ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ: ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ
т. XXVII, № 7, 1974

УДК 615.015.11; 615.217.24

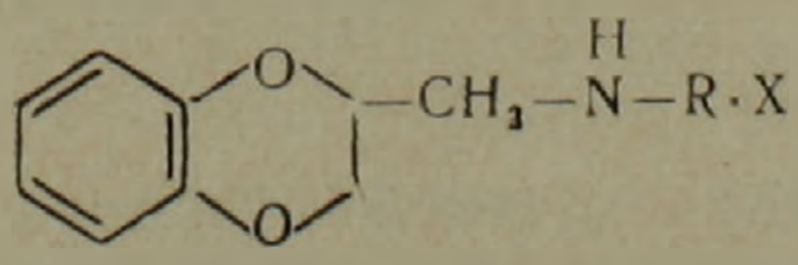
О. М. АВАКЯН, А. С. ЦАТИНЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ АДРЕНОЛИТИЧЕСКОГО И СИМПАТОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЙ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИОКСАНА

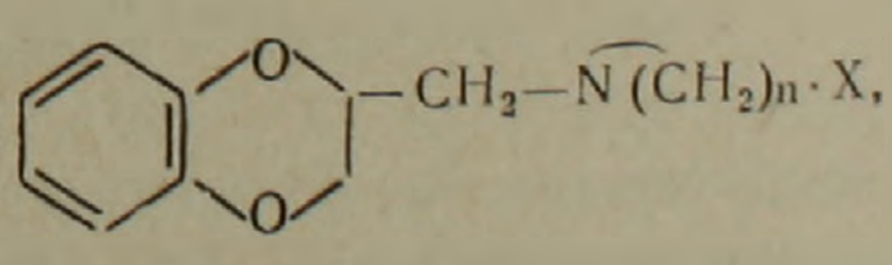
В опытах на семявыносящем протоке крысы изучено адренотропное действие 21 соединения—производных бензодиоксана, синтезированных в ИТОХ.

Установлено, что препараты обладают значительной адренолитической и умеренной симпатолитической активностью, причем гидрохлориды, в основном, активнее йодметилатов соответствующих соединений. Увеличение размеров циклоалканового кольца пипероксана приводит к гептаметиленимино метил-1,4-бензодиоксану, гидрохлорид которого проявляет более сильное адренолитическое свойство и менее выраженную токсичность, чем пипероксан.

Еще в 1936—37 годах Бове с сотр. показали, что производные бензодиоксана обладают адренотропным свойством [5]. Так, гидрохлориды 2-диэтиламинометил-1,4-бензодиоксана (просимпал, 883F) и 2-пиперидинометил-1,4-бензодиоксана (пипероксан, 933F) проявляли выраженную адренолитическую и умеренную симпатолитическую активность, что позволило использовать их в качестве фармакологического анализатора [2, 6]. Целью настоящей работы было выяснение значимости «утяжеления» алкильных радикалов, стоящих у азота просимпала, и изменения величины циклического фрагмента пипероксана в проявлении адренолитических и симпатолитических свойств. Препараты синтезированы А. Л. Миджояном с сотр. в секторе № 1 ИТОХ [3, 4] и имеют следующую общую структуру:



где $R = C_3H_5,\ C_3H_7,\ C_4H_9$
$X = HCl,\ CH_3I$



$n = 2—7$

Материал и методика. Опыты проводились на 97 изолированных семявыносящих протоках белых крыс по описанной ранее [1] методике. О симпатолитической активности препаратов судили по уменьшению сокращений протока, вызванных трансмуральным электрическим раздражением (0,1 мсек, 80 имп/сек, супрамаксимальное напряжение в течение 3 сек через каждые 1,5 мин).

Об адренолитической активности судили по уменьшению сокращений, вызванных адреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Производные бензодиоксана испытывались в конечной концентрации 0,05 μмоль/мл.

Токсичность активных препаратов проверялась в опытах на 120 белых мышах. Препараты вводились внутрибрюшинно в виде 1—2% водных растворов. Действие каждой дозы испытывались на 6 мышах. $ЛД_{50}$ вычислялась по Литчфильду и Уилкоксону [8].

