

Залежність фармакологічної дії гангліоблокуючих речовин — похідних четвертинних амонійних основ — від їх хімічної будови

М. Л. Тараховський

Великі успіхи, досягнуті за останні роки синтетичною хімією, дозволили одержати групу речовин, близьких за хімічною будовою до одного з основних медіаторів передачі збудження по нервовій системі — ацетилхоліну. Тим самим до рук експериментаторів і лікарів потрапила нова ефективна група речовин, які вибірно впливають на холінореактивні структури організму.

До цих речовин належить група гангліоблокуючих засобів — похідних четвертинних амонійних основ, яка останнього часу зайняла досить визначне місце при лікуванні різноманітних захворювань, у патогенезі яких важливе значення мають зрушення нервової регуляції функцій.

Питанням залежності фізіологічної дії препаратів даного ряду від їх хімічної структури надають особливо великого значення, бо навіть незначна зміна структури цих речовин приводить до появи нових фармакологічних властивостей.

Так, дослідженнями С. В. Анічкова і М. Л. Беленького (1953), І. Б. Симона (1948), Ечесона і Мое (1946) доведено, що властивість препаратів даної групи залежить від характеру алкільних угруповань при азоті. Найбільш активними є метильні і найменш активними — етильні похідні. Змінюється також характер їх фармакологічної дії — тоді як тетраметиламоній дає одночасно мускаринову реакцію і стимулюючий нікотиноподібний ефект, тетраетиламоній такого впливу не справляє; до того він менш токсичний, ніж метильні похідні. Присутність двох або більше метильних груп знижує гангліоблокуючу дію, підвищує токсичність і посилює побічну дію цих засобів (Мое і Фрейбургер, 1950).

Певні закономірності спостерігаються також в групі поліметилених подвійних четвертинних амонійних солей. Дослідженнями Інга і Райта (1933), Віна і Мезона (1951) та інших авторів показано, як змінюються біологічна активність і фармакологічна дія представників цієї групи залежно від довжини метиленового ланцюжка, що з'єднує атоми азоту, характеру алкільних груп при азоті та інших хімічних властивостей.

Фармакологічні властивості сполук цієї групи можуть також змінюватись залежно від характеру аніону. В лабораторії, керованій проф. О. І. Черкесом, у 1956 р. доведено, що характер аніону в гексатоніді (син. гексаметоній, гексоній) відіграє певну роль в його фармакологічних якостях. Нами було встановлено (1951), що йодне похідне тетраетиламонію є більш активним, ніж його бромистий гомолог.

З метою дальшого вивчення залежності фармакологічних якостей від хімічної будови ми на протязі кількох років провадили експериментальні дослідження ряду синтетичних гангліоблокуючих засобів — похідних четвертинних амонійних основ. Фармакологічно був вивчений ряд жирних і ароматичних похідних тетраетиламонію, пента- і гексаметилен-біс-триметиламонію. Синтез цих засобів був здійснений на кафедрі загальної хімії Чернівецького медичного інституту (зав. кафедрою доцент А. І. Лопушанський) і частково у відділі патохімії Українського інституту експериментальної ендокринології (зав. відділом канд. хімічних наук І. Б. Симон).

Для розв'язання поставлених питань були проведені досліди по визначенню токсичності на білих мишах. Щоб мати можливість порівнювати одержані дані, токсичність усіх сполук визначали не тільки в міліграмах на 1 кг ваги, а й у мілімолях на 1 кг, причому її порівнювали з токсичністю гексонію (йодної солі гексаметилен-біс-триметиламонію), умовно прийнятою за одиницю. Результати цих дослідів наведені в таблиці. Паралельно в гострих дослідах на котах, собаках і кроликах були досліджені гангліоблокуючі властивості зазначених препаратів. Об'єктами дослідження були парасимпатичні вузли блукаючого нерва і (в дослідах на котах) верхній шийний симпатичний вузол. Про гангліонарну дію ми судили з відсутності характерної реакції при електричному подразнюванні прегангліонарних волокон, тоді як при подразнюванні постгангліонарних волокон і введенні ацетилхоліну або адреналіну на фоні блокади вузлів відповідна реакція залишалась незмінною.

