

ФАРМАКОЛОГИЯ

Н. Е. АКОПЯН

К ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ АМИНОЭФИРОВ  
ПАРА-АЛКОКСИ-БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Настоящая работа посвящена изучению холинолитических свойств гомологического ряда аминоэфиров пара-алкокси-бензойных кислот, синтезированных А. Л. Мнджояном и его сотрудниками\*.

Общая формула этих соединений представлена на табл. 1, где R алифатические и ароматические радикалы, а R<sub>1</sub> — метиловые или этиловые радикалы. Всего было изучено 27 соединений в виде хлоргидратов. Для удобства изложения все соединения, подвергшиеся исследованию, в зависимости от радикала R<sub>1</sub> (в амино-спиртовой части молекулы) можно разделить на две основные группы: на диэтиламинопроизводные и диметиламинопроизводные.

Изучение холинолитических свойств проводилось в плане оценки структуры и действия химических соединений. При этом оценивалось действие исследуемых соединений как на „М“, так на „Н“ холиноре-активные системы.

Для выявления мускаринолитического действия (влияние на „М“ холинорецепторы) были поставлены опыты на изолированной кишке кошки, на кровяном давлении кошки и на изолированном по Штраубу сердце лягушки.

При изучении мускаринолитического действия препаратов на изолированной кишке кошки принято отмечать влияние препарата на сокращение кишки, вызванное ацетилхолином в концентрации  $1,10^{-6}$ .

Однако по ходу работы мы заметили, что характер и высота сокращений кишки от воздействия ацетилхолина в концентрации  $1,10^{-6}$ ;  $5,10^{-7}$ ,  $1,10^{-7}$ ,  $5,10^{-8}$ ,  $2,5,10^{-8}$ ,  $1,10^{-8}$ , одинаковы, и работая с ацетилхолином в концентрации  $1,10^{-6}$ , невозможно уловить холинолитическое действие малых концентраций испытуемых препаратов (рис. 1.).

Чем меньше исходная концентрация ацетилхолина, тем сильнее и легче выявляется действие препаратов на его эффекты. Поэтому мы решили работать в той зоне концентраций, в которой наблюдается

\* А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и М. Т. Григорян. „Доклады АН АрмССР“ т. XVIII, № 3, 1954 г. и А. Л. Мнджоян и Л. В. Гюльбудагян. „Известия АН АрмССР“ (серия технич. наук), т. IX, № 10, 1956 г.

хорошая зависимость между концентрацией и эффектом ацетилхолина. Обычно мы применяли ацетилхолин в разведении  $1 \cdot 10^{-8}$ .

В результате исследований было установлено, что большинство изучаемых соединений в разведении  $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$  обладают способностью снимать в той или иной степени ацетилхолиновое сокращение кишки.

Для уяснения связи между химическим строением и холинолитическим действием препараты сравнивались в концентрациях, снижающих ацетилхолиновое сокращение на 75 %. Было установлено, что

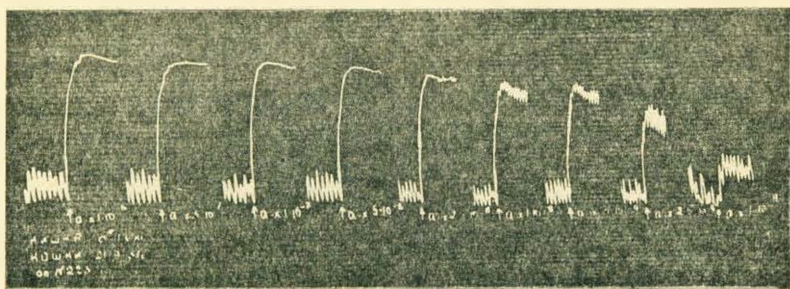


Рис. 1. Зависимость между концентрацией ацетилхолина и сокращением изолированной кишки кошки.

изменение как в спиртовой, так и в особенности кислотной части молекулы отражается на холинолитических свойствах изучаемых соединений. Как правило, все диэтиламинопроизводные оказались сильнее соответствующих диметиламинопроизводных.

Изменение силы мускаринолитического действия в зависимости от изменений в кислотной части молекулы представлено в табл. 1.

С увеличением числа метиленовых групп усиливается холинолитическое действие препаратов. Максимальным действием обладает препарат с пропиловым радикалом (3), который по силе действия равен спазмолитину.