Результаты и обсуждение. Как видно из таблицы, производные бензодиоксана обладают значительной адренолитической и умеренной симпатолитической активностью, причем гидрохлориды, в основном, активнее йодметилатов соответствующих соединений. Первый представитель изученного ряда — гидрохлорид 2-этиламинометил-1,4-бензодиоксана — обладает выраженной, но непродолжительной адренолитической активностью и практически не оказывает блокирующего влияния на симпатические нервы. «Утяжеление» алкильного радикала, стоящего у азота, приводит к некоторому повышению активности препаратов, которое в большинстве случаев было статистически недостоверным.

Первый представитель циклических производных—гидрохлорид 2-этиленимино метил-1,2-бензодиоксана — обладает выраженной и длительной адренолитической и значительной симпатолитической активностью (рис. 1). По этим показателям активности препарат заметно

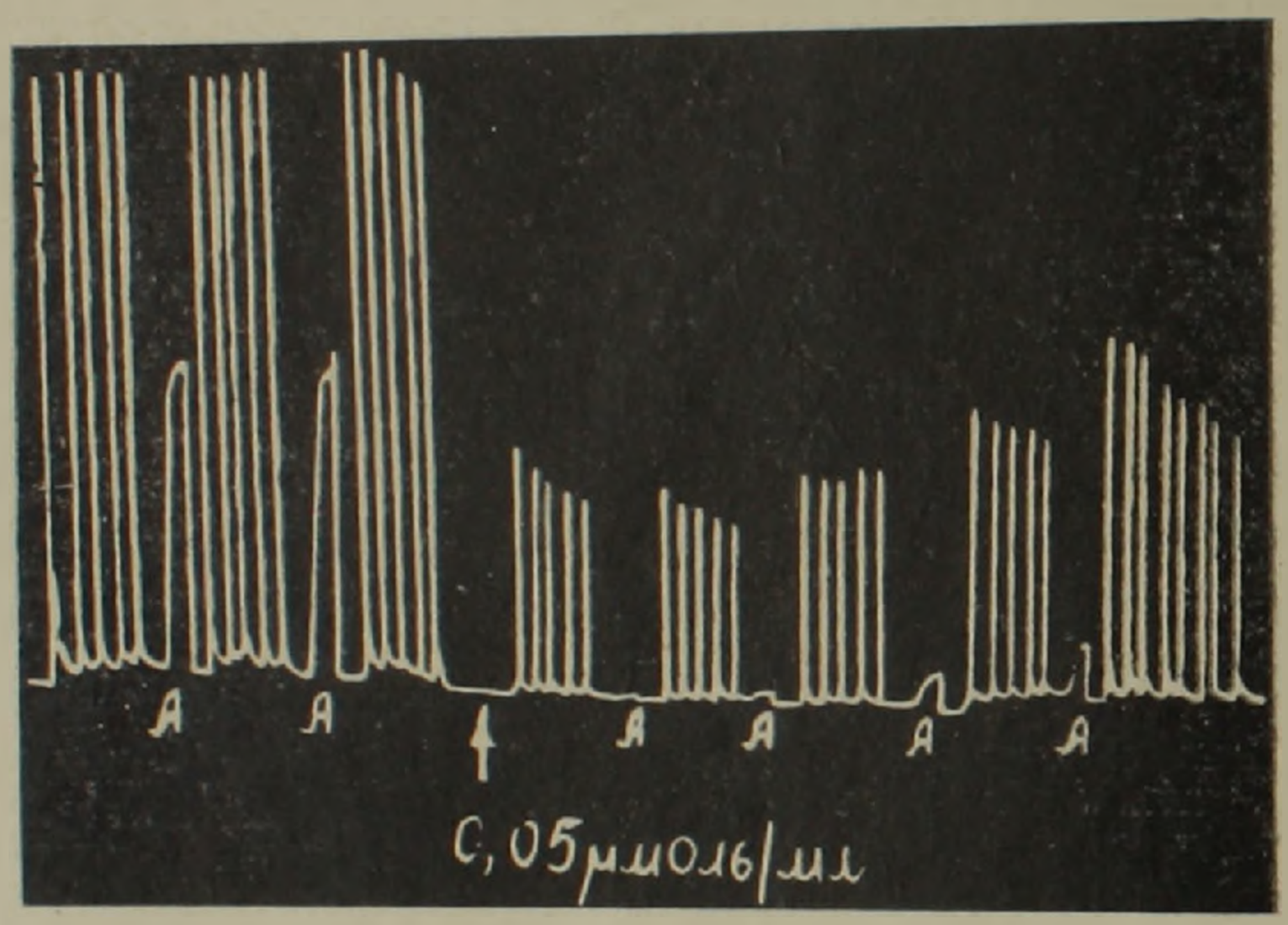
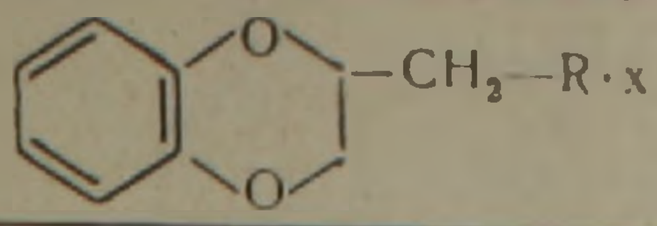