N-холінолітичну дію перевіряли також за властивістю препаратів запобігати реакції організму на нікотин, лобелін і цититон — речовини, які подразнюють відповідні структури каротидного клубочка, близького за своїми гістофізіологічними властивостями до вегетативних гангліїв. З метою з'ясування центральної N-холінолітичної дії цих речовин в ряді дослідів вивчали вплив їх на судороги, викликані введенням центральних збуджуючих речовин — нікотину й ареколіну (досліди на мишах і жабах).

В результаті проведених дослідів була встановлена певна залежність біологічної активності та гангліоблокуючих властивостей сполук даного ряду від їх хімічної будови. Заміна в гексаметилен-біс-триметиламонії однієї, двох або трьох метильних груп при кожному атомі азоту на більш важкі радикали жирного ряду посилювала токсичність та ослаблювала гангліоблокуючі властивості. Виняток у цьому відношенні становив гексаметилен-біс-етилдиметиламоній, гангліоблокуючі властивості якого в порівнянні з гексонієм були в півтора — два рази сильнішими (рис. 1).

Дальша заміна етиловими радикалами другого і третього метилових радикалів ще більш посилювала токсичність і значно зменшувала гангліоблокуючу дію, збільшуючи водночас курареподібну дію. Неповна насичуваність валентностей при азоті радикалами жирного ряду майже зовсім позбавляла сполуки гангліоблокуючих властивостей. Відносне зниження токсичності спостерігалось при включенні у β -положення гідроксильних груп в етилові радикали при азоті.

Введення до складу катіону ароматичного радикалу значно посилювало біологічну активність. Так, найбільш токсичним з усіх досліджених сполук виявилось хінолінове похідне пентаметилен-біс (триметиламонію), токсичність якого в 20 разів перевищує токсичність гексонію.

Певні закономірності були встановлені також при дослідженні дії препарату в зв'язку з характером аніону при азоті. Доведено, що структура аніону істотно впливає на характер фармакологічної дії препара-

та. Та
лиш
шув
на х
ня то
замі
лиш
кисл
не ні
луки
Так,
метил
бензо
мол
сична
бензо
кість

І
ді ви
токс
ні м
тетра
дима
оксид
прис
наст
хідні
терн
ванн
випа
10—

інод
їх ви
тури
гакс
ліно
бочк
змен
дже
ноча
носн
гліо
ласк
го с
гіпе
ласк

пирі
так
тра

ну
пер

х якостей
сперимен-
тів — по-
вивчений
і гекса-
ний на ка-
в. кафедр.
і Україн-
ном канд.

ди по ви-
порівню-
ьки в мі-
внювали
тамонію),
ені в таб-
ках були
в. Об'єк-
рва і (в
гангліо-
ектрично-
азнюван-
реналіну
ною.

епаратів
речовини,
близько-
гангліїв.
н в ряді
центральної
на ми-

залеж-
сполук
риметил-
омі азо-
ність та
ношенні
очі вла-
ви силь-

метило-
шувала
Неповна
майже
відносно
оження

посило-
слідже-
иметил-
сонію.
енні дії
струк-
репара-

та. Так, заміщення йодного радикалу на залишок β -піридинкарбонової кислоти зменшувало токсичність сполук, не впливаючи на характер гангліоблокуючої дії; зменшення токсичності спостерігалось також при заміщенні вільної валентності при азоті залишком бензойної та параамінобензойної кислот. Зменшення токсичності не зумовлене ні зменшенням молекулярної ваги сполуки, ні процентним вмістом катіону в солі. Так, найменш токсична з п'яти солей гексаметилен-біс-триметиламонію — параамінобензойна — має порівняно з іншими вищу молекулярну вагу. Водночас найбільш токсична з порівнюваних солей — паранітробензойна — містить відносно меншу кількість катіону.

Цікаво відзначити, що при цьому в ряді випадків істотно змінювався характер токсичного процесу. Так, якщо при введенні мишам токсичних доз галогенопохідних тетраетиламонію, гексаметилен-біс-етилдиметиламонію та гексаметилен-біс (β-оксиметил-диметиламонію) спостерігалися приступи клонічних судорог, причому смерть наставала через 3—10 хв., то β-піридин-похідні тих самих сполук викликали характерні явища у вигляді спастичного підтягування задніх кінцівок. Смерть у більшості випадків наставала значно пізніше — через 10—24 год. з моменту введення.