Дальнейшее увеличение числа метиленовых групп ведет к ослаблению холинолитического действия. При разветвлении цепи радикала R максимум действия падает на изобутиловый радикал, который по силе действия также равен спазмолитину.

Мускаринолитическое действие изучаемых соединений испытывалось также на кровяном давлении кошки. Определялось влияние препаратов на понижение кровяного давления, вызванное ацетилхолином. В результате этих опытов было установлено, что препараты в дозе 1—2 мг/кг веса мускаринолитическим действием не обладают, т. е. не снимают эффекты ацетилхолина.

Испытанные соединения не обладают также мускаринолитическим действием на изолированном по Штраубу сердце лягушки: не уменьшают эффекты ацетилхолина на сердце.

Таким образом, в результате изучения мускаринолитического действия сложных эфиров пара-алкокси бензойных кислот выяснилось, что эти соединения не способны блокировать „М“—холинорецепторы сердца и сосудов. Холинолитическое действие препаратов проявлялось только на изолированном отрезке кишки кошки, но этот объект нельзя считать высокоспецифичным для выявления мускаринолитического действия.

Никотинолитическое действие изучалось на прямой мышце живота лягушки и на вегетативных ганглиях. На прямой мышце живота лягушки испытывалось как прямое действие препаратов, так и их действие на ацетилхолиновое сокращение мышцы.

Было установлено, что ни одно из соединений этой группы не оказывает прямого действия на поперечно-полосатую мышцу. Все соединения уменьшают высоту ацетилхолинового сокращения мышцы, при этом отмечается отчетливая зависимость между химическим строением соединений и силой их холинолитического действия. Эта зависимость ярче выявляется при сравнении концентраций, снижающих ацетилхолиновые сокращения на 50% (табл. 1).

Если рассмотреть изменение никотинолитических свойств в ряду диэтиламинопроизводных, то, как видно из рис. 2, по мере увеличения метиленовых групп в радикале (R) в кислотной части молекулы сила никотинолитического действия возрастает. Максимальным действием обладает препарат с пропиловым радикалом. Дальнейшее увеличение метиленовых групп снижает силу никотинолитического действия.

Если радикалы (R) являются разветвленным алкилом, то максимум действия приходится на изобутиловый радикал. По-видимому, для проявления максимального никотинолитического действия решающее значение имеет длина неразветвленной цепи радикала (R). В ряду с изостроением максимум сдвигается на одну метиленовую группу.

В ряду диметиламинопроизводных максимальным никотинолитическим действием обладают соединения с бутиловым и изоамиловым радикалом, что представлено на рис. 3.

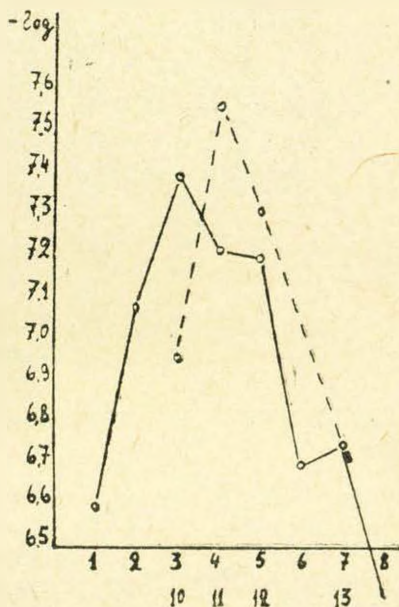


Рис. 2. Сравнение никотинолитического действия диэтиламинопроизводных с алкоксирадикалами нормального и изостроения (R). По оси абсцисс: номера препаратов с алкокси радикалами нормального (первый ряд) и изостроения (второй ряд). По оси ординат: отложены концентрации, снижающие ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки на 50%, выраженные в логарифмах ————— нормального строения — — — — — изостроения.

Сравнивая строение наиболее активных соединений, можно предположить, что для никотинолитической активности имеет определенное значение общая длина углеродной цепочки, включая радикал R в кислотной части молекулы, и радикал R<sub>1</sub> в ее аминокспиртовой части.

В табл. 1 приведены концентрации, снижающие ацетилхолиновое сокращение на 50%. За единицу принята активность спазмолитина. Из таблицы видно, что все изученные соединения за исключением препарата 21—

с октиловым радикалом превосходят спазмолитин по силе никотинолитического действия.

