

УДК 615.224

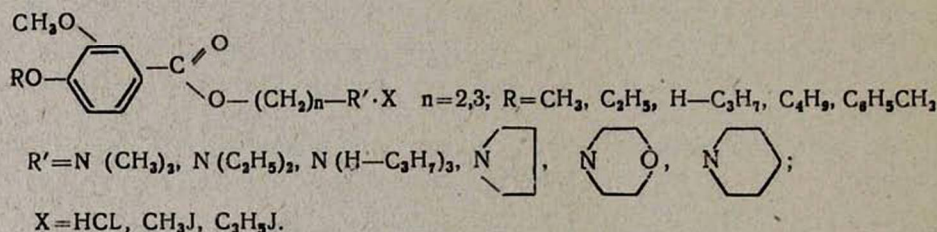
С. С. ВАСИЛЯН, Р. А. АЛЕКСАНЫ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ АМИНОЭФИРОВ 3-МЕТОКСИ-4-АЛКОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Показано, что существует определенная закономерность между коронарорасширяющим действием и химическим строением в ряду производных аминокэфиров 3-метокси-4-алкоксибензойных кислот.

Наибольшая коронарорасширяющая активность наблюдается у гидрохлорида β-морфолиноэтилового эфира 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты.

Согласно данным А. Л. Мнджояна и сотр. [1], некоторые α, β-диметил-γ-диалкиламинопиперидиновые эфиры 3,4-диалкоксибензойных кислот обладают коронарорасширяющим, местноанестезирующим и ганглиоблокирующим действием. Многообразие фармакологических свойств производных этого ряда побудило авторов продолжить поиски [2]. Синтезировано 135 аминокэфиров 3,4-диалкоксибензойных кислот со следующей общей формулой:



Структурная близость исследуемых соединений к α, β-диметил-γ-диалкиламинопиперидиновым эфирам 3,4-диалкоксибензойных кислот позволила предположить наличие у них коронарорасширяющих свойств.

Методика

Опыты проводились на 150 кошках, наркотизированных внутривенным введением смеси уретана (1500 мг на кг веса животного) с хлоралозой (60 мг на кг веса животного). О коронарорасширяющем действии препаратов судили по изменению объемной скорости крови, оттекающей из коронарного синуса за единицу времени (10 сек) по методу Mogawitz и Zahn в модификации Н. В. Кавериной [3, 4].

Параллельно ртутным манометром регистрировалось артериальное давление в сонной артерии.

Испытуемые препараты вводили внутривенно в возрастающих дозах от 0,1 до 5 мг на кг веса животного. Действие препаратов, проявляющих коронарорасширяющее свойство, было проверено в опытах на трех кошках. Для сравнительной оценки активности этих соединений учитывались их минимальные дозы, оказывающие заметное коронарорасширяющее действие.

Результаты и обсуждение

Получив исходный фон коронарного кровотока у наркотизированных уретаном с хлоралозой кошек, вводили внутривенно испытуемые соединения в дозах 0,1, 0,3, 0,5, 1,3 и 5 мг на кг веса животного.

Было установлено, что коронарорасширяющая активность наблюдается у тех соединений, где радикал R соответствует бутилу или бензилу. В остальных случаях, когда радикал R соответствует метилу, этилу и пропилу, коронарорасширяющая активность отсутствует (рис. 1).

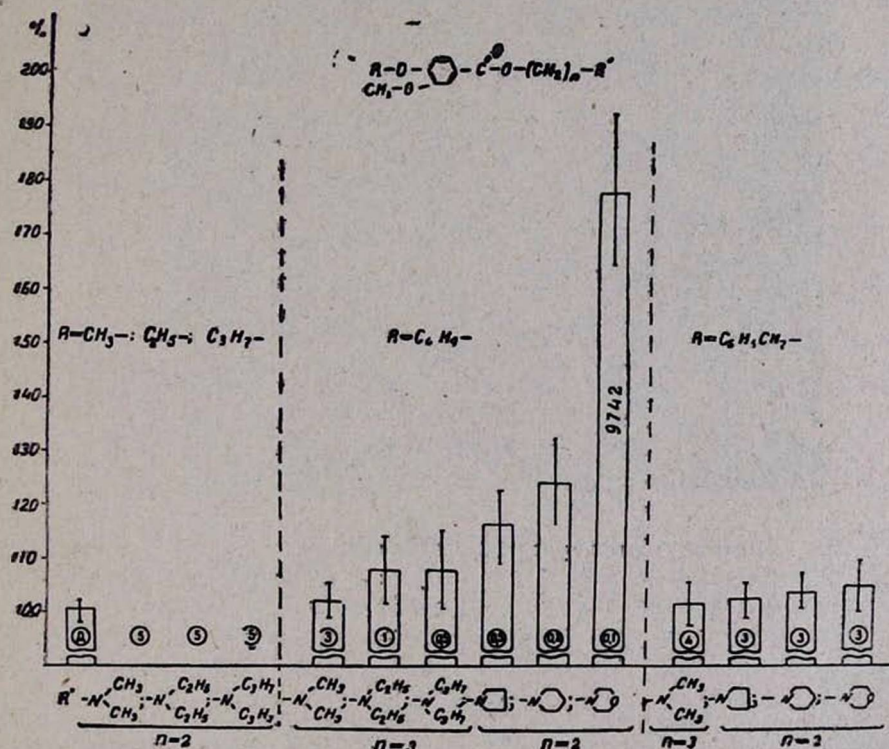


Рис. 1. Коронарорасширяющая активность аминоэфиров 3,4-диалкоксибензойных кислот. По оси ординат—коронарорасширяющая активность соединений в % к контролю со своими доверительными гранулами. В кругах приведены дозы в мг на кг веса животного. По оси абсцисс—изменение коронарорасширяющей активности, связанное с изменением радикалов в аминокислотной части молекулы.

Как следует из рис. 1, коронарорасширяющая активность изученных соединений, зависящая от строения кислотной части молекулы, в основном падает на бутильный радикал.

Была рассмотрена также зависимость коронарорасширяющей активности производных аминокэфиров 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты от изменения аминокиспиртовой части молекулы. При этом замена диалкиламинного радикала в аминокиспиртовой части молекулы на циклические амины во всех случаях приводит к усилению активности соединения.

Коронарорасширяющая активность у этих соединений понижается при замещении радикала R' в следующем порядке: β -морфолиновый остаток > β -пиперидинэтилового > β -пирролидиноэтилового > дипропиламинопропилового > β -диэтиламинопропилового > диметиламинопропилового остатка. Следует отметить, что почти такая же закономерность наблюдается при изменении аминокиспиртовой части молекулы у соответствующих йодалкилатов.

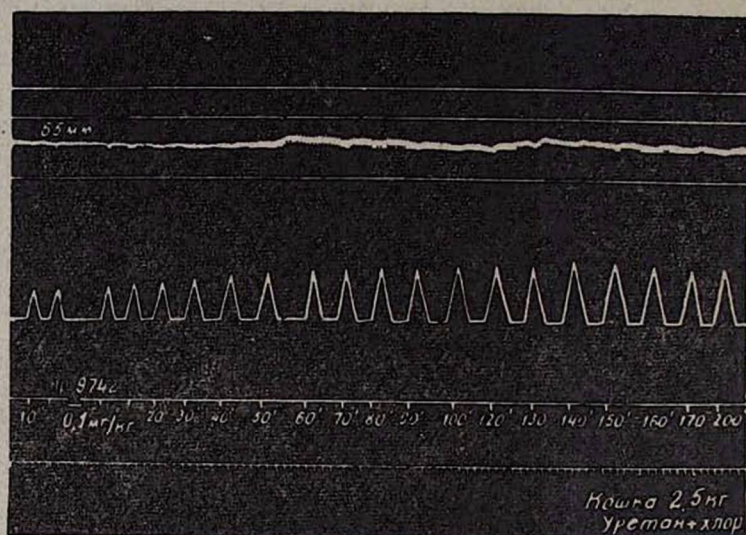


Рис. 2. Влияние гидрохлорида β -морфолиноэтилового эфира 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты (пр. 9742) на коронарный отток у наркотизированной кошки. Сверху вниз: артериальное давление в сонной артерии, отток крови из коронарного синуса, отметка времени измерения коронарного кровотока и введения препарата, отметка времени (5 сек).

Таким образом, при рассмотрении полученных данных в аспекте строения с действием в ряду производных аминокэфиров 3-метокси-4-алкоксibenзойной кислоты нетрудно убедиться в том, что изменение как кислотной, так и аминокиспиртовой части молекулы сказывается на активности препаратов, причем наиболее отчетливая закономерность была обнаружена при изменении в кислотной части молекулы.

Среди изученных аминозэфиров наибольшая коронарорасширяющая активность наблюдается у гидрохлоридов 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты. Из них наиболее активным оказался гидрохлорид β -морфолиноэтилового эфира 3-метокси-4-бутоксibenзойной кислоты (пр. 9742), который в дозе 0,1 — 0,2 мг на кг веса животного приводит к увеличению оттока крови из коронарного синуса на 78% в течение двух и более часов (рис. 2).

Вышеприведенные данные показывают, что коронарорасширяющее действие аминозэфиров 3,4-диалкоксibenзойных кислот зависит от строения как кислотной, так и аминоспиртовой части молекулы: препараты, содержащие метокси-, этокси-, пропокси- и буюксирадикалы в 4-ом положении бензольного кольца с «короткой» ($n=2$) углеродной цепочкой и диалкиламиновым радикалом практически лишены коронарорасширяющей активности. Коронарорасширяющее действие проявляется в соединениях с буюксирадикалами в 4-ом положении бензольного кольца при «длинной» ($n=3$) углеродной цепочке. Дальнейшее изменение в аминоспиртовой части молекулы путем введения циклических радикалов и «укорочения» ($n=2$) углеродной цепочки приводит к усилению коронарорасширяющей активности.

При утяжелении кислотной части молекулы введение феноксирадикала в 4-ое положение бензольного кольца приводит к уменьшению коронарорасширяющей активности.

ИТОХ АН Арм. ССР

Поступила 28/VII 1977 г.

Ս. Ս. ՎԱՍԻԼՅԱՆ, Ռ. Ա. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ

3-ՄԵԹՕՔՍԻ-4-ԱԼԿՕՔՍԻ ԲԵՆԶՈՍԿԱՆ ԹԹՎԻ ԱՄԻՆՈԷՍԹԵՐԵՆԵՐԻ ԱՆՆՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԻ ԵՎ ՍՐՏԻ ՊՍՍԿԱԶԵՎ ԱՆՈՒՆԵՐԻ ԱՆՈՒԱԼԱՅՆԻՉ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԻՋԵՎ ԵՂԱՍԵ ԿԱՊԸ

Ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ 3-մեթօքսի-4-ալկօքսի բենզոական թթվի ամինոէսթերների թթվային մասում բուքօքսի ռադիկալ պարունակող միացություններն օժտված են սրտի պսակաձև անոթները լայնացնելու հատկությամբ: Թթվային մասում բենզօքսի ռադիկալ պարունակող միացություններն ունեն համեմատաբար թույլ արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցություն: Իսկ երբ բենզօքսի ռադիկալի փոխարեն պարունակվում է մեթօքսի, էթօքսի և պրոպօքսի ռադիկալ, վերանում է միացությունների անոթալայնիչ ազդեցությունը: Ազդեցությունը դառնում է տևական և ինտենսիվ միացությունների ամինոսպիրտային մասում կարճ ($n=2$) մեթիլենային խմբի և ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ-մոֆոլինային ռադիկալի առկայության դեպքում:

CORRELATION BETWEEN THE CHEMICAL STRUCTURE
AND CORONARODILATING EFFECT IN THE ROW OF
AMINOETHERS 3-METOXI-4-ALKOXI OF BENZOAL ACIDS

It is revealed, that there is a definite conformity between coronarodilating effect and the chemical structure in the row of the derivatives of aminoethers 3-metoxi-4-alkoxi of benzoal acids. Hydrochloride of β -morpholinoethyllic ether 3-metoxi-4-alkoxi of benzoal acid manifests the highest coronarodilating effect.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Хоренян Г. А., Алексанян Р. А., Степанян Н. О. Изв. АН Арм. ССР, ХН, 1965, 18, 2, стр. 193.
2. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Хоренян Г. А. Арм. хим. ж., 1969, 22, 9, стр. 812.
3. Каверина Н. В. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 1, стр. 39.
4. Morawitz P., Zahn A. Deutsch. Arch. Klin. Med., 1914, 116, 364.