Слід відзначити, що характер аніону іноді зумовлював деякі зміни в характері їх впливу на окремі холінореактивні структури. Зокрема, це відбилося на дії солей гексаметилен-біс-триметиламонію на холінореактивні структури каротидного клубочка. Холінолітична дія їх виявлялась за зменшенням або повною відсутністю збудження дихання на введення цититону; водночас гіпертензивна реакція на цититон відносно мало змінювалась при введенні гангліотика. Якісно інша реакція спостерігалась тільки при введенні бензойної солі того самого препарату. При цьому попередня гіпертензивна реакція на цититон змінювалась на гіпотензивну (рис. 2).

Заміна аніону галогену на залишок β -піридинкарбонової (нікотинової) кислоти також приводила до більш вираженої центральної N-холінолітичної дії.

Як уже було зазначено вище, центральну N-холінолітичну дію ми вивчали на експериментальних моделях центральної гіпер-

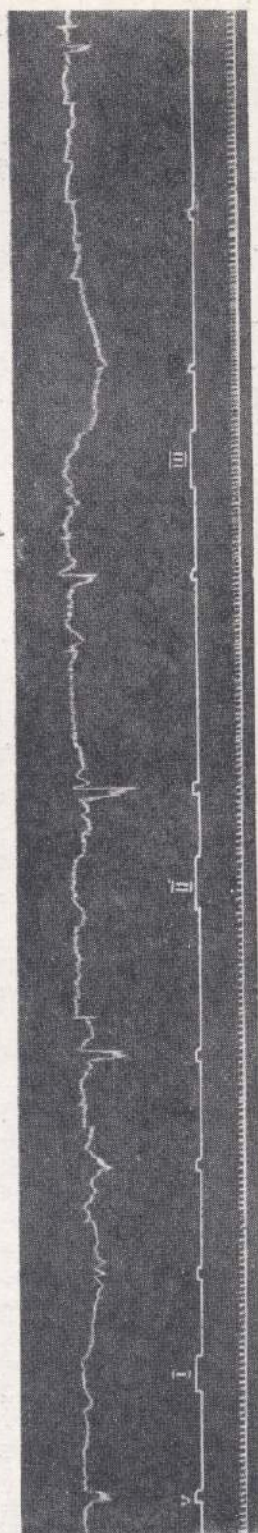
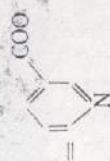
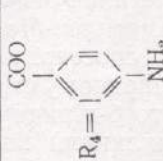
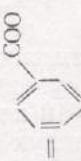
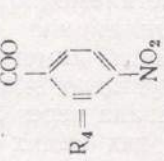
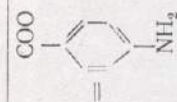
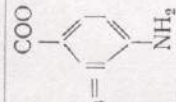
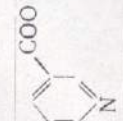


Рис. 1. Порівняння дії йодистих солей гексаметилен-біс-триметиламонію і двох його гомологів на кров'яний тиск та парасимпатичні серцеві вузли кішки.
I — гексаметилен-біс-триметиламоній; II — гексаметилен-біс-діетил (ізафламоній); III — гексаметилен-біс-етилдиметиламоній. Всі препарати вводили вни-
трівенно в дозі 0,2 мг/кг. в — електричне подразнення прегангліонарних волокон блукаючого нерва. Відмітка часу — 5 сек.

Токсичність гангліоблокуючих засобів — похідних четвертинних амонієвих основ (в дослідях на білих мишах)

Хімічна сполука	Сполуки типу $\left[\begin{array}{c} R_1 \\ R_2 - N^+ - (CH_2)_5 - N^+ \begin{array}{l} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{array} \end{array} \right] \begin{array}{l} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{array} \left \begin{array}{l} R_1 \\ R_2 \\ R_3 \end{array} \right 2R_4$	LD_{50} в мг/кг	Молеку- лярна вага	LD_{50} в мг/кг	Концен- трація катиону в солі в %	Відносна токсичність (по показни- ках в мілі- молях)
Двоїдиста сіль гекс метилден-біс-триметил-амонію	$R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = J$	122	456,216	0,26	44,4	1
Дипіридин-β-карбонова сіль гексаметилден-біс-триметиламонію	 $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = J$	148,5	446,576	0,33	45,3	0,78
Двопараамінобензойна сіль гексаметилден-біс-триметиламонію	 $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = J$	302,7	474,636	0,63	42,6	0,41
Двобензойна сіль гексаметилден-біс-триметиламонію	 $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = J$	162	444,6	0,36	45,5	0,72
Двопарагітробензойна сіль гексаметилден-біс-триметиламонію	 $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = J$	135	536,62	0,25	37,7	1,04
Двоїдиста сіль гексаметилден-біс-етил-диметиламонію	$R_1 = C_2H_5, R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = J$	38	580,268	0,06	56,2	4,34

Двоїдиста сіль гексаметилен-біс-етил-диметиламонію	$R_1=C_2H_5$ $R_2=R_3=CH_3$ $R_4=J$	38	580,268	0,06	56,2	4,34
Дипіридин-β-карбонова сіль гексаметилен-біс-етилдиметиламонію	$R_1=C_2H_5$ $R_2=R_3=CH_3$ $R_4=$ 	425	570,632	0,74	78,7	0,34
Двопараамінобензойна сіль гексаметиле 1-біс-етилдиметиламонію	$R_1=C_2H_5$ $R_2=R_3=CH_3$ $R_4=$ 	63,1	474,632	0,13	48,5	2
Двохлориста сіль гексаметиле 1-біс-β-оксі-етил-диметиламонію	$R_1=C_2H_4OH$ $R_2=R_3=CH_3$ $R_4=Cl$	90	333,342	0,27	78,7	0,96
Дипіридин-β-карбонова сіль гексаметилен-біс-β-оксіетил-диметиламонію	$R_1=C_2H_4OH$ $R_2=R_3=CH_3$ $R_4=$ 	< 1000	506,632	< 2	51,8	> 0,13
Двоїдиста сіль гексаметилен-біс-триетил-амонію	$R_1=R_2=R_3=C_2H_5$ $R_4=J$	29,5	540,372	0,05	53,0	5,2
Дипіридин-β-карбонова сіль гексаметилен-біс-триетиламонію	$R_1=R_2=R_3=C_2H_5$ $R_4=$ 	36,2	530,736	0,07	53,9	3,71
Двохлориста сіль гексаметилен-біс-три-β-оксіетиламонію	$R_1=R_2=R_3=C_2H_4OH$ $R_4=Cl$	734	459,494	1,59	84,5	0,16
Двоїдиста сіль гексаметиле 1-біс-ізоаміл-амонію	$R_1=C_3H_7$ $R_2=R_3=H$ $R_4=J$	105,5	636,340	0,15	44,4	1,75
Двоїдиста сіль гексаметилен-біс-діетил-ізоаміламонію	$R_1=C_3H_7$ $R_2=R_3=C_2H_5$ $R_4=J$	105	690,428	0,15	48,7	1,75

Хімічна сполука	Сполуки типу	LD_{50} в мг/кг	Молекулярна вага	LD_{50} в мг/кг	Концен- трація ка- тіону в солі в %	Відсна токсичність (по показни- ках в мг/кг мол/кг)
Двобромиста сіль пентаметилден-біс-хінілідиметиламонію	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-C(CH_2)_{5-6}-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array}$ $R_1 = \text{пінтолін} \quad R_2 = R_3 = CH_3 \quad R_4 = Br$	8,8	678,476	0,013	76,4	20
	Сполуки типу					
	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R_2-N^+-R_3 \\ \\ R_3 \end{array}$ $R_1 = \text{пінтолін} \quad R_2 = R_3 = CH_3 \quad R_4 = Br$					
Йодиста сіль тетраетиламонію	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = C_2H_5 \quad R_5 = J$	128	169,988	0,75	25,3	0,35
Бромиста сіль тетраетиламонію	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = C_2H_5 \quad R_5 = Br$	250	122,984	2,13	35	0,12
Піридин-3-карбонова сіль тетраетиламонію	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = C_2H_5 \quad R_5 = \text{піридин-3-карбонова}$	279,1	287,272	0,97	38,7	0,27

здій
дин
нок
амі

но б
них

НО В
НИХ

BBa2

кінезів. Найбільш ефективними при цьому з точки зору їх нікотинолітичних властивостей виявилися β -піридинкарбонові солі тетраетиламонію та гексаметилен-біс-триметиламонію. Так, після внутрішньочеревного введення 18 мишам абсолютної смертельної дози нікотину (0,8 мг) та йодистої солі гексаметилен-біс-триметиламонію смертність становила 88,9%, тоді як у 18 мишей, яким вводили в аналогічних умовах нікотин і β -піридинкарбонову сіль того самого препарату, смертність дорівнювала 27,8%; при застосуванні β -піридинкарбонової солі тетраетиламонію смертність становила 33,3% (з 18 мишей загинуло 6).

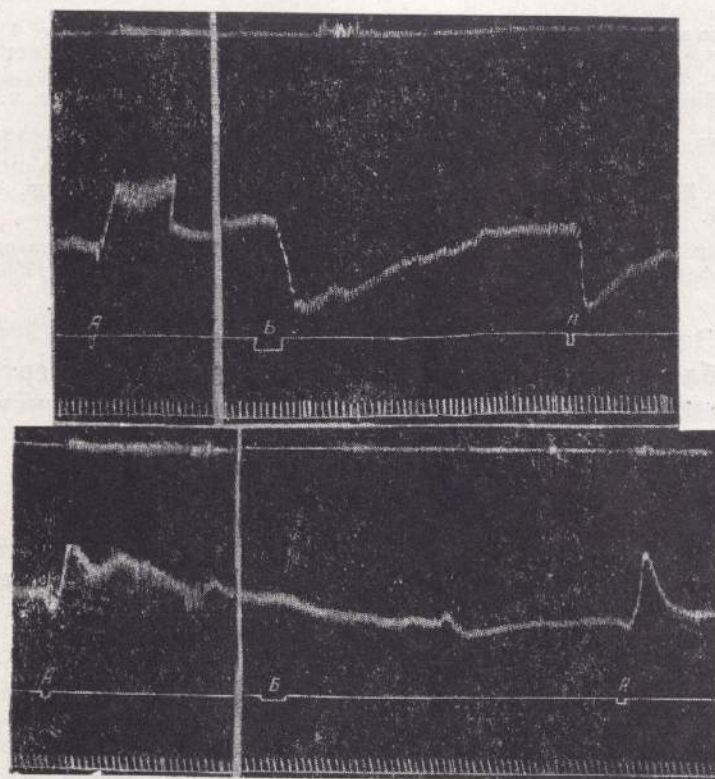


Рис. 2. Порівняльна дія бензойної та параамінобензойної солей гексаметилен-біс-триметиламонію.

Верхнє фото — дія бензойної солі; нижнє фото — дія параамінобензойної солі. Значення кривих зверху вниз: дихання, кров'яний тиск, відмітка введення препаратів, відмітка часу — 5 сек. А — цитрон — 0,2 мл; Б — гангліолітик — 2 мг/кг внутрішньо.

Можна гадати, що більш сильна центральна N-холінолітична дія здійснюється в даному випадку за рахунок наявності в аніоні двох піридинових груп, характерних для ліпоїдотропного нікотину, а не за рахунок зменшення електричного заряду, як це спостерігається у третинних амінів при їх переході від четвертинних амонійних сполук.

Одержані дані підтверджують той факт, що характер аніону істотно впливає на фармакологічні властивості солей — похідних четвертинних амонійних основ.

Узагальнюючи наведений в роботі експериментальний матеріал, ми вважаємо за потрібне ще раз підкреслити, що знання хімічної будови

холінолітичних речовин даного ряду і можливість цілеспрямовано змінювати її відкриває широкі перспективи для більш ефективного застосування цих сполук у клінічних умовах.

ЛИТЕРАТУРА

- Аничков С. В. и Беленький М. Л., Фармакол. и токсикол., т. 16, № 1, 1953, с. 5.
 Симон И. Б., О некоторых гипотензивных препаратах, в кн. «Тезисы докладов на VI съезде терапевтов УССР», К., 1949, с. 337.
 Домбровська А. М., Кременчуло В. А., Станкевич В. В., Черкес О. І., в кн. «V з'їзд Українського т-ва фізіологів, біохіміків, фармакологів», К., 1956, с. 105.
 Тараховский М. Л., Фармакол. и токсикол., т. 15, № 2, 1952, с. 43.
 Acheson G. H. and Moe G. K., Journ. Pharmacol. a. Exper. Therap., v. 87, 1946, p. 220.
 Moe G. K. and Freyburger W. A., Pharmacol. Reviews, v. 98, № 4, 1950, p. 61.
 Ing. H. R. and Wright W. H., Proc. Roy. Soc. Med., v. 114 B, 1933, p. 48.
 Wien R. and Mason D. F. Y., Brit. Journ. Pharmacol. Chem., v. 6, № 4, 1951, p. 611.

Чернівецький медичний інститут,
 кафедра фармакології

Надійшла до редакції
 30.X 1956 р.

Зависимость фармакологического действия ганглиоблокирующих веществ — производных четвертичных аммониевых оснований — от их химической структуры

М. Л. Тараховский

Резюме

Перед нами стояла задача определить биологическую активность и изучить ганглиоблокирующие свойства в ряду жирных и ароматических производных тетраэтиламмония, пента- и гексаметилен-бис-триметиламмония.

С этой целью на белых мышах изучалась токсичность препаратов (табл. 1). Параллельно в острых опытах на кошках, собаках, кроликах, мышах, лягушках изучалось центральное и периферическое N-холинолитическое действие данных соединений.

В результате проведенных исследований была установлена определенная зависимость между фармакологической активностью и химической структурой холинолитиков данного класса. Замена в гексаметилен-бис-триметиламмонии одной, двух или трех метильных групп при каждом атоме азота на более тяжелые радикалы жирного ряда усиливала токсичность и ослабляла ганглиолитическое действие. В этом отношении исключение составлял гексаметилен-бис-этилдиметиламмоний, ганглиоблокирующее действие которого по сравнению с гексаметилен-бис-триметиламмонием выражено в полтора-два раза сильнее (рис. 1).

Дальнейшее замещение этиловыми радикалами второго и третьего метиловых радикалов еще более увеличивало токсичность и значительно уменьшало ганглиолитический эффект, усиливая в то же время курарепоподобное действие.

Неполное насыщение валентностей при азоте радикалами жирного ряда почти совсем лишало соединения ганглиоблокирующих свойств. Относительное понижение токсичности наблюдалось при включении в β -положение гидроксильных групп в этиловые радикалы при азоте.

Большую роль в физиологическом действии ганглиолитиков — производных четвертичных аммониевых оснований — играет структура аниона. Было показано, как в зависимости от аниона изменяется реакция организма на введение терапевтической и токсической доз вещества (рис. 2).

Ряд ароматических анионов — остатки β -пиридинкарбоновой, бензойной и парааминобензойной кислот — уменьшал токсичность гексаметилен-бис (ониевых) производных, не ослабляя при этом их ганглиолитического действия.

Замена аниона галогена на остаток β -пиридинкарбоновой (никотиновой) кислоты приводила также к более четко выраженному центральному N-холинолитическому действию. Это было продемонстрировано в опытах по снятию никотиновых судорог у мышей с помощью β -пиридинкарбоновых производных гексаметилен-бис-триметиламмония и тетраэтиламмония.

Полученный экспериментальный материал свидетельствует о том, что знание химического строения холинолитиков — производных четвертичных аммониевых оснований и возможность целенаправленного изменения их структуры открывают широкие перспективы для более эффективного применения соединений данного класса в медицинской практике.

Dependence of the Pharmacological Activity of Ganglioblocking Agents—Derivatives of Quaternary Ammonium Bases—on Their Chemical Structure

M. L. Tarakhovski

Summary

The aim of the present study was to determine the biological activity and to ascertain the ganglioblocking properties in a series of aliphatic and aromatic derivatives of tetraethyl ammonium, penta- and hexamethylen-bis-trimethyl ammonium.

As a result of the investigations, a definite relationship was established between the pharmacological activity and the chemical structure of the given class of cholinolytics. The structure of the cation, as well as of the anion, was shown to be of significance for the physiological activity of gangliolytics which are derivatives of quaternary ammonium bases. Changes were noted in the pharmacological properties of the salts and in the character of the toxic process.