Далее нами изучалось влияние препаратов на вегетативные ганглии. Опыты проводились на наркотизированных кошках, записывалось дыхание и кровяное давление. Для возбуждения „Н“ холинорецепторов вегетативных ганглий применялся дихолинновый эфир себаценовой кислоты Д<sub>8</sub>, (пр. 289).

Д<sub>8</sub> при в/в введении вызывает повышение кровяного давления у неатропинизированных животных, т. е. оказывает никотиноподобное действие, в то же время в отличие от ацетилхолина он совершенно лишен влияния на „М“ холинорецепторы.

Почти все изученные соединения обладали способностью снимать или снижать прессорное действие диацетилхолина (Д<sub>8</sub>) на кровяном давлении, т. е. обладали способностью блокировать „Н“ холинорецепторы вегетативных ганглиев.

Для уяснения связи между химическим строением и никотинолитическим действием ставились сравнительные опыты, в которых все препараты вводились в дозе 1 мг/кг веса.

В результате этих исследований была обнаружена такая же закономерность между строением и действием, каковая наблюдалась в опытах на прямой мышце живота

лягушки: максимальным действием среди диметиламинопроизводных обладали соединения с пропиловым и изобутиловым радикалами (рис. 4) среди диметиламинопроизводных соединений с бутиловым и изоамиловым радикалами.

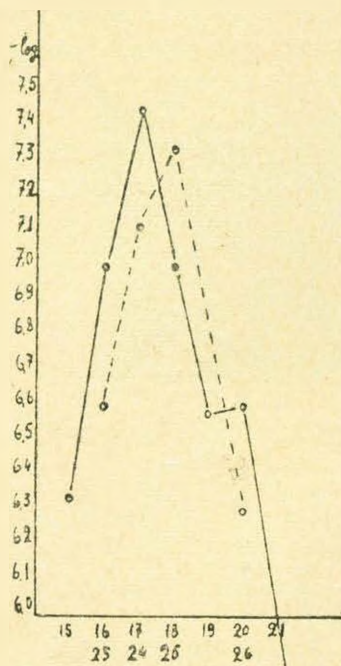


Рис. 3. Сравнение никотинолитического действия диметиламино-производных с алкокси радикалами нормального и изостроения (R). По оси абсцисс: номера препаратов с алкокси радикалами нормального строения (первый ряд) и изостроения (второй ряд) По оси ординат: показатели никотинолитической активности (см. пояснение на рис. 2). — нормального строения --- изостроения.

Для изучения действия препаратов на холинорецепторы центральной нервной системы испытывалось их влияние на рефлекторные сокращения полусухожильной и икроножной мышц, в ответ на раздражение большеберцового нерва. Опыты ставились на децереброванных кошках, и кошках, находившихся под гексеналовым нар-

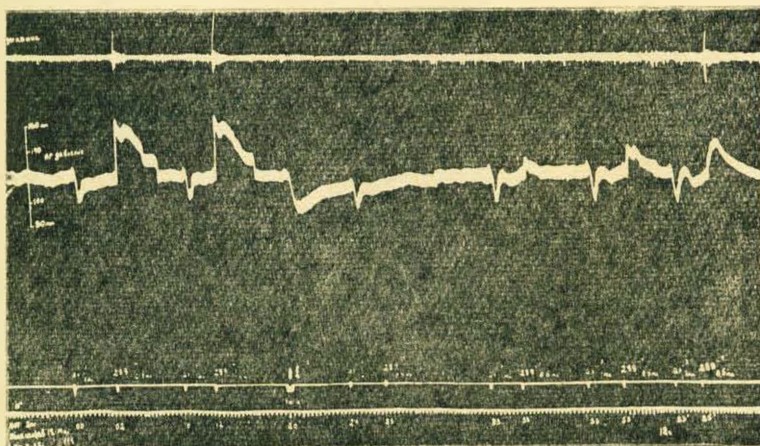


Рис. 4. Влияние препарата № 11 на дыхание и кровяное давление. Регистрация сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения препарата, отметка времени.

Препарат № 11 в дозе 1 мг/кг понижает кровяное давление. В этой же дозе полностью снимает эффекты диацетилхолина (289) на дыхании и кровяном давлении.

козом. В результате опытов выяснилось, что у кошек, находившихся под гексеналовым наркозом, изученные соединения не оказывают влияния на рефлекторные сокращения мышц.

У децереброванных же кошек влияние препаратов не отчетливое и не постоянное.