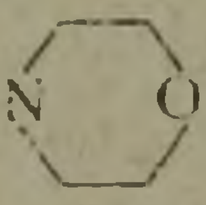
Рис. 1. Действие гидрохлорида 2-этиленимино метил-1.4-бензодиоксана в концентрации 0,05 μмоль/мл на сокращения изолированного семявыносящего протока крысы, вызванные трансмуральным раздражением и введением адреналина в концентрации 1.10^{-6} г/мл (А).

превосходит соединение, содержащее вместо этилениминового этиленаминовый фрагмент. Однако циклизация пропиламинового и бутиламинового фрагментов производных бензодиоксана приводит к менее активным соединениям. 2-пентаметилениминометил-1,4-бензодиоксан по структуре аналогичен пипероксану (933F) и, как следовало ожидать, проявляет значительное, но не длительное адренолитическое и слабое симпатолитическое свойства (рис. 2). Замена пиперидинового цикла морфолиновым не приводит к заметному изменению активности. Дальнейшее увеличение циклического фрагмента приводит к 2-гептаметиленимино метил-1,4-бензодиоксану, гидрохлорид которого по силе и длительности адренолитического действия приближается к самому активному представителю изученного ряда—гидрохлориду 2-этиленимино метил-1.4-бензодиоксана, уступая ему по симпатолитической активности

Таблица

Адрено- и симпатолитическое действия производных бензодиоксана в концентрации 0,5 γмоль/мл в опытах на семявыносящем протоке крысы



№	R	Количество опытов	X	Адренолитическое действие		Симпатолитическое действие	
				через 10 мин	через 60 мин	через 10 мин	через 60 мин
1	H	4	HCl	91±12	8±22,2	18±29,8	5±11,4
2	—N—C_2H_5	4	CH_3I	87±13,6	16±26,7	47±34,9	25±43,5
3	—N (CH_2)$_2$	5	HCl	99±1,6	84±6,9	63±6,9	49±20,2
4		5	CH_3I	65±42,2	62±33,9	53±23,9	40±29,4
5	H	4	HCl	96±7,3	40±55	58±11,1	10±20,9
6	—N—C_3H_7	4	CH_3I	96±5	28±13,7	43±22,2	12±20,9
7	--N (CH_2)$_3$	5	HCl	64±36,1	14±18	27±25,1	6±13,9
8		5	CH_3I	43±19,7	39±36,1	21±18,8	10±11,3
9	H	5	HCl	100±0,2	58±26,1	60±17,5	26±13
10	-N—C_4H_9	4	CH_3I	98±3,7	45±33	56±11,7	28±10,1
11	—N (CH_2)$_4$	4	HCl	95±9,5	39±53,7	17±20,9	24±35,9
12		5	CH_3I	28±25,4	34±31,1	2±1,6	5±5
13	—N (CH_2)$_5$	9	HCl	81±14,3	38±22,1	28±7,4	16±10,3
14	пипероксан 933 F	4	CH_3I	3±6,3	34±39,4	4±6	11±14,9
15	— 	4	HCl	89±9,5	54±37,5	40±8,9	19±19,3
16		4	CH_3I	30±5	27±19,7	17±7,3	7±9,2
17	— N (CH_2)$_6$	4	HCl	70±11,2	56±22,8	36±17,8	22±8,5
18		5	CH_3I	68±52,8	32±51,1	8±9,7	4±8,3
19	—N (CH_2)$_7$	5	HCl	94±5,8	71±15	42±17,5	14±17,7
20		4	CH_3I	89±17,5	33±54	18±6,4	8±13,9
21	—N (C_2H_5)$_2$ просимпал 883 F	4	HCl	41±39,7	8±14,3	33±10,8	8±14,3

(рис. 3). Использованный в качестве контроля описанный ранее [6] другой активный препарат из ряда бензодиоксана—гидрохлорид 2-диэтиламинометил-1,4-бензодиоксана (883F) — в наших опытах проявил лишь умеренное и кратковременное адрено- и симпатолитическое свойства.

Изучение «острой» токсичности наиболее активных препаратов выявило следующую картину: средние смертельные дозы гидрохлоридов 2-этиленимино метил-1,4-бензодиоксана и пентаметиленимино метил-1,4-бензодиоксана составляют 150 (139 ÷ 161) мг/кг и 150 (145 ÷ 155) мг/кг соответственно, т. е. почти совпадают. Гидрохлорид гептаметиленимино-метил-1,4-бензодиоксана проявляет меньшую токсичность: его $ЛД_{50}$ равна 270 (254 ÷ 286) мг/кг.

Известно, что производные β-галоидэтиламинов (дибенамин, дибензилин и др.) проявляют выраженное и длительное адренолитическое действие благодаря образованию высокореактивного этилениммониевого иона [2, 7]. На основании этого можно было ожидать, что среди изучаемых нами соединений наиболее активным окажется 2-этиленимино-

Рис. 2. Действие гидрохлорида 2-пентаметилениминэметил-1,4-бензодиоксана на сокращения семявыносящего протока крысы (обозначения см. рис. 1).

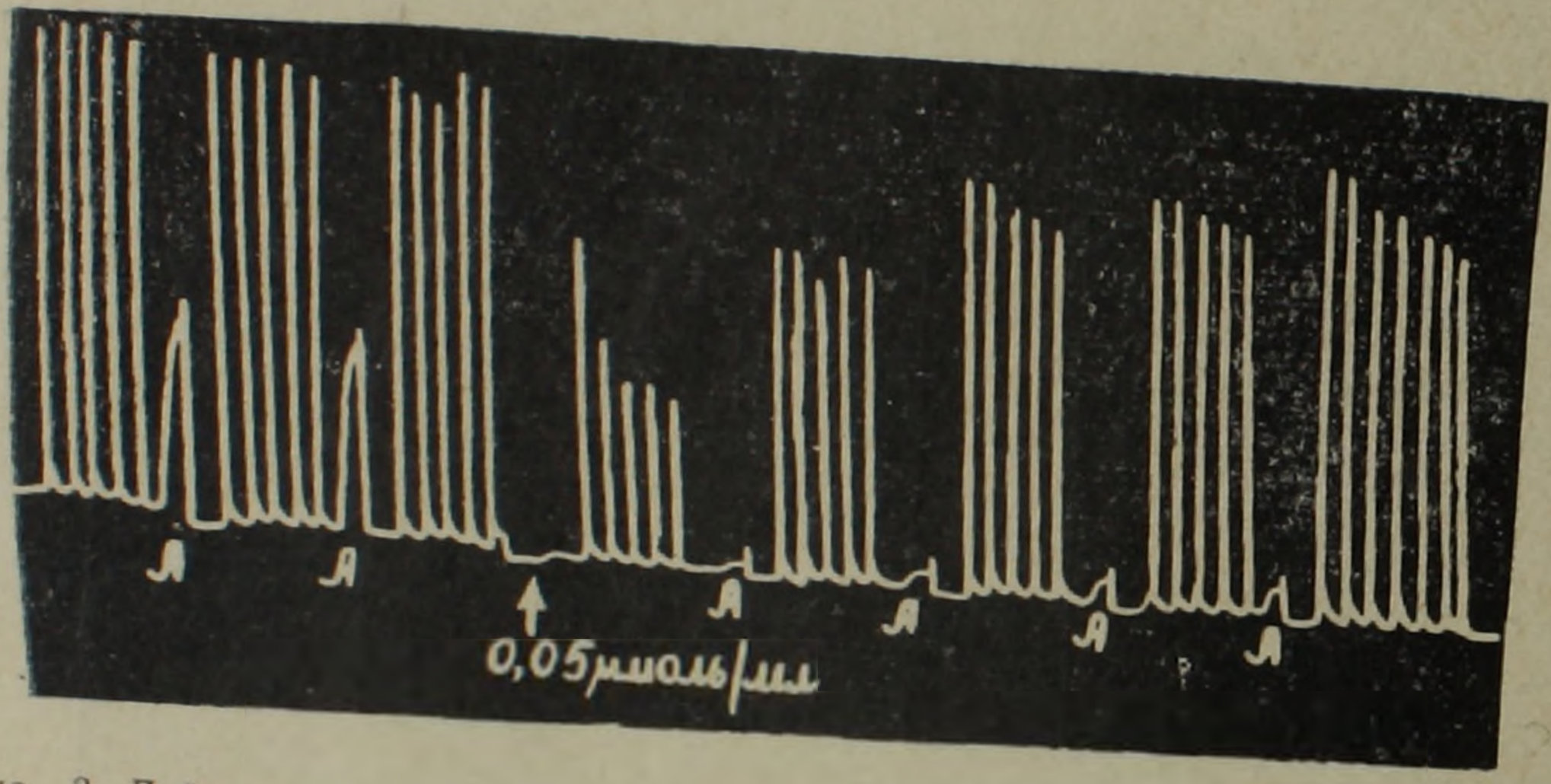


Рис. 3. Действие гидрохлорида 2-гептаметилениминометил-1,4-бензодиоксана на сокращения семявыносящего протока крысы (обозначения см. рис. 1).

метил-1,4-бензодиоксан, что полностью подтвердилось результатами на ших опытов.

Согласно литературным данным, «утяжеление» алкильных радика лов в ряду моно- и диалкиламинометил-1,4-бензодиоксана или «укруп нение» молекулы пиперидинометил-1,4-бензодиоксана путем введени метильных групп в пиперидиновый цикл приводит к уменьшению адре нолитической активности [6]. Однако не было известно, к каким сдвигам приведет увеличение размеров циклоалканового кольца. Нами было показано, что при переходе от гидрохлорида 2-этиленимино метил-1,4-бензодиоксана к следующему гомологу этого ряда (n=3) наблюдается снижение активности. При последующем увеличении размеров цикло алканового кольца активность повышается и при n=7 достигает перво начального уровня.

Примечательно, что гидрохлорид гептаметилениминометил-1,4-бен зодиоксана значительно менее токсичен, чем вышестоящие наиболее активные члены гомологического ряда. Это свидетельствует о том, что

путь увеличения циклоалканового кольца представляет определенный интерес для получения активных и относительно малотоксичных соединений.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 4.VI 1973 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս.. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ

ԲԵՆԶՈԴԻՕՔՍԱՆԻ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ԱԴՐԵՆՈԼԻՏԻԿ ԵՎ ՍԻՄՊԱՏՈԼԻՏԻԿ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Առնետների սերմնածորանի վրա դրված փորձերով ուսումնասիրվել է ՆՕՔԻ-ում սինթեզված բենզոդիօքսանի 21 ածանցյալների ադրենոտրոպ ազդեցությունը։

Ապացուցվել է, որ պրեպարատները օժտված են արտահայտված ադրենոլիտիկ և համեմատաբար թույլ սիմպատոլիտիկ հատկություններով, ընդորում քլորհիդրատները հիմնականում ավելի ակտիվ են համապատասխան միացությունների յոդմեթիլատներից։ Պիպերօքսանի ցիկլոալկանային օղակի չափերի մեծացման ճանապարհով ստացված հեպտամեթիլեն-1,4-բենզոդիօքսանը դրսևորում է ավելի արտահայտված ադրենոլիտիկ հատկություն և ավելի քիչ տոքսիկ է, քան պիպերօքսանը։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авакян О. М.* Биологический журнал Армении, 21, 6, 8, 1968.
2. *Забиров И. Ш., Хаунина Р. А.* Фармакология средств, блокирующих адренергическую медиацию. Фрунзе, 1964.
3. *Миджоян А. Л., Африкян В. Г., Нонезян Н. Г., Пирджанов Л. Ш., Аджибекян А. С., Погосян А. В.* Армянский химический журнал, 21, 6, 509, 1968.
4. *Миджоян А. Л., Бадалян В. Е., Самодурова А. Г.* Армянский химический журнал (в печати).
5. *Bovet D., Simon A.* Arch. int. Pharmacodyn., 1, 55, 1937.
6. *Bovet D., Bovett—Nitti F.* Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. S. Karger. New—York, 1948.
7. *Graham J. D., Lewis G. P.* Brit. J. Pharmacol., 9, 1, 68, 1954.
8. *Litchfield J. T., Wilcoxon F.* J. Pharmac. Exp. Ther., 96, 99, 1949.