

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

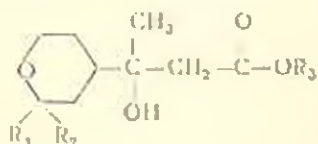
УДК 615.224

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ АМИНОЭФИРОВ β -(ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ-4)- β -ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ МИОКАРДА

Г. Х. ГРИГОРЯН, А. И. МАРКОСЯН

Ключевые слова: аминоэфиры бета-гидроксимасляной кислоты, коронарное кровообращение, миокард.

Установлено, что многие из аминоэфиров пропионовых кислот тетрагидропиранового ряда обладают заметным коронарорасширяющим действием. Степень коронарорасширяющей активности и токсичности этих соединений в значительной мере зависит от состава и строения боковой цепи тетрагидропиранового кольца [2]. Поэтому с целью получения более активных соединений сотрудниками ИТОХ АН АрмССР были синтезированы новые аминоэфиры β -(тетрагидропиранил-1)- β -гидроксимасляной кислоты, в которых, оставляя без изменения аминоспиртовую часть молекулы, изменяли кислотную часть ее путем замещения β -гидроксипропионовой кислоты β -гидроксимасляной кислотой с общей формулой:



Нами было исследовано влияние этих соединений на кровоснабжение миокарда.

Материал и методы. Опыты проводились на наркотизированных уретаном с хлоралозой кошках общего пола массой 2,5–3 кг.

Регистрация объемной скорости коронарного кровотока осуществлялась по методу Моравиц и Цана [3] в модификации Канериной [1], суть которого заключается в измерении объемной скорости крови, проходящей через венечные сосуды сердца за единицу времени до и после применения указанных соединений. Параллельно регистрируется системное артериальное давление в сонной артерии с помощью ртутного манометра.

Испытуемые соединения вводили в бедренную вену в виде водного раствора.

Результаты и обсуждение. Как видно из приведенных в таблице данных, все испытуемые соединения в дозах 0,05; 0,1 и 0,2 мг/кг увеличивают коронарный кровоток на 10–70%. В дозах 0,05; 1 мг/кг они не оказывают заметного влияния на системное артериальное давление.

Сравнительно активный представитель данного ряда—гидрохлорид л-метиламиноэтилового эфира β -гидрокси- β -(2,2-диметилтетрагидропиранил-4)-масляной кислоты (соед. 1), введенный внутривенно в дозе 0,05 мг/кг, приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на $70 \pm 6,5\%$ от исходной. Однако в первые 10–15 мин наблю-

Коронарорасширяющая активность амино-фиропа β -(тетрагидропиранол-1)- β -масляной кислоты

Соединение	R ₁	R ₂	R ₃	Минимальная действующая доза, мг/кг	Увеличение коронарного кровотока, %	Примечание
I	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ·HCl	0,05	70 $\pm$ 6,5 (n=6)	Обладает двухфаз- ным дей- ствием (см. в тексте)
II	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ·HCl	0,1	45 $\pm$ 5,3 (n=5)	
III	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅)·HCl	0,2	65 $\pm$ 6,8 (n=5)	
IV	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅)·HCl	0,1	50 $\pm$ 5,9 (n=5)	
V	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ·HCl	0,1	63 $\pm$ 6,1 (n=6)	
VI	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ ·HCl	0,1	38 $\pm$ 4,7 (n=5)	
VII	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅)·HCl	0,2	66 $\pm$ 7 (n=5)	
VIII	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅)·HCl	0,1	52 $\pm$ 5,3 (n=5)	

n — количество опытов.

дается уменьшение коронарного кровотока на 20–25%, что особенно наглядно при увеличении дозы до 2 мг/кг. На 20–30-й минутах кровотока постепенно нарастает, достигая максимума на 50–60-й минутах, и на этом уровне держится около 70 минут (средние данные 6-ти опытов).

Как следует из вышесказанного, соединение I, наряду с высокой коронарорасширяющей активностью, обладает двухфазным действием: кратковременное уменьшение, сменяющееся длительным увеличением объемной скорости коронарного кровотока. Можно предположить, что подобное явление обусловлено наличием асимметрического атома углерода и соответственно оптических изомеров этого соединения.

Таким образом, из представленного фактического материала (табл. I) следует, что все испытываемые нами производные аминофиропа β -(тетрагидропиранол-4)- β -гидроксимасляной кислоты обладают умеренным коронарорасширяющим действием. По активности они не превосходят общеизвестные антагонистальные средства и, следовательно, не представляют интереса для дальнейшего глубокого и разностороннего изучения. Но поиски более эффективных коронарорасширяющих веществ в этом ряду нецелесообразны.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР

Поступило 25 XI 1983 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каверина Н. В. Фармакол. и токсикол., 29, 1, 39–43, 1958.
2. Кироян Р. А., Арутюнян Н. С., Бартамян С. А. Арм. хим. ж., 32, 806–812, 1979.
3. Morawitz P., Zahn A. Deutsch. Klin. Med., 116, 364, 1911.