

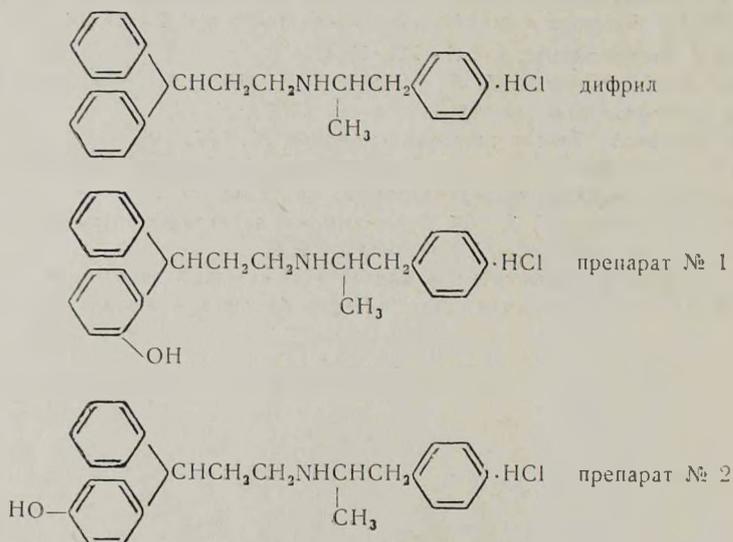
НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ ДЕЙСТВИЯ ДИФРИЛА И ЕГО
 ОКСИАНАЛОГОВ

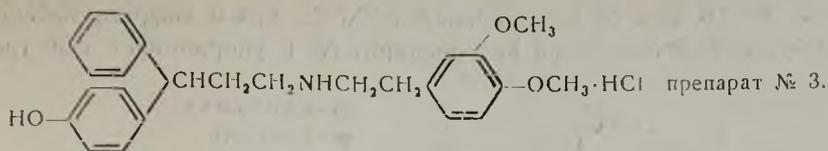
О. М. АВАКЯН, А. А. КАЛТРИКЯН

Изучалось действие дифрила и трех его производных, содержащих оксигруппы в орто- и пара-положении бензольного кольца, на кожную температуру, нембуталовый сон, фенаминовую токсичность и содержание катехоламинов в сердце и мозге.

Установлено, что один из препаратов—гидрохлорид 3-фенил-3-о-оксифенил-N-(фенилизопропил)пропиламина, в отличие от дифрила, обладает слабым и кратковременным гипотермическим действием. Влияние этого препарата на запасы норадреналина в сердце крысы проявляется только в первые часы после введения и выражено слабее, чем действие дифрила.

Ранее в опытах на семьявыносящем протоке крысы нами было показано, что некоторые производные дифрила обладают выраженным и длительным блокирующим действием на симпатические нервные окончания и адренорецепторы [1, 2]. Особенно выделялись аналоги дифрила, содержащие оксигруппы в орто- и пара-положении бензольного кольца: гидрохлорид 3-фенил-3-о-оксифенил-N-(фенилизопропил)пропиламина (препарат № 1), гидрохлорид 3-фенил-3-п-оксифенил-N-(фенилизопропил)пропиламина (препарат № 2) и гидрохлорид 3-фенил-3-п-оксифенил-N-(3,4-диметоксифенилэтил)пропиламина (препарат № 3).





Дифрил и его оксианалоги структурно являются «утяжеленными» производными фенамина, содержащими крупный арилалкиловый радикал у азота. Согласно литературным данным, такие препараты оказывают, в отличие от фенамина, блокирующее действие на симпатическую нервную систему [3, 4]. Известно, что дифрил и его производные вызывают опустошение запасов катехоламинов в различных органах [5—9] и оказывают успокаивающее влияние на центральную нервную систему [10—12]. Цель настоящей работы заключалась в выявлении аналогичных свойств у оксипроизводных дифрила.

Материал и методика. Использованы белые крысы обоего пола весом 130—180 г.

О седативных свойствах препаратов судили по их влиянию на температуру тела, снотворное действие нембутала и на токсичность фенамина у крыс, сгруппированных по 6 в клетке. Кожная температура измерялась электротермометром в течение 1 мин в области бедра до и спустя 0,5, 1, 3, 5 и 24 час. после внутрибрюшинного введения дифрила и его оксианалогов в дозах 10 и 25 мг/кг, а также фенамина в дозах 5 и 25 мг/кг. Нембутал вводился внутрибрюшинно по 25 мг/кг через 3 час. после перорального введения исследуемых препаратов в дозах 10 и 50 мг/кг. Препараты вводили по 5, 25 и 50 мг/кг внутрибрюшинно за 1 час до внутрибрюшинной инъекции фенамина в дозе 25 мг/кг. Через 24 час. регистрировалось число погибших животных в контрольной и опытных группах.

Содержание адреналина, норадrenalина и дофамина в сердце и мозге крысы определяли через 3, 7, 16 и 24 час. после введения препаратов внутрь в дозе 25 мг/кг. Катехоламины определяли триоксиндольным методом [13] на спектрофотометре «Hitachi». Острая токсичность препаратов изучена на 120-ти белых мышах. LD₅₀ высчитана по Литчфилду и Уилкоксоу [14].

Все препараты растворялись в 0,5%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы. Контрольным животным вместо препаратов вводился растворитель из расчета 0,4 мл/200 г веса.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что через 30 мин после введения фенамина (5 и 20 мг/кг) кожная температура крыс повышается на 1,5° и 2,6° соответственно (рис. 1). Действие его длится 5 часов. Как видно из рис. 2, через 1 час после инъекции дифрила по 10 и 25 мг/кг температура крыс снижается на 0,7° и 1,3° соответственно. Действие препарата длится 3 часа. Препарат № 1 в использованных дозах вызывает лишь кратковременное понижение кожной температуры. Значительное гипотермическое действие оказывает препарат № 2: через 1 час после его введения в обеих дозах температура снижается более чем на 2°, действие его длится более 5 часов. Препарат № 3 лишь в дозе 25 мг/кг вызывает значительное, но кратковременное понижение температуры.

Препараты № 1 и 2, как и дифрил, в дозе 10 мг/кг достоверно уменьшают продолжительность нембуталового сна, в то время как препарат № 3 не оказывает влияния на снотворное действие нембутала

(рис. 3). В дозе 50 мг/кг препарат № 2, как и дифрил, потенцирует нембуталовый сон, тогда как препарат № 1 укорачивает его (рис. 3).

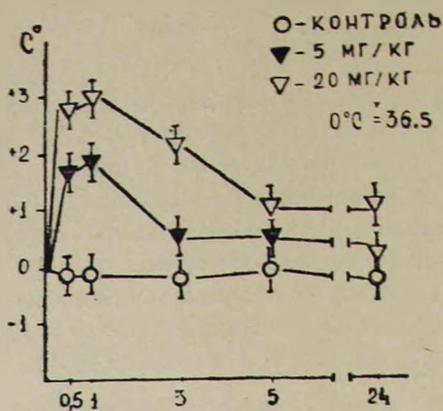


Рис. 1. Влияние фенамина на кожную температуру крыс. По вертикальной оси — изменения кожной температуры, °С (0=36,5°), по горизонтальной — время после внутрибрюшинного введения фенамина, час. Условные обозначения: о-о—контрольные животные, ▲—▲—фенамин в дозе 5 мг/кг, △-△—фенамин—25 мг/кг. Средние арифметические, высчитанные из 6-ти опытов, вертикальные линии—стандартные ошибки.

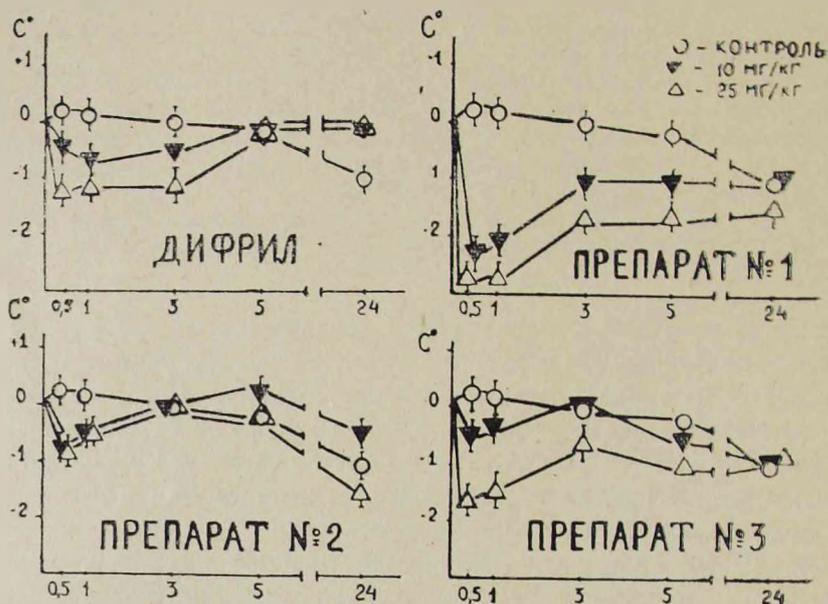


Рис. 2. Влияние дифрила, препаратов № 1, 2 и 3, введенных внутрибрюшинно, на кожную температуру крыс, °С. По вертикальной оси—изменения температуры, по горизонтальной — время измерения в часах после введения препаратов. Условные обозначения: о-о—контрольные животные, ▲—▲—крысы, получившие препараты в дозе 10 мг/кг, △-△—в дозе 25 мг/кг. Средние арифметические, высчитанные из 6-ти опытов, вертикальные линии—стандартные ошибки.

Дифрил и его оксанаологи не оказывают существенного влияния на токсичность фенамина у сгруппированных животных.

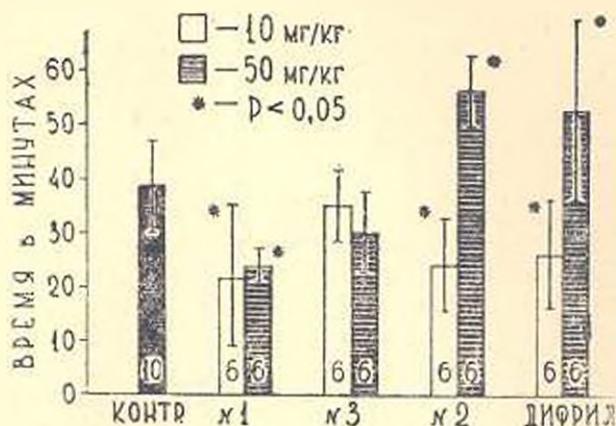


Рис. 3. Влияние дифрила и препаратов №1, 2, 3 на нембуталовый сон у крыс. По вертикальной оси—продолжительность сна в минутах, по горизонтальной—дозы препаратов, мг/кг. Каждый столбик—средняя арифметическая 6-ти опытов, вертикальные линии—границы достоверности.

Результаты изучения влияния дифрила и его аналогов на содержание норадреналина в сердечной ткани, представленные в таблице, показывают, что дифрил и препарат №2 через 3, 7 и 16 час. после введения приводят к значительному снижению уровня норадреналина, который восстанавливается через 24 часа. Препарат №1 только через 3 час. после введения вызывает достоверное уменьшение данного показателя. Опустошающее действие препарата №3 на запасы норадреналина развивается медленнее и продолжительнее: через 24 час. после введения уровень норадреналина в сердце крысы оказывается ниже нормы.

Согласно результатам другой серии опытов, дифрил и его оксанаологи не влияют на содержание адреналина и дофамина в сердце и норадреналина и дофамина в мозге крыс.

Изучение острой токсичности препаратов показало, что средняя смертельная доза препарата №1 равна 260 (240÷306,8), препарата №2—140 (123,5÷158,2), препарата №3—125 (96÷162,5), а дифрила—110 (88÷137,5) мг/кг.

Согласно литературным данным [15—19], вследствие метаболитических превращений дифрила в организме образуется ряд веществ, идентификация структуры которых показала, что многие из них содержат одну или две оксигруппы как у бензолных колец, так и в боковой цепочке. Хотя сведений о биологическом действии выявленных метаболитов в доступной нам литературе не имеется, можно было ожидать, что в реализации действия дифрила продукты его превращения играют определенную роль. Это предположение подкрепляется тем, что среди многочисленных аналогов дифрила именно его оксанаологи проявляют выраженную симпатолитическую и адреноблокирующую активность

Действие препаратов в дозе 25 мг/кг (per os) на содержание порадрепаллина в сердечной ткани крысы

Препараты	Содержание порадрепаллина (мкг/г) после введения препаратов			
	через 3 час.	через 7 час.	через 16 час.	через 24 час.
Контроль	0,76 (0,60÷0,8)* [20]	0,85 (0,77÷0,93) [16]	0,65 (0,45÷0,85) [30]	0,71 (0,59÷0,83) [23]
Дифрил	0,34 (0,24÷0,44) [5] P<0,001	0,42 (0,22÷0,62) [6] P<0,001	0,28 (0,08÷0,48) [7] P<0,001	0,67 (0,47÷0,87) [9] P>0,05
Препарат № 1	0,56 (0,52÷0,60) [12] P<0,05	0,68 (0,53÷0,83) [6] P>0,05	0,53 (0,33÷0,73) [7] P>0,05	0,63 (0,45÷0,81) [8] P>0,05
Препарат № 2	0,44 (0,31÷0,57) [9] P<0,002	0,54 (0,48÷0,6) [9] P<0,001	0,34 (0,25÷0,42) [17] P<0,001	0,60 (0,53÷0,67) [14] P>0,05
Препарат № 3	0,64 (0,51÷0,77) [6] P>0,05	0,75 (0,7÷0,8) [6] P>0,05	0,38 (0,29÷0,47) [10] P=0,01	0,50 (0,36÷0,64) [9] P<0,05

* Средние арифметические со своими доверительными границами.
В квадратных скобках указано количество животных.

[1, 2]. Следует отметить, однако, что по расположению гидроксильной группы в молекуле препараты № 1, 2 и 3 оригинальны и превращение дифрила в организме в такие соединения не доказано.

Известно, что в первые часы после введения симпатомиметиков «непрямого» типа действия у лабораторных животных развивается гипертермия, которая является результатом возбуждения центральных адренэргических рецепторов, вследствие высвобождения катехоламинов из тканевых запасов [20, 21].

В наших опытах фенамин в дозе 5 и особенно 20 мг/кг вызывал длительное и значительное повышение кожной температуры у крыс. «Утяжеленные» аналоги его, например, дифрил, наоборот, проявляют симпатолитическое действие и понижают температуру тела животных [3, 17]. Подобно дифрилу, его аналоги, содержащие оксигруппу, также вызывают гипотермию, особенно те препараты, оксигруппа которых расположена в пара-положении бензольного кольца. Это действие выражено слабее при переводе оксигруппы в орто-положение. Поскольку препараты № 1 и 2 обладают почти одинаковой симпато- и адреноблокирующей активностью, можно полагать, что разница в их действии на температуру тела животных скорее обусловлена влиянием на центральные механизмы, чем на периферические. Как было показано в наших опытах, дифрил и препараты № 1, 2, 3, обладая умеренным гипотермическим действием, не влияют на токсичность фенамина у сгруппированных животных.

Дифрил и его аналоги в малой дозе (10 мг/кг) укорачивают нембуталовый сон, тогда как в большой дозе (50 мг/кг) дифрил и только препарат № 2 потенцируют действие нембутала. Полученные данные совпадают с литературными, согласно которым дифрил в больших дозах (50—100 мг/кг) удлиняет нембуталовый сон [12]. Седативный эффект его авторы объясняют опустошением запасов аминов, и в первую очередь норадреналина в мозге [5, 8]. В наших опытах дифрил и его оксианалоги не вызывали изменения содержания норадреналина и дофамина в мозге, по-видимому, потому, что применялись в относительно малой дозе (25 мг/кг). По литературным данным [5—9], дифрил, подобно резерпину, вызывает опустошение запасов норадреналина в постганглионарных симпатических нервных окончаниях. В наших опытах он вызывал уменьшение содержания норадреналина в сердце. У аналогов его опустошающее действие было выражено слабо: у препарата № 1 оно проявлялось только в первые часы после введения, а у препарата № 3—наступало с большим опозданием.

В свете этих данных становится очевидным, что незначительное изменение структуры дифрила путем введения оксигруппы в орто- и пара-положения бензольного кольца приводит к созданию весьма активных препаратов, отличающихся от дифрила спектром фармакологического действия.

Учитывая, что гидрохлорид 3-фенил-3-о-оксифенил-N-(фенилизопропил)пропиламина (препарат № 1) является сильным симпатолити-

ком и адреволизитком. слабо влияет на запасы катехоламинов и менее токсичен, чем дифрил, он отобран для дальнейшего подробного исследования.

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

Поступило 4.VIII 1978 г.

ԴԻՖՐԻԼԻ ԵՎ ՆՐԱ ՕՔՍԻԱՆԱԼՈՔՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԻ ՔԱՆԻ ԿՈՂՄԵՐԸ

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Հ. Հ. ԿԱՏՐԻԿՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է դիֆրիլի և բենզոլային օղակի օ- և պ- դիրքերում օքսի խումբ պարունակող նրա 3 ածանցյալների ազդեցությունը առնետների մաշկային ջերմաստիճանի, նեմբուտիկային քնի, ֆենամինային տոքսիկականության վրա, ինչպես նաև կատեխոլամինների պարունակությունը առնետների սրտում և ուղեղում:

Հաստատվել է, որ դրանցից մեկը՝ 3-ֆենիլ-3-օ-օքսիֆենիլ-N (ֆենիլիզոպրոպիլ) պրոպիլամինի հիդրոքլորիդը, ի տարբերություն դիֆրիլի, օժտված է թույլ և կարճատև հիպոթերմիկ ազդեցությամբ: Այդ պրեպարատի ազդեցությունը առնետների սրտի նորազրենալիների պահեստների վրա արտահայտվում է ներարկումից հետո, միայն առաջին ժամերին և այն ավելի թույլ է, քան դիֆրիլի մոտ:

SOME ASPECTS OF THE ACTION OF DIPHYRL AND ITS OXI-ANALOGUES

O. M. AVAKIAN, A. A. KALTRIKIAN

The action of diphyrl and its 3 derivatives containing an oxli-group at the o- and p-positions of the benzene ring upon the skin temperature, nembutalic sleep, phenamine toxicity of rats, as well as upon the content of catecholamines in the rat heart and brain has been studied.

It was shown, that 3-phenyl-3-o-oxyphenyl-N-(phenylisopropyl) propylamine hydrochloride, unlike diphyrl, has a weak and short-termed hypothermic action.

The action of this preparation upon the storage of noradrenaline of the heart has been detected during only the first hours after its administration and is less pronounced than that of diphyrl.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Маркарян Э. А., Билаян Р. С., Авакян О. М., Калтрикян А. А. Положительное решение от 16.12.1975 на заявку № 2109461/04 (Авт.).
2. Калтрикян А. А., Цатинян А. С., Авакян О. М. Биолог. ж. Армения, 30, 6, 28—33, 1977.

3. Арбузов С. Я. Фармакол. и токсикол., 31, 3, 373—376, 1968.
4. Кадирова Д. М. Автореф. канд. дисс., Л., 1966.
5. Flattery K. V., Shun A., Johnson Gordon Edwaeds. Arch. Int. Pharmacodyn., 175, 1, 54—62, 1968.
6. Grobeker H., von Palm D. and Schuman H. J. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 251, 158, 1965.
7. Schöne H. H. and Lindner E. Arzneim-Forsch., 10, 583—585, 1960.
8. Juorio A. V., Vogt M. Brit. J. Pharmacol., 24, 566—573, 1965.
9. Mackenna B. R. Acta Physiol. Scand., 63, 413—422, 1965.
10. Broitman Susana T., Donoso A. O. Experimentia, 27, 11, 1308—1309, 1971.
11. Lissa Ahtee, Nillo Karki. Acta Pharmacol. Toxicol., 26, 1, 55—63, 1968.
12. Saraf A. P., Jogtekar G. V. Indian J. Exp. Biol., 11, 3, 232—233, 1973.
13. Авибян О. М. Симпато-адреналовая система. Методы исследования высвобождения, рецепции и захвата катехоламинов. 36, Л., 1977.
14. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Р., 1959.
15. Dengler H. J. Biochemica applicata XIV, Suppl., 1, 33, 1968.
16. Dengler H. J. u Eichelbaum M. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 260, 185, 1968.
17. Hornke I., Hajdu P. Arzneim-Forsch., 20, 6, 791—794, 1970.
18. Von Manfred Volz. Arzneim-Forsch., 21, 9, 1320—1329, 1971.
19. Schmidt H. A. E., Haussler A., Hoffmann W. Arzneim-Forsch., 13, 173, 1963.
20. Закусов В. В. Фармакология центральных синапсов. М., 1973.
21. Jori A., Caccia S. J. Pharm. Pharmacol., 27, 11, 886—888, 1975.