

КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.1

Г. А. МЕДНИКЯН, Г. Г. ГЕВОРКЯН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ДИАЛКИЛАМИНОАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ
ПАРА-АЛКОКСИБЕНЗИЛФЕНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ

Диалкиламиноалкиловые эфиры пара-алкоксибензилфенилуксусных кислот обладают весьма слабым гипотензивным действием, оказывая слабое влияние на эффект от раздражения периферического конца блуждающего нерва на шее, на эффект от коркония и от ацетилхолина на кровяное давление и дыхание, а также на эффект от ацетилхолина на прямую кишку живота лягушки (таблица).

Было исследовано 24 соединения, результаты выведены на основе более 800 опытов.

Эта группа соединений в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ в разной степени снимает тонус и расслабляет перистальтические движения кишечного отрезка кошки. Следует отметить, что это действие особенно усиливается при замещении находящихся у азота метильных групп этильными группами, значительно понижающими эффект от ацетилхолина на кишечном отрезке в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$, $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-7}$.

Наиболее активными в этом отношении оказались соединения, имеющие у оксibenзильного остатка в пара-положении CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 группы. Они же снижают контрактуру кишечного отрезка, вызванную хлористым барием, в концентрации $1 \cdot 10^{-10}$, $1 \cdot 10^{-8}$, $1 \cdot 10^{-7}$.

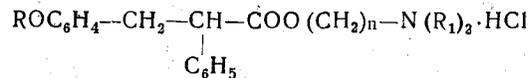
При анализе результатов разностороннего фармакологического исследования указанной группы соединений установлено сравнительно высокое мускулатурное и слабовыраженное никотинолитическое действие их. Большинство из них в сравнительно малых концентрациях снижает контрактуру изолированного отрезка кишки кошки, вызванную хлористым барием и ацетилхолином (таблица).

Сопоставлением этих данных в аспекте зависимости влияния вещества от его химической структуры было выявлено, что низшие гомологи соединений этого ряда обладают большей активностью, чем высшие гомологи их.

С увеличением алкильных групп эффект от этих действующих концентраций соответственно уменьшается, даже концентрация $1 \cdot 10^{-6}$ не оказывает влияния.

Эта закономерность повторяется и в тех соединениях, у которых

Таблица



R	R ₁	n	Характер прямого действия на кровяное давление	Влияние минимальных доз в мг/кг (числитель) на эффект в % (знаменатель) от			Влияние минимальной концентрации (числитель) на эффект от ацетилхолина на прямую мышцу живота лягушки в % (знаменатель)	Влияние минимальных концентраций (числитель) на гладкую мускулатуру кишечного отрезка на эффект в % (знаменатель) от	
				раздражения блуждающего нерва на шею	корконию (субхолин)	ацетилхолина		ацетилхолина	хлористого бария
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CH ₃	C ₂ H ₅	2	5 мг/кг, незначительная гипотензия	5/20	3/60	3/5	1·10 ⁻⁶ /40	1·10 ⁻⁹ /40	1·10 ⁻¹⁰ /50
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	5 мг/кг, продолжительная гипотензия	3/60	3/60	5/0			
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	5 мг/кг, значительная и продолжительная гипотензия	3/5	5/100	5/0	1·10 ⁻⁷ /40	1·10 ⁻⁸ /50	1·10 ⁻⁶ /0
iC ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	3 мг/кг, продолжительная гипотензия	3/70 5/90	3/40 5/100	3/0	1·10 ⁻¹⁰ /20	1·10 ⁻⁶ /75	1·10 ⁻⁶ /50
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	2	5 мг/кг, нет действия	5/10	5/10	5/0	1·10 ⁻⁶ /0	1·10 ⁻⁶ /0	
iC ₄ H ₉	C ₂ H ₅	2	5 мг/кг, нет действия	5/5	5/0	5/0	1·10 ⁻⁷ /30	1·10 ⁻⁶ /0	
C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	2	5 мг/кг, нет действия	5/20	5/20	5/0	1·10 ⁻⁶ /5	1·10 ⁻⁶ /50	1·10 ⁻⁶ /50
iC ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	2	10 мг/кг, нет действия	5/0	10/0	5/5	1·10 ⁻⁷ /40	1·10 ⁻⁶ /0	
CH ₃	CH ₃	3	5 мг/кг, нет действия	5/0	5/0	5/0	1·10 ⁻⁷ /40	1·10 ⁻⁸ /25	1·10 ⁻⁸ /100
C ₂ H ₅	CH ₃	3	5 мг/кг, незначительная гипотензия	3/0	3/5	3/5	1·10 ⁻⁶ /5	1·10 ⁻⁸ /20	1·10 ⁻⁸ /20
C ₃ H ₇	CH ₃	3	5 мг/кг, значительная гипотензия	5/5	5/0	5/10	1·10 ⁻⁶ /10	1·10 ⁻⁷ /30	1·10 ⁻⁷ /30
C ₃ H ₇	CH ₃	3	5 мг/кг, кратковременная гипотензия	5/0	5/0	5/10	1·10 ⁻¹⁰ /40	1·10 ⁻⁷ /10	1·10 ⁻⁶ /60

