

О. М. АВАКЯН, А. В. ПОГОСЯН, А. А. КАЛТРИКЯН

ПОИСКИ НОВЫХ СИМПАТОЛИТИКОВ И АДРЕНОЛИТИКОВ*

С 1962 г. в Институте тонкой органической химии АН АрмССР ведутся поиски новых лекарственных средств симпатолитического и адренолитического действия [1, 2]. За прошедший период в лаборатории адренергических механизмов изучены симпатолитические и адренолитические свойства 694 соединений, синтезированных в лабораториях ИТОХ.

Некоторые из этих соединений были специально синтезированы с учетом структур существующих симпатолитиков и адренолитиков. Однако поиски мы проводили среди весьма отдаленных друг от друга по химическому строению соединений. Это было вызвано тем, что изучение связи химического строения и симпатолитического действия еще не привело к раскрытию конкретных закономерностей [3, 4, 15].

Изученные нами соединения можно разделить на следующие группы:

1. 5- и 4,5- моно- и диалкилзамещенные фурфурил-, а также незамещенные бензофурфурилалкиламины.
2. Производные бензилдиалкиламинов, содержащие бром, а также алкильные, алкоксильные и карбоалкоксильные радикалы.
3. Тетразамещенные полиметилendiамины.
4. 4-алкоксибензилмеркаптоалкиламины.
5. Производные армепавина.
6. Амидины и производные гуанидина.
7. Производные бензодиоксана.

Изучены хлоргидраты, йодметилаты и йодэтилаты этих препаратов.

Методы исследования. Приступая к настоящему исследованию, мы ставили перед собой задачу выявления адекватной и простой методики для широкого отбора симпатолитиков и адренолитиков. После долгих проверок на основании работ Хюковича [16], Бирминггеяма и Вильсона [13] нами была разработана методика трансмурального раздражения семьявыносящего протока белой крысы [5]. В последующем для раздражения органа вместо параллельных наружных платиновых электродов мы использовали кольцевые электроды Берна и Ранда [14]. О симпатолитической и адренолитической активности препаратов судили по уменьшению сокращений семьявыносящего протока, вызванных его трансмуральным электрическим раздражением и добавлением

* Доложено на конференции по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ (Ереван, 1968 г.).

адреналина в концентрации 1 мкг/мл*. Препараты испытывались в концентрации 10 мкг/мл. В качестве контроля были использованы бетанидин и орнид, которые вызывали полный блок нервной проводимости в концентрациях 5—10 мкг/мл.

Действие отобранных указанным методом соединений изучалось также в опытах на наркотизированных кошках. Об активности их судили по уменьшению сокращений мигательной перепонки, вызванных адреналином (в/в в дозе 5 мкг на животное) и электрическим раздражением постганглионарного ствола шейного симпатического нерва. Нерв раздражался прямоугольными электрическими импульсами с частотой 20 имп/сек, длительностью 1 мсек и напряжением 20 вольт в течение 3—5 сек. Сокращения мигательной перепонки регистрировались фронтальнопишущим рычагом (1:10) на законченной ленте барабана. Препараты вводились внутривенно в дозах 5—20 мкг/кг.

В контрольных опытах орнид и октадин вызывали полный симпатолитический эффект в дозах 3—5 мг/кг, а N-пиперидинометил-2-бензодиоксан (933 F) и фентоламин проявляли 100% адренолитическое действие в дозах 1 мг/кг и 0,3 мг/кг соответственно.

Использованные соединения. Орнид (дарентин) был ресинтезирован А. А. Арояном, а N-пиперидинометил-2-бензодиоксан (933 F)—В. Г. Африкян (ИТОХ). Октадин (исмелин) был предоставлен И. Х. Фельдманом (Ленинград). Бетанидин—производства Wellcome Res. Lab. (Англия), а фентоламин—фирмы Ciba (Швейцария).

Результаты исследований. Установлено, что препараты первых пяти групп, за редким исключением, не проявляют заметного симпатолитического и адренолитического действия. Отдельные представители этих соединений, наоборот, усиливали реакцию органов на раздражение симпатического нерва и на введение адреналина. Такое адреносенсибилизирующее действие было выражено у производных 3-алкокси-4-изобутоксibenзилпиперидина.