Изучение антихолинэстеразного действия сложных эфиров пара-алкокси-бензойных кислот было предпринято с целью выявления связи между холинолитическим и антихолинэстеразным действием этих соединений.

Определение антихолинэстеразной активности производилось химическим методом Борисова-Розенгарта.

В результате исследования оказалось, что вся группа соединений обладает слабовыраженным антихолинэстеразным действием. Слабее общеизвестных антихолинэстеразных соединений эзерина и прозерина.

В то время как зависимость между строением и никотинолитическим действием явно выражена, связь между строением и антихолинэстеразным действием трудно установить.

По-видимому, антихолинэстеразное действие не играет такой существенной роли, как холинолитическое в механизме фармакологического действия этих соединений.

Изучая холинолитическое действие препаратов, мы считали важным выяснить, имеется ли параллелизм в действии препаратов на „М“ и „Н“ холинорецепторы (на изолированной кишке кошки и прямой мышце живота лягушки). Как видно из рис. 5, при сравнении

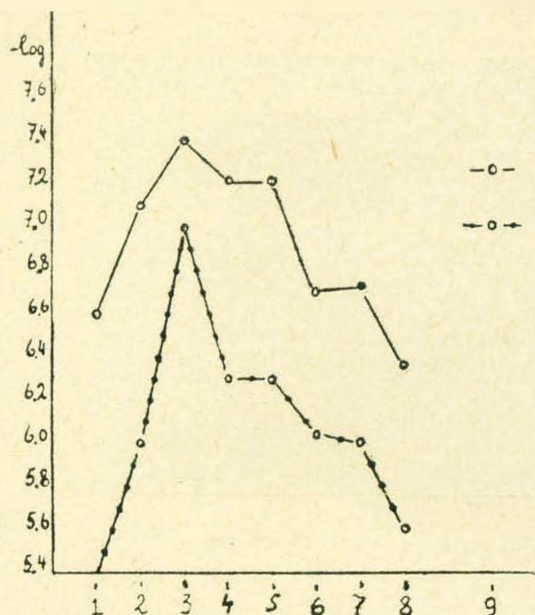


Рис. 5. Сравнение никотинолитических и мускаринолитических свойств. По оси абсцисс: номера препаратов. По оси ординат: отрицательные логарифмы концентраций, снижающих ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки на 50% и ацетилхолиновое сокращение кишки кошки на 75%.

— никотинолитическое действие. --- мускаринолитическое действие.

мускаринолитических свойств с никотинолитическими свойствами в ряду диэтиламинопроизводных с алкокси радикалами нормального строения по мере увеличения метиленовых групп в радикале R сила как мускаринолитического, так и никотинолитического действия возрастает от метила до пропила. В обоих случаях максимальным действием обладает препарат с пропиловым радикалом. Дальнейшее увеличение метиленовых групп ослабляет силу действия.

Среди изо соединений максимальным мускаринолитическим и никотинолитическим действием обладает препарат с изобутиловым радикалом (11). Такая же зависимость наблюдается в ряду диметиламинопроизводных. Таким образом, по-видимому, можно считать, что в механизме фармакологического действия

аминоэфиров пара-алкокси-бензойных кислот холинолитическое действие играет важную роль, а антихолинэстеразное является одним из маловыраженных видов действия.

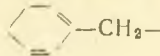
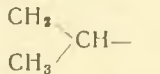
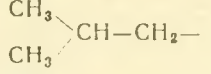
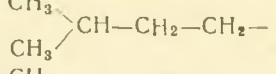
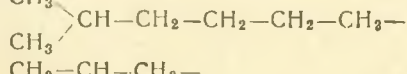
## В ы в о д ы

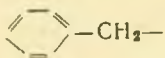
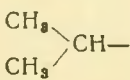
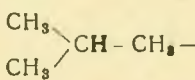
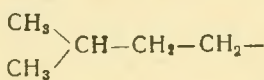
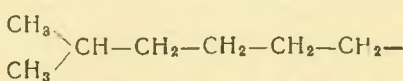
1. В результате изучения 27 сложных эфиров пара-алкокси-бензойных кислот выяснилось, что вся группа в целом обладает сильным никотинолитическим действием.

2. Никотинолитическое действие выражено в отношении „Н“ холинорецепторов поперечнополосатых мышц, вегетативных узлов и мозгового слоя надпочечников.

3. Изменение как в спиртовой, так и в кислотной части молекулы отражается на силе никотинолитического действия.