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C_4H_9	CH_3	3	5 мг/кг, незначительная гипотензия	5/0	5/0	5/0	$1 \cdot 10^{-7}/0$	$1 \cdot 10^{-7}/0$	$1 \cdot 10^{-6}/50$
iC_4H_9	CH_3	3	3 мг/кг, незначительная гипотензия	5/0	5/0	5/0	$1 \cdot 10^{-6}/0$	$1 \cdot 10^{-6}/0$	$1 \cdot 10^{-6}/0$
C_5H_{11}	CH_3	3	5 мг/кг, незначительная гипотензия	5/0	5/20	5/5	$1 \cdot 10^{-5}/5$	$1 \cdot 10^{-7}/20$	$1 \cdot 10^{-7}/30$
iC_5H_{11}	CH_3	3	5 мг/кг, нет действия	5/0	5/0	5/30	$1 \cdot 10^{-5}/10$	$1 \cdot 10^{-7}/75$	$1 \cdot 10^{-6}/0$
CH_3	C_2H_5	3	3 мг/кг, продолжительная гипотензия	3/10 3/20	3/50 5/90	5/0	$1 \cdot 10^{-9}/15$	$1 \cdot 10^{-7}/50$	$1 \cdot 10^{-8}/50$
C_2H_5	C_2H_5	3	3 мг/кг, незначительная гипотензия	5/0	3/40	5/0	$1 \cdot 10^{-7}/40$	$1 \cdot 10^{-7}/50$	$1 \cdot 10^{-7}/50$
C_3H_7	C_2H_5	3	3 мг/кг, значительная и продолжительная гипотензия	5/10	3/40 5/100	3/15	$1 \cdot 10^{-7}/30$	$1 \cdot 10^{-7}/40$	$1 \cdot 10^{-6}/50$
iC_3H_7	C_2H_5	3	3 мг/кг, гипотензия	5/5	3/30	5/0	$1 \cdot 10^{-6}/50$	$1 \cdot 10^{-7}/30$	
C_4H_9	C_2H_5	3	5 мг/кг, значительная и продолжительная гипотензия	5/90	5/50	5/0	$1 \cdot 10^{-6}/10$	$1 \cdot 10^{-7}/40$	$1 \cdot 10^{-6}/100$
iC_4H_9	C_2H_5	3	5 мг/кг, нет действия	5/10	5/10	5/0	$1 \cdot 10^{-6}/30$	$1 \cdot 10^{-7}/90$	$1 \cdot 10^{-6}/30$
C_5H_{11}	C_2H_5	3	5 мг/кг, значительная и продолжительная гипотензия	5/60	5/40	3/5	$1 \cdot 10^{-6}/0$	$1 \cdot 10^{-9}/10$	$1 \cdot 10^{-6}/30$
iC_5H_{11}	C_2H_5	3	5 мг/кг, нет действия	5/0	5/0	5/0	$1 \cdot 10^{-7}/50$		

метильные радикалы азота заменены этиловыми радикалами, а также при переходе у последних от диэтиламиноэтиловых эфиров к пропиловым эфирам, т. е. когда меняется только расстояние между азотом и эфиробразующим кислородом.

В этом ряду соединений также с увеличением алкильных радикалов эффект от действующих концентраций соответственно уменьшается. Следует отметить, что хотя все эти соединения в той или иной степени обладают миотропным действием, у них слабо выражен гипотензивный эффект, они также незначительно расширяют периферические сосуды, сосуды изолированного уха кролика. Это позволяет предположить, что их миотропное действие распространяется на отдельные группы гладкой мускулатуры.

Как известно из данных литературы и собственных исследований, соединения, имеющие в своей молекуле пропиловые остатки, обладают выраженным местноанестезирующим свойством.

Это подтверждается на примере исследуемых нами соединений. Так, например, 1% раствор диметиламиноэтилового эфира пара-пропоксibenзилфенилуксусной кислоты обладает значительным местноанестезирующим действием, выражающемся в 907 ед. Ренье. 1% раствор диэтиламиноэтилового эфира пара-пропоксibenзилфенилуксусной кислоты, а также диэтиламинопропилового эфира пара-пропоксibenзилфенилуксусной кислоты обладают еще большей местноанестезирующей активностью, выражающейся в 1300 ед. Ренье. Соединения, имеющие у оксibenзильного остатка другие группы в ряду от CH_3 до C_5H_{11} , включая соответствующие изопроизводные, обладают более слабым местноанестезирующим действием или вовсе не обладают им.

Соединения этой группы обладают также противосудорожным действием. Они снимают никотиновые судороги у мышей и кроликов. Наиболее активными в этом отношении оказались диэтиламиноэтиловые и пропиловые эфиры пара-алкоксibenзилфенилуксусных кислот, где у оксibenзильного остатка имеются CH_3 , C_3H_7 , C_5H_{11} группы, в дозе 10—15 мг/кг снимающие никотиновые судороги у мышей и в дозе 1 мг/кг у кроликов.

Таким образом, исследовались фармакологические свойства диалкиламиноалкиловых эфиров пара-алкоксibenзилфенилуксусных кислот.

Соединения этого ряда, имеющие у азота CH_3 и C_2H_5 , у оксibenзильного остатка от CH_3 до C_5H_{11} группы, включая соответствующие изопроизводные, обладают весьма слабым гипотензивным действием. Они же являются слабыми холинолитиками и ганглиолитиками, однако обладают выраженным мускулатропным действием (наиболее активными в этом отношении являются низшие гомологи этого ряда соединений).

Соединения этого ряда, имеющие в своей молекуле пропильные остатки, обладают выраженным местноанестезирующим действием.

Эти соединения в той или иной степени обладают противосудорожным действием. Они снимают никотиновые судороги у мышей и кроликов.

Наиболее активными оказались диэтиламиноэтиловые и пропиловые эфиры пара-алкоксибензилфенилуксусных кислот, где у оксибензильного остатка имеются CH_3 , C_3H_7 , C_5H_{11} группы.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 23.IX 1968 г.

Գ. Ա. ՄԵՂԵԿՅԱՆ, Հ. Գ. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

ՊԱՐԱ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼՖԵՆԻԼՔՍԱԽԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԳԻԱԼԿԻԱՄԻՆԱԿԻԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Բազմակողմանի ֆարմակոլոգիական հետազոտություններից պարզվեց, որ այս շարքի միացությունների ստորին հոմոլոգները օժտված են ավելի ուժեղ ազդեցությամբ, քան դրանց բարձր հոմոլոգները:

Ըստ ալկիլային խմբակների բարձրացման նույն գործող կոնցենտրացիաների ազդեցությունը զգալի շափով նվազում է:

Այս շարքի միացությունները, որոնք ունեն մոլեկուլի մեջ պրոպիլային մնացորդ օժտված են անեստետիկ հատկությամբ: Դրանք օժտված են նաև հակազղաձգային ազդեցությամբ, արգելակում են նիկոտինային շղաձգությունները մկների ու ճագարների մոտ, մանավանդ պարա-ալկոքսիբենզիլֆենիլ քացախաթթվի դիթիլային և պրոպիլային էսթերները, որոնք օքսիբենզիլային մնացորդ են, ունեն CH_3 , C_3H_7 և C_5H_{11} խմբակները: