ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ: ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ
т. XXX, № 6, 1977

УДК 615.015:615.217.21

А. А. КАЛТРИКЯН, А. С. ЦАТИНЯН, О. М. АВАКЯН

ИЗУЧЕНИЕ СИМПАТОЛИТИЧЕСКИХ И АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ

В опытах на семевыносящем протоке крысы изучалось действие на постганглионарные симпатические нервные волокна и на адренорецепторы 30 производных фенилалкил- и фенилоксиалкиламинов, синтезированных в ИТОХ.

Установлено, что отдельные представители, в частности гидрохлорид 3-фенил-3-п-оксифенил-N-(3,4-диметоксифенилэтил) пропиламина, обладают выраженной и длительной симпатолитической и адреноблокирующей активностью.

Изменение структуры фенилалкиламинов нередко приводит к препаратам, которые вместо возбуждающего действия оказывают блокирующее влияние на симпатическую нервную систему. Так, производные фенамина с «утяжеленными» радикалами у азота проявляют свойства, противоположные таковым фенамина [1—5]: препарат с дифенилпропильным радикалом вызывает опустошение запасов катехоламинов и нарушение передачи нервных импульсов по симпатическим нервам, и в настоящее время он под названием дифрил (преniламин, сегонтин, коронтин) нашел широкое применение в медицинской практике как коронарорасширяющее средство [6—8].

Цель настоящей работы состояла в выяснении связи и между структурой производных фенамина, содержащих замещенные фенилалкильный и дифенилалкильный радикалы у азота, и их действием на постганглионарные симпатические нервы и α-адренорецепторы. Препараты синтезированы в секторе № 1 ИТОХ Маркаряном, Балаян, Асцатрян, Маркарян [9, 10].

Материал и методика. Опыты проводили на изолированном семевыносящем протоке крысы по описанной методике [11]. Изучали влияние препаратов на сокращения органа, вызванные трансмуральным раздражением (0,1 мсек, 80 имп/сек, супрамаксимальное напряжение через каждые 1,5 мин) и адреналином в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Препараты испытывались в конечной концентрации 0,05 мкмоль/мл. Действие каждого препарата проверяли обычно в опытах на 2 протоках. В случае расхождения результатов или обнаружения значительной активности количество опытов доводили до 4—5 и определяли среднюю арифметическую с доверительными границами при $P=0,05$. В качестве контроля использовали фенамин и дифрил.

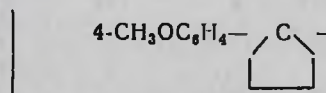
Результаты и обсуждение. Результаты опытов приведены в таблицах. Как видно из табл. 1, производные фенамина, содержащие фенилалкильный и дифенилалкильный радикалы, обладают блокирующим действием на симпатические постганглионарные нервы и на адренорецепторы. Изменение структуры дифенилпропилового фрагмента в моле-

Таблица 1

Действие препаратов на симпатические нервы и адренорецепторы семенносящего протока крысы

$$R-N(H)-CH(CH_3)-CH_2-R_1 \cdot HCl$$

1	R 2	R_1 3	Симпатолитическое действие (уменьшение сокращений протока, вызванных трансмуральным раздражением, % к контролю) через 10 мин 4	через 60 мин 5	Адреноблокирующее действие (уменьшение сокращений протока, вызванных адреналином, % к контролю) через 10 мин 6	через 60 мин 7
1	H—	C_6H_5—	19 (—3÷41)	18 (4÷32)	56 (45÷67)	71 (46÷96)
	(Фенамин)		69 (44÷94)*	6 (— 0,5÷12,5)*	16 (—0,5÷32,5)*	62 (50,3÷73,7)*
2	CH_3CH_2—	C_6H_5—	34	1	25	45
3	$C_6H_5CH_2CH_2$—	C_6H_5—	88 (11,1÷94,9)	52 (10,4÷63,6)	+132 (72,3÷191,7)	96 (66,9÷125,1)
4	3-$CH_3OC_6H_5CH_2CH_2$—	C_6H_5—	70	20	19	13
5	3-CH_3O—4C_2H_5O—$C_6H_3CH_2CH_2$—	C_6H_5—	61 (35÷87)	15 (4÷26)	30 (15÷75)	+11 (7÷29)
6	$(C_6H_5)_2CHCH_2$—	C_6H_5—	95 (86,4÷103,6)	68 (42÷94)	35 (—15÷85)	25 (—11÷61)
7	2-$OHC_6H_4(C_6H_5)CH$—	H	70 (58,1÷91,9)	42 (26,8÷57,2)	43 (35,4÷50,6)	+160 (—3,7÷215,7)
8	C_6H_5— —CH_2—	C_6H_5—	79	37	62	15

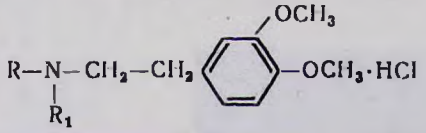
1	2	3	4	5	6	7
9		C_6H_5—	72	15	25	+20
10	$C_6H_5CH_2CH_2CH_2$—	C_6H_5—	97 (92÷112)	57 (27÷87)	79 (18÷140)	+143 (63÷223)
11	$(C_6H_5)_2$ $CHCH_2CH_2$— (дифрил)	C_6H_5—	85 (81÷89)	96 (90,6÷101,4)	70 (59,5÷86,5)	90 (74,7÷105,3)
12	2-OHC_6H_4CH (C_6H_5) CH_2CH_2—	$C_6H_5CH_2$—	87 (70,8÷103,8)	74 (33,7÷34,3)	65 (30,5÷34,5)	23 (—25÷71)
13	4-$CH_3C_6H_4CH$ (C_6H_5) CH_2CH_2—	C_6H_5—	59 (21,2÷96,8)	43 (—4÷90)	26 (—1,8÷53,8)	34 (6,2÷61,8)
14	4-$CH_3OC_6H_4CH$ (C_6H_5) CH_2CH_2—	C_6H_5—	69 (44÷94)	58 (38÷78)	44 (34÷54)	55 (9÷91)
15	$(C_6H_5)_2$ $CHCH_2CH$ (CH_3)—	3,4$(CH_3O)_2C_6H_3$—	78 (50÷106)	69 (39÷99)	79 (69,2÷88,8)	59 (21,8÷96,2)
16	2-OHC_6H_4CH (C_6H_5) CH_2CH_2—	$(C_6H_5)_2$ CH—	43 (14,4÷71,6)	41 (—3,5÷85,5)	+61 (—127÷249)	+98 (—100÷296)
17	4-OHC_6H_4CH (C_6H_5) CH_2CH_2—	$C_6H_5CH_2$—	84 (63,4÷104,6)	82 (55,3÷108,7)	75 (49÷101)	78 (49,2÷106,8)
18	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH(C_9H_5)CH_2CH_3$—	$(C_6H_5)_2$ CH—	59 (39÷79)	32 (10÷54)	+41 (0—82)	3 (—2÷8)
19	$C_6H_5CH_2CH_2$—	C_6H_5O—	93,5	76,5	100	25,5
20	4-$CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$—	C_6H_5—	70	20	19	12
21	4-$CH_3OC_6H_4CH_2CH_2$—	C_6H_5O—	75	42	100	30
22	3,4-$(CH_3O)_2$ $C_6H_3CH_2CH_2$—	C_6H_5O—	93	80,5	100	1

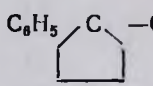
\+ Увеличение сокращений семевыносящего протока, вызванных адреналином, % к контролю

* В этих опытах фенамин добавлялся в стакан в конечной концентрации 0,5 мкмоль/мл.