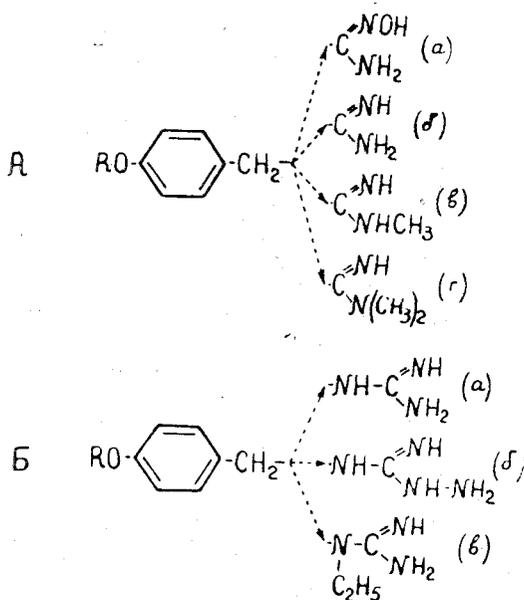


Рис. 1.

С точки зрения создания активных симпатолитиков и адренолитиков более перспективными оказались амидины и производные гуанидинов

* В работе приводятся конечные концентрации препаратов в ванночке для изолированных органов.

на, синтезированные в лаборатории гетероциклических соединений № 2, руководимой А. А. Арояном [6—10], и производные бензодиоксана, синтезированные в лаборатории гетероциклических соединений № 1, руководимой В. Г. Африкян [11—12].

Амидины и производные гуанидина. Исследования показали, что аналоги этих соединений—амидоксимы 4-алкоксифенилуксусных кислот (Аа)—не блокируют реакции семявыносящего протока и третьего века на электрическое раздражение и на введение адреналина.

Переход от амидоксимов к соответствующим амидинам приводит к появлению симпатолитических свойств. Так, все 4-алкоксифенилацетамидины (Аб) проявляли значительное симпатолитическое действие, максимально выраженное у 4-пропоксипроизводного, который в концентрации 10 мкг/мл вызывал угнетение сокращений семявыносящего протока на 80%. Переход от 4-алкоксифенилацетамидинов к 4-алкоксифенил-N-метилацетамидинам (Ав) существенно не изменяет симпатолитическое свойство соединений, но заметно повышает их адреномиметические свойства. Введение второй метильной группы (Аг) понижает как симпатолитические, так и адреномиметические свойства.

Таким образом, в изученном ряду незамещенная у азота амидинная группа обеспечивает максимальную симпатолитическую активность. К аналогичному выводу мы пришли при изучении симпатолитических свойств производных гуанидина. Так, 4-алкоксибензилгуанидины (Ба) обладали значительными симпатолитическими свойствами, в частности, препараты, содержащие изопропил и бутил радикалы, в 4 положении бензольного кольца вызывают блокаду сокращений семявыносящего протока на 80—90%. Замена одного водорода у азота дополнительной аминогруппой (Бб) приводит к резкому снижению симпатолитических свойств. Производные N-(4-алкоксибензил)-N-этилгуанидина (Бв) вместо симпатолитического действия в части опытов, наоборот, усиливают реакцию семявыносящего протока на трансмуральное раздражение.

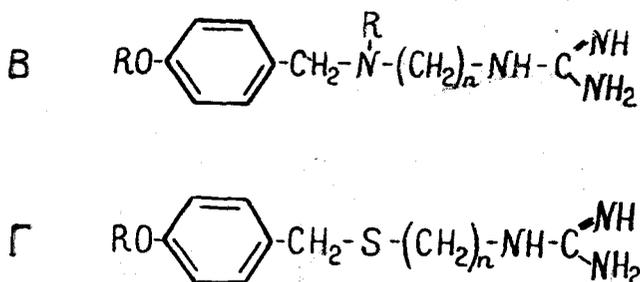


Рис. 2.

Среди изученных производных гуанидина полный симпатолитический эффект, т. е. длительное и 100% угнетение реакции семявыносящего протока на трансмуральное раздражение, мы наблюдали в двух различных по химическому строению рядах препаратов. Первый — это производные N-алкил-N-(4-алкоксибензил)аминоалкил гуанидина (В).

(Любопытно, что фрагменты препаратов этого ряда также проявляли выраженное симпатолитическое влияние).

Другой ряд препаратов, вызывающих полный симпатолитический эффект составляют N-(4-алкоксибензилмеркаптоалкил)гуанидины (Г). Некоторые представители этого ряда (в опытах на семьявносящем протоке крысы) по активности приближаются к самому сильному симпатолитическому соединению — бетанидину (рис. 3).

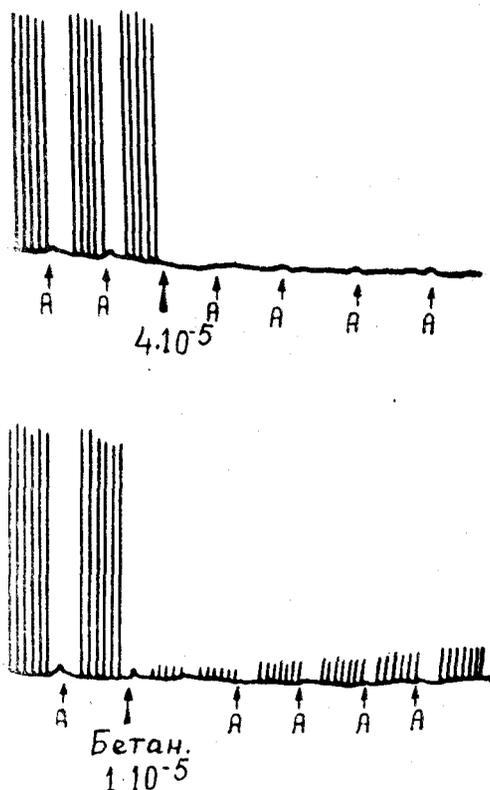
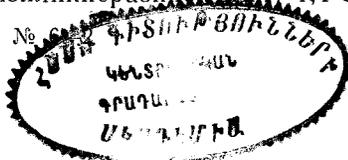


Рис. 3. Влияние препарата № 87 II из ряда N-(4-алкоксибензилмеркаптоалкил)гуанидина в концентрации 40 мкг/мл и бетанидина (Бетан.) в концентрации 10 мкг/мл на сокращения семьявносящего протока крысы, вызванные трансмуральным раздражением и добавлением адреналина (А) в концентрации 1 мкг/мл.

Производные бензодиоксана. Если для амидинов и производных гуанидина характерно симпатолитическое влияние, то для производных бензодиоксана характерно адренолитическое действие; при этом большое значение имеет структура боковой цепочки. Так, N-алкилпиперазил амиды 1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты проявляли очень слабую адренолитическую и симпатолитическую активность. Восстановленные формы этих соединений (Дв) оказывают более четкое адренолитическое действие, которое, однако, недостаточно выражено для рассмотрения их в качестве потенциальных адренолитиков. С этой точки зрения более перспективны 2-(N-п-алкоксибензилпиперазинометил)-1,4-бензодиокса-



ны (Дг), которые в опытах на кошках в дозе 5 мг/кг оказывают сильное и длительное адренолитическое действие.

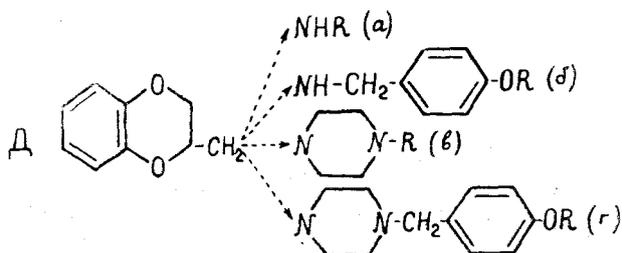


Рис. 4.

N-алкил-, бензил- и п-алкоксибензил-1,4-бензодиоксан-2-ил-метиламины проявляют значительное адренолитическое действие, максимально выраженное у алкоксибензилааналогов, которые в дозе 1 мг/кг вызывают не только блокаду, но и извращение прессорного действия адреналина, сохраняющееся до конца эксперимента. Под влиянием этих препаратов в дозе 10—20 мг/кг наступает длительное понижение кровяного давления на 30—50 мм ртутного столба (рис. 5).

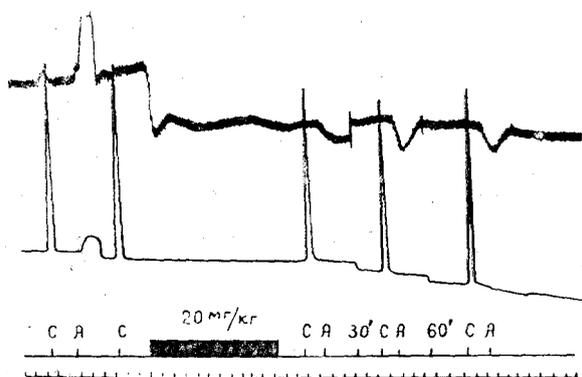


Рис. 5. Опыт на наркотизированной (гексенал в/б) кошке весом 2,3 кг.

Сверху вниз: запись кровяного давления и сокращений мигательной перепонки, вызванных электрическим раздражением постганглионарного ствола шейного симпатического нерва (С) и внутривенным введением адреналина в дозе 5 мкг (А). Препарат № 9140 из ряда п-алкоксибензил-1,4-бензодиоксан-2-ил-метиламина вводился внутривенно в дозе 20 мг/кг.

В настоящее время проводится более детальное исследование отобранных активных симпатолитиков и адренолитиков с целью выяснения возможностей их предложения для клинического испытания.

Таким образом, среди изученных соединений адренолитические свойства были выявлены у производных п-алкоксибензил-1,4-бензодиоксан-2-ил-метиламина и 2(N-п-алкоксибензилпиперазинометил)-1,4-бензодиоксана.

Производные N-алкил-N-(4-алкоксибензил)-аминоалкилгуанидина

и N-(4-алкоксибензилмеркаптоалкил)гуанидина проявляют выраженные симпатолитические свойства.

Выявлены также соединения, резко усиливающие реакцию органов на раздражение симпатического нерва. Изучение механизма их действия представляет интерес с точки зрения понимания особенностей передачи возбуждения с нервных окончаний на рецепторы.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР.

Поступило 21.IV 1969 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Վ. ՊՈՂՈՍՅԱՆ, Հ. Հ. ԿԱՏՐԻԿՅԱՆ

ՆՈՐ ՍԻՄՊԱՏՈԼԻՏԻԿՆԵՐԻ ԵՎ ԱԴՐԵՆՈԼԻՏԻԿՆԵՐԻ ՊՐՊՏՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հետազոտվել են ՆՕՔ-ի քիմիական լաբորատորիաներում սինթեզված 694 ատարբեր միացությունների սիմպատոլիտիկ և ադրենոլիտիկ ազդեցությունը առնեստի մեկուսացված սերմնատար ծորանի և կատվի թարթիչ թաղանթի վրա: Սրպես ստուգիչ միացություններ օգտագործվել են օկտադինը, օրնիդը, բետա-նիդինը, 933F և ֆենտոլամինը:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ակտիվ սիմպատոլիտիկների և ադրենոլիտիկների ստեղծման տեսակետից ավելի հեռանկարային են ամիդինի, գուանիդինի և բենզոզիդոքսանի շարքի միացությունները: Մասնավորապես արտահայտված ադրենոլիտիկ հատկություններ են բացահայտվել պ-ալկօքսիբենզիլ-1,4-բենզոզիդոքսան-2-իլ-մեթիլամինի և 2 (N-պ-ալկօքսիբենզիլպիպերազինամեթիլ)-1,4-բենզոզիդոքսանի ածանցյալների մոտ: Սիմպատոլիտիկ հատկությունների տեսակետից հետաքրքրություն են ներկայացնում N-ալկիլ-N-(4-ալկօքսիբենզիլ)-ամինոալիլգուանիդինի և N-(4-ալկօքսիբենզիլմերկապտոալիլ) գուանիդինի ածանցյալները: Հայտնաբերվել են նաև միացություններ, որոնք ուժեղացնում են օրգանների ռեակցիան սիմպատիկ հոճան-դուցային ներվաթելի զրգոման նկատմամբ:

Ներկայումս կատարվում են ընտրված ակտիվ պրեպարատների ավելի մանրամասն ուսումնասիրություններ՝ նրանց կլինիկական փորձարկման հնարավորությունը բացահայտելու նպատակով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), **15**, 10, 1962.
2. Авакян О. М., Чнлинггарян А. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), **16**, 12, 1963.
3. Авакян О. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), **16**, 6, 1963.
4. Авакян О. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), **20**, 10, 1967.
5. Авакян О. М. Биолог. журнал Армении, **21**, 6, 1968.
6. Ароян А. А., Кочарян С. П. Изв. АН АрмССР (хим. науки), **17**, 5, 1964.
7. Ароян А. А., Мелик-Оганджаниян Р. Г. Арм. хим. журн., **20**, 4, 1967.
8. Ароян А. А., Есаян А. Е. Арм. хим. журн., **21**, 5, 1968.
9. Ароян А. А., Азарян А. С. Арм. хим. журн., **21**, 2, 1968.

10. Ароян А. А., Овсепян Т. Р. Арм. хим. журн., **21**, 10, 1968.
11. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Григорян М. Т., Шейнкер Ю. Н., Алексанян Р. А., Василян С. С., Калтрикян А. А., Джагацпаян И. А. Арм. хим. журн., **21**, 7, 1968.
12. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Нонезян Н. Г., Пирджанов Л. Ш., Аджибекян А. С., Погосян А. В. Арм. хим. журн., **21**, 6, 1968.
13. Birmingham A. T., Wilson A. B. Br. J. Pharmacol., **21**, p. 569, 1963.
14. Burn J. H., Rand M. Y. J. Physiol. (Lond.), **150**, p. 295, 1960.
15. Copp F. C. In Advances in Med. Chemistry, **1**, p. 161, 1964.
16. Hukovic S. Br. J. Pharmacol., **16**, p. 188, 1961.