Г. А. МЕДНИКЯН, Г. Г. ГЕВОРКЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЛИКОЛЕВЫХ ЭФИРОВ ДИАЛКИЛАМИНОУКСУСНОЙ И ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТ

Проводя исследования в области мышечных релаксантов, Фуско, Паллацо, Чиаварели и Бове [2] показали, что из ряда синтезированных ими четвертичных аммониевых солей дийодметилат этиленгликолевого эфира диметиламинопропионовой кислоты обладает более сильным кураризирующим действием, чем дийодметилат диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты (дитилин).

Эти данные, казалось бы, подкрепляют имеющееся представление о том, что для обеспечения курареподобного эффекта соединений требуется наличие определенного расстояния между двумя четвертичными аммонийными группами. Однако результаты наших исследований, выявивших весьма низкую кураризирующую активность дийодметилата бутиленгликолевого эфира диметиламиноуксусной кислоты, равнозначного по числу и характеру химических звеньев первым двум соединениям и имеющего равное расстояние между двумя четвертичными аммонийными группами, свидетельствует о том, что этот вопрос требует дальнейшего исследования (табл.).

В целях изучения влияния изменения расстояния между двумя четвертичными аммониевыми группами на курарный эффект соединений, а также установления значения перехода от четвертичных солей диалкиламиноалкиловых эфиров (аналогов дитилина) к четвертичным солям гликолевых эфиров диалкиламинсалькилкарбоновых кислот А. Л. Мнджоян, О. Л. Мнджоян и О. Е. Гаспарян [1] осуществили синтез групп четвертичных солей гликолевых эфиров.

В настоящем сообщении мы приводим результаты фармакологического исследования дийодметилатов полиметиленгликолевых эфиров диметиламиноуксусной и пропионовой кислот.

Опыты проводились на наркотизированных гексеналом кошках; регистрировались сокращения икроножной мышцы при ритмическом раздражении периферического конца седалищного нерва через каждые пять секунд электрическим током от сети через трансформатор 4 v (расстояние катушки санного аппарата 15—20 см). Одновременно регистрировались дыхание и артериальное кровяное давление. Отмечалось время наступления, степень и продолжительность кураризации.

Было проведено около 80 опытов, результаты которых показали, что все указанные соединения, в количестве 25, обладают курареподобным

Таблица

Кураризирующая активность дийодметилатов полиметиленгликолевых эфиров диаэтиламиноуксусных и пропионовых кислот и дийодметилатов диметиламиноэтиловых эфиров двуосновных карбоновых кислот

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{H}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} 2\text{I}^-$			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} 2\text{I}^-$			$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{O} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}^+ \text{---} \text{CH}_2 \text{---} 2\text{I}^-$		
n	Минимальные дозы в мг/кг, полностью подавляющие сокращение икроножной мышцы кошки	Продолжительность, мин	n	Минимальные дозы в мг/кг, полностью подавляющие сокращение икроножной мышцы кошки	Продолжительность, мин	n	Минимальные дозы в мг/кг, полностью подавляющие сокращение икроножной мышцы кошки	Примечание
2	0,01	19	2	—	—	2	0,06—0,08	Дитилин Субехолин (коркони)
3	0,015	10	3	1,0	8	3	0,25—0,3	
4	0,01	—	4	1,5	32	4	0,25	
5	0,01	15	5	0,5	10	5	0,3—0,35	
6	0,003—0,005	17	6	3,0	18	6	0,5	
7	0,01	16	7	0,5	10	7	0,6	
8	0,01	7	8	1,5	13	8	0,8	
9	0,01	18	9	2,0	12	—	—	
10	0,015	7	10	5,0	—	—	—	

* Табл. из статьи Р. С. Рыболовлева „Дитилин и опыт клинического применения“. Изд. АН АрмССР, 1957 г., стр. 37.

действием, причем четвертичные соли гликолевых эфиров диметиламинопропионовой кислоты значительно активнее дийодметилатов соответствующих гликолевых эфиров диметиламиноукусусной кислоты. Минимальная кураризирующая доза этих соединений варьирует от 0,003 до 0,01 мг/кг (продолжительность кураризации 10—30 мин.).

Наиболее активным соединением в ряду дийодметилатов полиметиленгликолевых эфиров диметиламинопропионовой кислоты является дийодметилат гексаметиленгликолевого эфира диметиламинопропионовой кислоты, который в дозе 0,003—0,005 мг/кг вызывает кураризацию продолжительностью в 17 мин. Минимальная доза, вызывающая симптом свисания головы у кроликов при внутривенном введении, — 0,2 мг/кг. Число метиленовых групп гликоля в этом ряду соединений не столь сильно отражается на их кураризирующей активности. Что же касается четвертичных солей гликолевых эфиров диметиламиноукусусной кислоты, кураризирующее влияние их значительно слабее дийодметилатов соответствующих гликолевых эфиров диметиламинопропионовой кислоты. Минимальная кураризирующая доза этих соединений варьирует от 1,5 до 5 мг/кг. Продолжительность кураризации 8—12 мин.

Таким образом, их кураризирующая активность в 100—150 раз меньше.

Как было указано выше, обладающий наибольшей кураризирующей активностью дийодметилат гексаметиленгликолевого эфира диметиламинопропионовой кислоты является изомером дийодметилата диметиламиноэтиленового эфира пробковой кислоты (субехолина-коркония). Причем, его активность по силе и продолжительности действия превышает таковую не только субехолина, который, кроме своего основного действия как дыхательного analeптика, обладает и курареподобным действием, но и всех соединений ряда аналогов дитилина, в том числе и самого дитилина (табл.)

Бросается в глаза тот факт, что переход от дийодметилатов полиметиленгликолевых эфиров диметиламиноалкилкарбоновых кислот сопровождается повышением курареподобного действия.

В этом вопросе на примере дийодметилата этиленгликолевого эфира диметиламинопропионовой кислоты мы имеем совпадающие результаты с данными вышеуказанных авторов [2]. С другой стороны, сравнительная оценка полученных нами данных фармакологического исследования говорит о том, что определяющими факторами кураризирующего эффекта соединений является не только расстояние между четвертичными аммониевыми группами, но и удачное сочетание элементов и групп в одной единой молекуле.

На примере изученных аналогичных производных диметиламиноукусусной, пропионовой кислот можно допустить, что кураризирующая активность, очевидно, зависит также от расстояния между эфиروобразующим кислородом и четвертичными аммониевыми группами.

Գ. Ա. ՄԵԴՆԻԿՅԱՆ, Հ. Գ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆԱՔԱՅԱՆԱԹԹՎԻ ԵՎ ՊՐՈՊԻՈՆԱԹԹՎԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԳԼԻԿՈԼԱՅԻՆ
ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ն փ ու մ

Տվյալ հաղորդումը վերաբերում է դիմեթիլամինաքացախաթթվի և պրոպիոնաթթվի պոլիմեթիլենգլիկոլային էսթերների դիյոդմեթիլատների ֆարմակոլոգիական հետազոտությանը: Փորձերը ցույց տվեցին, որ հիշյալ միացությունները այս կամ այն չափով օժտված են կուրարենման ազդեցությամբ և որ դիմեթիլամինապրոպիոնաթթվի գլիկոլային էսթերների չորրորդային ազերի կուրարենման ազդեցությունը մոտ 100—150 անգամ ուժեղ է արտահայտված, քան դիմեթիլամինաքացախաթթվի համապատասխան գլիկոլային էսթերների դիյոդմեթիլատները:

Այսպիսով, պարզվում է, որ կուրարենման ազդեցությունը բնորոշողը համապատասխան միացությունների մեջ ոչ միայն երկու չորրորդային ամոնիակային խմբերի միջև գոյություն ունեցող որոշ հեռավորությունն է, այլև համապատասխան էլեմենտների և խմբերի հաջող խմբավորումն է տվյալ մոլեկուլի մեջ:

Դիմեթիլամինաքացախաթթվի նման ածանցյալների ուսումնասիրություններին հետևելով, կարելի է ընդունել, որ կուրարենման ազդեցությունը կախված է նաև էսթեր առաջացնող թթվածնի և չորրորդային ամոնիակային խմբերի միջև գոյություն ունեցող տարածությունից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Мнджоян О. Л., Гаспарян О. Е. Известия АН АрмССР химических наук, т. XII, 6, 1959.
2. Fusco R., Polazzo G., Chiavorelli S., Bovet D. Gazz. 79, 836, 1949, C. A. 44, 1031e.