Таблица 2

Действие препаратов на симпатические нервы и адренорецепторы семевыносящего протока крысы



	R	R_1	Симпатолитическое действие (уменьшение сокращений протока, вызванных трансмуральным раздражением, % к контролю)		Адреноблокирующее действие (уменьшение сокращений протока, вызванных адреналином, % к контролю)	
			через 10 мин	через 60 мин	через 10 мин	через 60 мин
23	$C_6H_5CH_2$—	CH_3—	45 (18,9÷71,1)	92 (71,6÷102,4)	23 (0,2÷45,8)	90 (78÷102)
24		H	60 (41÷79)	14 (7,6÷20,4)	+12 (—19÷43)	40 (—23÷100)
25	$(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2$—	H	87,5	55	82,5	1
26	$(C_6H_5)_2CHCH_2CH_2$—	C_2H_5—	79 (67,3÷90,7)	91 (70,7÷111,3)	95 (82,3÷107,7)	74 (26÷122)
27	4-$OHC_6H_4CH(C_6H_5)CH_2CH_2$—	H—	95 (91,9÷98,1)	100	89 (88÷90)	100
28	2-$OHC_6H_4(C_6H_5)CHCH_3CH_2$—	H—	90 (84,6÷95,4)	73 (17,4÷55,6)	81 (62,6÷99,4)	37 (21÷53)
29	3,4,5-$(CH_3O)_3C_6H_2CH_2$—	C_2H_5—	+20	+50	+360	1
30	$C_6H_5CH_3CH_2$—	C_2H_5—	98 (91,7÷104,3)	59 (33,2÷84,8)	99 (98÷100)	61 (—2÷124)
31	3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2CH_2$—	C_2H_5—	32	1	35	35
32	$(C_6H_5)_2CHCH_2$—	C_2H_5—	74 (46,1÷101,9)	83 (51,7÷104,3)	88 (63,7÷112,3)	63 (57÷69)

+ Увеличение сокращений семевыносящего протока, вызванных трансмуральным раздражением и адреналином, % к контролю

куле дифрила путем укорочения или разветвления алкильной цепочки, введения гидроксильных и метильных групп в бензольные кольца и другие приводит к препаратам, которые по силе и в особенности по длительности симпатолитического действия уступают дифрилу.

Необходимо отметить, что для адреноблокирующей активности препаратов большое значение имеет изменение структуры фенилизопропиламинового фрагмента молекулы дифрила. Так, препараты, содержащие фенилоксиизопропиловый радикал (№ 19, 21, 22), проявляют выраженное, но кратковременное адреноблокирующее действие, а соединения с дифенилизобутиловым радикалом проявляют, наоборот,— адреномиметические свойства.

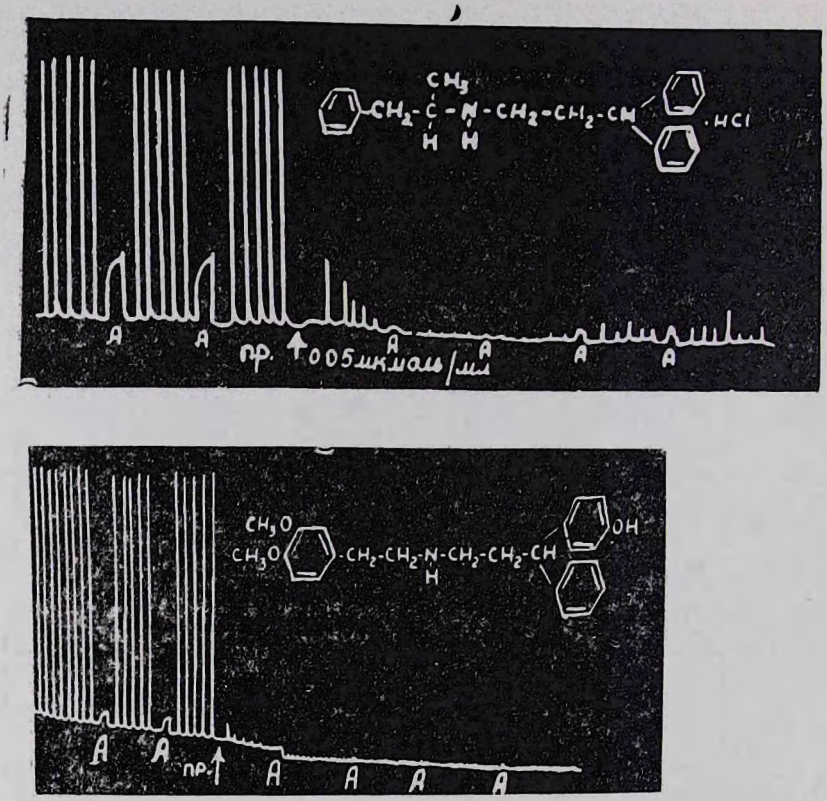


Рис. а. Действие гидрохлорида N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-3-(п-гидроксифенил)-3-фенилпропиламина (препарат № 27) и гидрохлорида 3,3-дифенил-N-(фенилизопропил)пропиламина (дифрил) на сокращения семевыносящего протока крысы, вызванные трансмуральным электрическим раздражением и введением адреналина (А) в концентрации $1.1(^{-6}$ г/мл. в. ↑ — Добавление препаратов в стакан для изолированных органов в конечной концентрации 0,05 мкмоль/мл.

В табл. 2 приведены данные, характеризующие действие препаратов—производных диметоксифенилэтиламинов. Все они, за исключением препаратов № 24, 25, 29, 31, проявляют значительную и длительную симпатолитическую и адреноблокирующую активность. Среди них

самым активным является препарат № 27—гидрохлорид N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил] -3-(п-гидроксифенил) -3-фенилпропиламина (рис.).

Интересно отметить, что из всех приведенных в данной работе соединений лишь одно—гидрохлорид N-(3,4,5-триметоксибензил)-2-(3,4-диметоксифенил)-этиламин (препарат № 29) вместо уменьшения увеличивает реакцию семевыносящего протока на раздражение симпатических нервов.

Приведенные данные согласуются с литературными сведениями о том, что при «утяжелении» молекулы фенамина симпатомиметические свойства превращаются в симпато- и адреноблокирующие. Примечательно, что для проявления симпатолитических свойств препаратов большое значение имеет структура радикалов, стоящих у азота фенамина, а для проявления адреноблокирующей активности—структура радикалов, стоящих у изопропильной цепочки фенамина.

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

Поступило 5.I 1977 г.

Հ. Հ. ԿԱԼՏՐԻԿՅԱՆ, Ա. Ա. ԾԱՏԻՆՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

ՖԵՆԻԼԱԼԿԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՄՊԱՏՈԼԻՏԻԿ ԵՎ ԱԴՐԵՆՈԼԻՏԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Առնետների սերմնածորանի վրա դրված փորձերում ուսումնասիրվել է ՆՕՔԻ-ում սինթեզված ֆենիլալկիլամինի 30 նոր ածանցյալների ազդեցությունը ետհանգույցային սիմպատիկ ներվաթելերի և ադրենառեցեպտորների վրա։

Պարզվել է, որ առանձին ներկայացուցիչներ, մասնավորապես, 3-ֆենիլ-3-սլ-օքսիֆենիլ-N-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլէթիլ) պրոպիլամինի հիդրոքլորիդը օժտված է արտահայտված և երկարատև սիմպատոլիտիկ և ադրենոլիտիկ ակտիվությամբ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арбузов С. Я., Смирнов С. А.* Фармакол. и токсикол., 27, 4, 420—423, 1964.
2. *Арбузов С. Я.* Фармакол. и токсикол., 31, 3, 373—376, 1968.
3. *Кадырова Д. М., Бобков Ю. Г.* Фармакол. и токсикол., 32, 1, 50—53, 1969.
4. *Лосев Н. А., Лапкин В. А.* Фармакол. и токсикол., 38, 1, 18—20, 1975.
5. *Bovet D., Bovet.-Nitti F. S.* Karger New York, 218, 1948.
6. *Вотчал Б. Е., Высокий Ф. Ф.* Венгерская медицина, 6, 20, 19—25, 1966.
7. *Anderson D. E.* Med. J. Austral., 1, 5, 149—150, 1963.
8. *Villani M.* Minera med., 64, 20, 1020—1022, 1973.
9. *Маркарян Э. А., Асцатрян Л. Е., Маркарян С. Е.* Арм. хим. журнал, 27, 5, 411—415, 1974.
10. *Маркарян Э. А., Балаян Р. С* Арм. хим. журнал, 29, 8, 704—707, 1976.
11. *Авакян О. М.* Биологический журнал Армении, 21 6, 8—17, 1968.