Эфиры аминокислот не предупреждали судороги даже в 4 раза больших дозах.

За исключением ципенама, все изученные соединения не оказывали влияния на судороги, вызванные ареколином.

Анестезирующее действие. Способность вещества вызвать концевую анестезию проверялась на роговице глаза кролика по методу Ренье. Препараты наносились на роговицу глаза (в конъюнктивный мешок) в виде 0,5—1%-ных растворов.

В однопроцентном растворе аминоэферы обладали слабым анестезирующим действием порядка 200—400 единиц Ренье. При перестановке спиртовых и кислотных групп препараты полностью теряли анестезирующие свойства.

Таким образом, исходя из полученного нами экспериментального материала, можно прийти к заключению, что при перестановке кислотной и аминоспиртовой групп в ряду сложных аминоэфиров получают изомерные соединения, токсичность которых значительно снижается. Однако вместе с этим снижается также и холинолитическая активность, особенно мускаринолитическая. Анестезирующие и противосудорожные свойства полностью исчезают. По всей вероятности, с изменением химических и физических свойств у «перевернутых» аналогов меняются условия рецепции.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 19.XII 1967 г.

Ե. Ե. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Զ. Զ. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ

ԹԹՎԱՅԻՆ ԵՎ ՍՊԻՐՏԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐԻ ՏԵՂԱԳՐՄԱՆ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱՄԻՆՈՒՍԹԵՐՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ներկա հաղորդումը նվիրված է նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում ՀՍՍՀ ԳԱ ակադեմիկոս Ա. Լ. Մնջոյանի ղեկավարությամբ սինթեզված դիալկիլամինոէթանոլի և դիալկիլամինոպրոպանոլի մի շարք էսթերների ուսումնասիրությանը:

Հստ կառուցվածքի այդ էսթերներն իրենցից ներկայացնում են միացությունների երկու խումբ, որոնք կարելի է պատկերացնել, եթե ամինոսպիրտային մնացորդը փոխարկվի համապատասխան ամինոթթվային մնացորդի և հակառակը:

Մոլեկուլի բաղադրիչ մասերի այդպիսի տեղաշարժը չի փոխում քիմիական կառուցվածքի բնույթը: Առաջին դեպքում միացությունները փոխարկյալ բացառաթթուների ամինոէսթերներն են, իսկ երկրորդ դեպքում՝ ամինոթթուների և արոմատիկ սպիրտների էսթերները:

Որոշ ամինոսպիրտային էսթերների և մասնավորապես սպազմոլիտիկ, պենտաֆենի, արփենալի, ցիպենամի և նրանց ամինոթթվային իզոմերների համեմատական ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ սպիրտային և թթվա-

ին խմբերի տեղաշարժումն առաջ է բերում խորինոլիտիկ ակտիվության և միացությունների տոքսիկականության անկում: Միևնույն ժամանակ ղգալիտ-րեն թուլանում է դեղանյութերի հակացնցումային ազդեցությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Веденеева З. И. Фармакология и токсикология, т. 19, 6, 1956.
2. Bass W. B., Schueler F. W., Featherstone H. M., Gross E. G. J. Pharmacol. Exptl. Therap., v. 100, 465, 1950.
3. Schueler F. W., Keasling H. H. J. Pharmacol. Exptl., Therap., v. 103, 922, 1951.