Связь между строением и фармакологическим действием аминокислот пара-алкокси-бензойной кислоты

| № п/п | $  \begin{array}{c}  \text{R}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_1)_2  \end{array}  $ |                                | Никотинолитическое действие                                                            | Мускаринолитическое действие                                                  | Антихолинэстеразное действие                  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|       | R                                                                                                                                                                             | R <sub>1</sub>                 | Концентрация, снижающая на 50% ацетилхолиновую контрактуру прямой мышцы живота лягушки | Концентрация, снижающая на 75% высоту ацетилхолиновой контрактуры кишки кошки | Концентрация, тормозящая холинэстеразу на 50% |
| 1     | CH <sub>3</sub> —                                                                                                                                                             | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2,5·10 <sup>-7</sup>                                                                   | > 1·10 <sup>-6</sup>                                                          | 1·10 <sup>-5</sup>                            |
| 2     | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                                                                                                            | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 8,10 <sup>-8</sup>                                                                     | 1·10 <sup>-6</sup>                                                            | 6,5·10 <sup>-6</sup>                          |
| 3     | CH <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                                                                                           | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4·10 <sup>-8</sup>                                                                     | 1·10 <sup>-7</sup>                                                            | 6·10 <sup>-6</sup>                            |
| 4     | CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                                                                           | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6·10 <sup>-8</sup>                                                                     | 5·10 <sup>-7</sup>                                                            | 7,5·10 <sup>-6</sup>                          |
| 5     | CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                                                                           | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 6·10 <sup>-8</sup>                                                                     | 5·10 <sup>-7</sup>                                                            | 4,5·10 <sup>-6</sup>                          |
| 6     | CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                                                                           | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2·10 <sup>-7</sup>                                                                     | 7,5·10 <sup>-7</sup>                                                          | 8,1·10 <sup>-6</sup>                          |
| 7     | CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —CH <sub>3</sub> —                                                                                                           | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,8·10 <sup>-7</sup>                                                                   | 1·10 <sup>-6</sup>                                                            | 3,7·10 <sup>-5</sup>                          |
| 8     | CH <sub>3</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> —CH <sub>2</sub> —                                                                                                           | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4·10 <sup>-7</sup>                                                                     | 2,5·10 <sup>-6</sup>                                                          | образ. молочного цвета                        |
| 9     |  —CH <sub>2</sub> —                                                                          | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 5,5·10 <sup>-8</sup>                                                                   | 1·10 <sup>-7</sup>                                                            | 1,5·10 <sup>-5</sup>                          |
| 10    |                                                                                              | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,1·10 <sup>-7</sup>                                                                   | 2,5·10 <sup>-6</sup>                                                          | 9,5·10 <sup>-6</sup>                          |
| 11    |                                                                                              | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 2,8·10 <sup>-8</sup>                                                                   | 1·10 <sup>-7</sup>                                                            | 2,2·10 <sup>-6</sup>                          |
| 12    |                                                                                              | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4,7·10 <sup>-8</sup>                                                                   | 5·10 <sup>-7</sup>                                                            | 1·10 <sup>-6</sup>                            |
| 13    |                                                                                             | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,8·10 <sup>-7</sup>                                                                   | 1·10 <sup>-6</sup>                                                            | 3,5·10 <sup>-5</sup>                          |
| 14    | CH <sub>2</sub> =CH—CH <sub>2</sub> —                                                                                                                                         | —C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,2·10 <sup>-7</sup>                                                                   | 1·10 <sup>-7</sup>                                                            | 1,5·10 <sup>-6</sup>                          |

|                       |                                                                                                   |                |                      |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------|
| 15                    | $\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                                                                        | $-\text{CH}_3$ | 4,5·10 <sup>-1</sup> |
| 16                    | $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$                                                            | $-\text{CH}_3$ | 1·10 <sup>-1</sup>   |
| 17                    | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$                                                        | $-\text{CH}_3$ | 3,5·10 <sup>-1</sup> |
| 18                    | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$                                                        | $-\text{CH}_3$ | 1·10 <sup>-1</sup>   |
| 19                    | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$                                                        | $-\text{CH}_3$ | 2,6·10 <sup>-1</sup> |
| 20                    | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$                                                        | $-\text{CH}_3$ | 2,5·10 <sup>-1</sup> |
| 21                    | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-$                                                        | $-\text{CH}_3$ | 5,8·10 <sup>-1</sup> |
| 22                    |  $-\text{CH}_2-$ | $-\text{CH}_3$ | 7·10 <sup>-1</sup>   |
| 23                    |                  | $-\text{CH}_3$ | 2,5·10 <sup>-1</sup> |
| 24                    |                  | $-\text{CH}_3$ | 7,5·10 <sup>-1</sup> |
| 25                    |                  | $-\text{CH}_3$ | 4,5·10 <sup>-1</sup> |
| 26                    |                  | $-\text{CH}_3$ | 5·10 <sup>-1</sup>   |
| 27                    | $\text{CH}_3=\text{CH}-\text{CH}_2-$                                                              | $-\text{CH}_3$ | 1,8·10 <sup>-1</sup> |
| С п а з м о л и т и н |                                                                                                   |                | 1·10 <sup>-1</sup>   |

|                 |                     |                       |
|-----------------|---------------------|-----------------------|
| 0 <sup>-7</sup> | $> 1 \cdot 10^{-6}$ | $1 \cdot 10^{-5}$     |
| 7               | $2,5 \cdot 10^{-6}$ | $7,7 \cdot 10^{-7}$   |
| 0 <sup>-8</sup> | $1 \cdot 10^{-6}$   | $3 \cdot 10^{-6}$     |
| 7               | $1 \cdot 10^{-6}$   | $1 \cdot 10^{-5}$     |
| 0 <sup>-7</sup> | $2,5 \cdot 10^{-6}$ | $2,7 \cdot 10^{-5}$   |
| 0 <sup>-7</sup> | $> 1 \cdot 10^{-6}$ | $7,6 \cdot 10^{-5}$   |
| 0 <sup>-6</sup> | $> 1 \cdot 10^{-6}$ | образ молочного цвета |
| 8               | $5 \cdot 10^{-7}$   | $5,4 \cdot 10^{-}$    |
| 0 <sup>-7</sup> | $> 1 \cdot 10^{-6}$ | $5 \cdot 10^{-6}$     |
| 0 <sup>-8</sup> | $2,5 \cdot 10^{-6}$ | $1 \cdot 10^{-6}$     |
| 0 <sup>-8</sup> | $1 \cdot 10^{-6}$   | $6,5 \cdot 10^{-6}$   |
| 7               | $2,5 \cdot 10^{-6}$ | $7,6 \cdot 10^{-6}$   |
| 0 <sup>-7</sup> | $1 \cdot 10^{-6}$   | $7 \cdot 10^{-6}$     |
| 6               | $1 \cdot 10^{-7}$   | $1 \cdot 10^{-5}$     |

4. Сила никотинолитического действия изученных соединений зависит от общей длины углеродной цепочки, включая радикал (R) в кислотной части молекулы и радикалы ( $R_1$ ) в ее аминокислотной части.

5. Изученные аминокефирры обладают слабым мускаринолитическим действием. Это действие проявляется только на изолированной кишке кошки.

6. Изученные соединения обладают слабым антихолинэстеразным действием.

Институт тонкой органической химии  
Академии наук АрмССР

Поступило 2 VIII 1957

Ն. Ե. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

# ՊԱՐԱ-ԱԼԿՈԲՍԻ-ԲԵՆԶՈԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՇԱՐԲ ԱՄԻՆՈԷԹԵՐՆԵՐԻ ՅԱՐՄԱԿՈՂՈԳԻԱՆ

## Ա մ փ ո փ ու մ

Պարա-ալկոբսի-բենզոաթթուների 27 ածանցյալների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ այդ միացություններն օժտված են ուժեղ նիկոտինոլիթիկ հատկություններով: Ուսումնասիրված միացությունները ազդում են դժավոր մկանների, վեգետատիվ հանդուլցների և մակերիկամների միջուկային շերտի  $H^+$  խոլինոթեցեպտորների վրա:

Ուսումնասիրված պրեպարատների մոլեկուլային ինչպես թթվային, այնպես էլ սպիրտային մասում կատարված փոփոխություններն ազդում են նրանց նիկոտինոլիթիկ հատկությունների վրա:

Այդ հատկությունները կախված են ածխածնային շղթայի ընդհանուր երկարությունից ներառյալ թթվային մասի (R) և ամինոալիլային մասի ( $R_1$ ) ռադիկալներին:

Նշված ամինոէթերներն ունեն թույլ մուսկարինոլիթիկ հատկություններ:

Ուսումնասիրված միացություններն օժտված են թույլ անտիքոլինեսթերազային ազդեցությամբ: