

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ АМН СССР
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ХИМИОТЕРАПИИ АМН СССР
И ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ТЕЗИСЫ

докладов
совещания по проблеме связи между
структурой и действием лекарственных
веществ

13—16 июня 1956 г.

ТАРТУ 1956 г.

ТАРТУСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ АМН СССР
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ХИМИОТЕРАПИИ АМН СССР
И ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ХИМИКО-
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ТЕЗИСЫ

докладов
совещания по проблеме связи между
структурой и действием лекарственных
веществ

13—16 июня 1956 г.

ТАРТУ 1956 г.

Редактор проф. Г. Я. Кингисепп

Сдано в набор 30 V 56. Подписано к печати 9 VI 56. Печ. листов 6,25, по
формату 60×92, 1/16. Тираж 500 экз. МВ-05056. Заказ № 2032. Типогра-
фия «Тарту Коммунист», гор. Тарту, ул. Юликооли 17/19.

Бесплатно.

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ α -ФУРАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. М. Авакян

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, отдел фармакологии (зав. проф. М. Д. Машковский) и Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР
* (директор проф. СССР А. Л. Мнджоян)

Исследованы фармакологические свойства 13 сложных эфиров α -фуран-карбоневой кислоты, синтезированных в Институте тонкой органической химии АН Арм. ССР. Все эти соединения являются сложными эфирами холина (и его производных) с α -фуранкарбоневой кислотой (и ее производных) и могут рассматриваться как аналоги ацетилхолина (таб. 1).

Изучены общее действие и токсичность, местноанестезирующее свойство, влияние соединений на кровяное давление и дыхание, на тонус бронхов, кишечника и мочевого пузыря, на ганглии вегетативного отдела нервной системы, на нервно-мышечную проводимость и на прямую мышцу живота лягушки.

При оценке полученных результатов, учитывая близость соединений к ацетилхолину, в первую очередь рассматривается их влияние на холинореактивные системы организма.

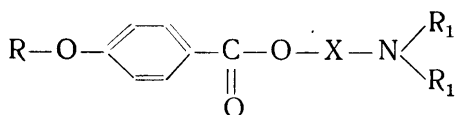
Установлено, что первый представитель — препарат «597» в малых дозах вызывает кратковременное понижение кровяного давления, которое усиливается прозеринном и предупреждается атропином. В больших дозах препарат «597» вызывает повышение кровяного давления и рефлекторное возбуждение дыхания. Препарат «597» вызывает также сокращение прямой мышцы живота лягушки и блок нервно-мышечной проводимости.

О СВЯЗИ МЕЖДУ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ, ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИМ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ АМИНОЭСТЕРОВ ПАРА АЛКОКСИ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Н. Е. Акопян и В. М. Самвелян

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР,
(директор проф. А. Л. Мнджоян)

1. Изучался гомологический ряд из 28 соединений аминоэстеров пара-алкокси бензойной кислоты с общей формулой:



где R_1 метиловый или этиловый радикалы, а R метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, амил, изоамил, гексил, гептил, изогентил, октил, фенил и бензил. Эти соединения впервые синтезированы с целью изучения биологических свойств и установления связи между их химическим строением и действием А. Л. Мнджояном, В. Г. Африкян, Л. В. Гюльбудагяном и М. Т. Григорян в 1949 году.

2. Фармакологическое исследование показало, что все соединения обладают как местноанестезирующими, так и холинолитическими и антихолинэстеразными свойствами.

3. В литературе имеются данные о том, что многие местноанестезирующие вещества — новокаин, дикаин, совкаин, кокаин и другие обладают выраженными холинолитическими свойствами (Мак-Грегор, 1939, Гарвей 1939, Карасик и Тихонова 1941, Бове, Бове-Нити, 1948 и др.) Есть в литературе данные и о наличии у местноанестезирующих веществ антихолинэстеразных свойств (Аммон и Ципф, 1941, Бюллок, 1948 и др.). Установление каких либо закономерностей в области связи местноанестезирующего действия с холинолитическими или антихолинэстеразными свойствами было затруднено тем, что изучавшиеся вещества не принадлежали к одному и тому же гомологическому ряду и имели значительное различие в химическом строении.

4. Исследование полного гомологического ряда аминок-эстеров параалкокси бензойной кислоты позволило сделать количественное сопоставление местноанестезирующего действия, холинолитических и антихолинэстеразных свойств препаратов.

5. В ряду изучавшихся соединений обнаружен тесный параллелизм между местноанестезирующим и никотинолитическим действием.

6. Между местноанестезирующим действием и антихолинэстеразными свойствами изучающихся соединений нет законо-мерной связи.

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕВОДА ТРЕТИЧНОГО АЗОТА В ЧЕТВЕРТИЧНЫЙ И РАДИКАЛОВ ПРИ ЧЕТВЕРТИЧНОМ АЗОТЕ НА ЦЕНТРАЛЬНОЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИИ.

Н. Н. Аносов, В. В. Артедьев, Э. В. Зеймаль, Н. Я. Иванова, Т. Н. Корчинская, А. Р. Лужис, В. А. Луценко, Л. Г. Магазаник, М. Я. Михельсон, А. Л. Мнджоян, Е. К. Рожкова, Н. В. Саватеев, Я. Р. Савинский, И. В. Семенов, В. Е. Смирнов, И. А. Соколова, К. В. Темирова, Е. П. Успенская, Н. В. Хромов-Борисов и К. Г. Цирк

1 Ленинградский Медицинский Институт им. И. П. Павлова. Токсикологическая лаборатория Института и Военно-Морского факультета (научный руководитель профессор М. Я. Михельсон)

1. Изучались четыре группы холинолитических веществ: группа дифазина (диэтиламиноацетил-N-фенотиазина), группа альфаметил-дифазина, группа пентафена (диэтиламиноэтилового эстера фенилциклопентанкарбоновой кислоты) и группа арпенала (диэтиламинопропиламида дифенилуксусной кислоты). Каждая группа включала хлоргидрат, содержащий третичный азот, и иодметилат, метилсульфометилат, и иодэтилат, содержащие четвертичный азот.

2. При переводе третичного азота в четвертичный путем нодалкилирования действие всех изучавшихся веществ на периферические холинорецепторы резко усиливается. Минимальные дозы, нарушающие проведение в вегетативных ганглиях,

уменьшаются в десятки раз. Уменьшаются также дозы, снимающие прессорный эффект и стимуляцию дыхания, вызываемые ацетилхолином. Резко снижаются концентрации, снимающие действие ацетилхолина на изолированную кишку кошки и изолированное сердце лягушки. Терапевтическое действие при прозеринном и ареколиновом бронхоспазме и при экспериментальной язве желудка возрастает в соответствии с усилением ганглиоблокирующего действия.

3. Центральное действие, напротив, гораздо сильнее выражено у веществ с третичным азотом в молекуле. При экспериментальной терапии ареколиновых и никотиновых судорог у кроликов, морских свинок и мышей и судорог, вызванных электрошоком, хлоргидраты изучавшихся веществ гораздо активнее соответствующих иодалкилатов. Вещества с третичным азотом проявляют также способность временно затруднять высшую нервную деятельность человека и нарушать пищевые и оборонительные условные рефлексы у собак, крыс и мышей. Это действие полностью исчезает или значительно уменьшается при переводе азота в четвертичный.

4. При сравнении центрального действия различных четвертичных соединений между собой отмечается большое значение «квотернизирующей группы», т. е. радикалов при четвертичном азоте. Особенно четко это различие прослежено в действии на высшую нервную деятельность. Иодметилаты и метилсульфометилаты практически совершенно не нарушают высшую нервную деятельность даже в очень высоких дозах, а иодэтиллаты в больших дозах все же нарушают условные рефлексы, хотя это действие выражено гораздо слабее, чем у хлоргидратов. Противосудорожное действие также несколько сильнее выражено у иодэтиллатов, чем у иодметиллатов.

5. Клинические наблюдения подтверждают закономерности, наблюдающиеся в эксперименте. Мерпанит (метилсульфометилат пентафена) оказывает лечебный эффект при язвенной болезни и бронхиальной астме в значительно меньших дозах, чем пентафен, и полностью лишен побочного («опьяняющего») действия на высшую нервную деятельность больных.

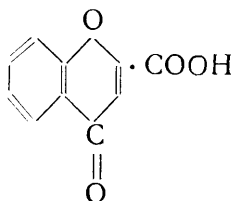
С другой стороны, в качестве противосудорожных средств в нервной клинике имеют ценность только препараты с третичным азотом в молекуле.

К ФАРМАКОЛОГИИ ПРОИЗВОДНЫХ ХРОМОНА

Г. Н. Артеменко

Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, лаборатория частной фармакологии (зав. профессор В. В. Закусов)

Производилось сравнительное исследование противосудорожных свойств ряда производных хромона (хромон-2-карбоновой кислоты (I) и ее эфиров: метилового, этилового, метоксиэтилового, бутилового, хлоргидрата β -диэтиламиноэтилового и пиридиламида), синтезированных в отделе химии Института фармакологии и химиотерапии АМН СССР.



При изучении указанных соединений установлена некоторая зависимость между структурой и противосудорожным действием, проявляющаяся преимущественно в отношении предупреждения экспериментально вызванного ареколинового и никотинового тремора. Эта зависимость заключается в следующем:

1. Этерификация карбоксильной группы хромон-2-карбоновой кислоты приводит к снижению противосудорожной активности.

2. По мере увеличения длины углеродной цепочки спирта от метилового до бутилового противосудорожная активность продолжает уменьшаться.

3. Введение метоксигруппы в 7-ое положение хромонного ядра почти не изменяет активности.

4. У β -диэтиламиноэтилового эфира наблюдалось дальнейшее снижение активности против ареколинового и никотинового тремора, но одновременно наблюдалось усиление активности против коразоловых и стрихнинных судорог.

5. Введение 2'-пиридиламидной группировки приводит к извращению активности — пиридиламид хромонкарбоновой кислоты обладает судорожным действием.

Таким образом, самым активным соединением из всех исследованных оказалась хромон-2-карбоновая кислота. Препарат наиболее эффективен в эксперименте при никотиновом и ареколиновом треморе, но также обладает способностью значительно уменьшать судороги, вызванные камфорой, стрихнином и кордиамином. Хромон-2-карбоновая кислота обладает длительным действием, в эксперименте достаточно ежедневное разовое введение. При треморе, вызванном ареколином и никотином, препарат превосходит по активности дифенин, тропацин и хлоракон.

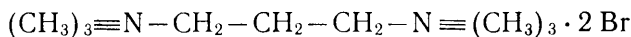
ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

И. И. Барышников и Ю. Н. Шанин

Военно-медицинская ордена Ленина академия имени С. М. Кирова.
Кафедра фармакологии и фармации (начальник профессор С. Я. Арбузов)

1. Изучена фармакодинамика 15 новых бисчетвертичных солей, которые можно по признаку химического родства разделить на 3 группы.

1-я группа — 1,3-бистриметиламмоний-пропан



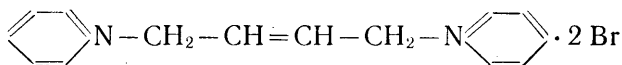
и его производные: 1,3-бистриметиламмоний-2-бром-пропан; 1,3-бистриметиламмоний-2-бром, 2-метил-пропан; 1,3-бистриметиламмоний-пропанон-2 и 1,3-бистриметиламмоний-пропанол-2.

2-я группа — производные 1,4-бистриметиламмоний бутен-2,



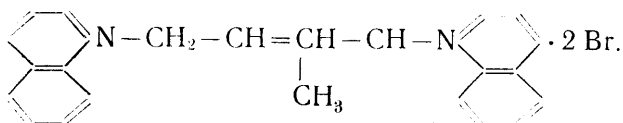
а именно: 1,4-бистриметиламмоний 2-метил-бутен-2; 1,4-бистриметиламмоний-пентен-2; 2,5-бистриметиламмоний-гексен-3 и 1,4-бистриметиламмоний-2,3-диметил-бутен-2.

3-я группа — 1,4-биспиридиный бутен-2,



и его производные: 1,4-биспиридиний-пентен-2; 1,4-биспиридиний-2-метил-бутен-2; 1,4-биспиридиний-2,3-диметил-бутен-2 и 2,5-биспиридиний-гексен-3.

Кроме того обследован 1,4-бисхинолиний-пентен-2



Препараты в виде бромистых солей синтезированы на кафедре общей химии Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова коллективом сотрудников (Б. В. Матвеев, М. З. Зельманович, Н. А. Селезнева) под руководством профессора Я. М. Слободина.

2. Особое внимание обращалось на характер действия обследованных веществ в отношении М- и Н-холинореактивных систем. Вещества 1-й и 2-й групп в дозах до 0,5 мг/кг (внутривенно) обуславливают, главным образом, возбуждение М-холинореактивных систем, не оказывая существенного влияния на Н-холинореактивные системы вегетативной иннервации. При увеличении дозы до 5—10 мг/кг эти вещества блокируют ганглии вегетативной иннервации, как правило, без предварительного возбуждения, т. е. имеет место сдвиг действия в сторону блокады Н-холинореактивных систем. Исключением являются бромистый-1,3-бистриметиламмоний-пропан и бромистый 1,4-бистриметиламмоний-пентен-2, угнетающие передачу нервных импульсов в вегетативных ганглиях после заметного предварительного возбуждения.

Соединения 3-й группы и 1,4-бисхинолиний-пентен-2 без предварительного возбуждения блокируют Н-холинореактивные системы и не оказывают влияния на М-холинореактивные системы. Наиболее сильными ганглиоблокаторами оказались бромиды 1,4-бисхинолиний-пентена-2 и 1,4-биспиридиний-пентена-2.

3. Сравнение фармакологических свойств в зависимости от химической структуры обследованных веществ и сопоставление последних с ранее известными препаратами позволяет заключить следующее:

а). 1,3-бистриметиламмоний пропан тормозит передачу импульсов в ганглиях вегетативной иннервации после выраженной фазы возбуждения, в дозах, ведущих, как правило, к параличу дыхательного центра, а следовательно и к смерти животного. Производные 1,3-бистриметиламмоний-пропана, содержа-

щине в промежуточной цепи различные радикалы, в 15—25 раз менее токсичны (при внутривенном введении) нежели исходный продукт и обладают свойством блокировать ганглии вегетативной иннервации обычно без предварительной фазы возбуждения, в дозах далеких от смертельной. Присоединение метильного радикала или брома к промежуточной углеродной цепи обуславливает более сильный ганглиолитический эффект, чем наличие гидроксильной или кето-группы.

б). Существование метильного радикала у первого углеродного атома промежуточной цепи соединений 2-й группы обуславливает выраженный возбуждающий эффект в действии препарата на ганглии. Препарат, содержащий метильный радикал у второго углеродного атома бутеновой цепи, не влияет на ганглии. Присоединение к непредельной промежуточной цепи двух метильных радикалов, в особенности в положении 1,4, наиболее заметно усиливает ганглиолитическое действие соединений 2-й группы.

в). Наличие двойной связи в цепи между атомами азота обуславливает появление выраженных ганглиоблокирующих свойств у биспиридиновых производных углеводов. Присоединение метильного радикала к первому углеродному атому промежуточной цепи значительно усиливает ганглиоблокирующее действие биспиридиновых производных непредельных (этиленовых) углеводов. Замена пиридина хинолином усиливает ганглиоблокирующее действие, но значительно повышает токсичность.

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ ОСНОВАНИЙ.

М. Л. Беленький, З. К. Ванага, А. А. Кименис и Я. Шустер

Рижский медицинский институт. Кафедра фармакологии
(зав. кафедрой профессор М. Л. Беленький)

1. Проводилось сравнительное изучение фармакологической активности ряда четвертичных аммонийных оснований: тетраэтиламмоний иодид, гексаметоний диюидид, N-диэтилпиперидиний иодид, пента- и тетраметилен бис-аммонийные основания с азотами, включёнными в гетероциклические системы (пирро-

лидин, пиперидин, пиридин), тетраметилен-бис(N-бензилпиперидиний) диодид. Второе и третье из перечисленных соединений были синтезированы в отделе фармакологии ИЭМ под руководством проф. Н. В. Хромова-Борисова, остальные соединения — старшим преподавателем РМИ Г. В. Вассерманом под руководством члена-корресп. АН Латв. ССР С. А. Гиллера.

2. N-диэтилпиперидиний иодид, который можно рассматривать как соответствующую соль тетраэтиламмония, в котором два этиловых радикала замкнуты в пиперидиновый цикл, оказывал более сильное ганглиоблокирующее действие, чем тетраэтиламмоний (Ванага и Шустер). Все изученные бис-аммонийные основания с атомами азота включёнными в насыщенные гетероциклические системы оказывали более сильное ганглиоблокирующее действие, чем гексаметоний (Шустер). Включение атомов азота в бис-аммонийных основаниях в пиридиновые циклы ведёт к утрате ганглиоблокирующей активности (Милешкина). Таким образом, в ряду четвертичных аммонийных оснований включение атомов азота в ненасыщенные циклы сопровождается потерей ганглиоблокирующей активности, в то время как включение их в насыщенные гетероциклические системы даёт резкое усиление их ганглиоблокирующего действия.

3. Тетраметилен-бис (N-бензилпиперидиний) диодид проявляет значительно большую активность в устранении бариевой контрактуры на тонкой кишке, чем соответствующий бис-N-метилловый аналог (Кименис). Таким образом, повидимому, и для четвертичных аммонийных оснований остаётся в силе закономерность, описанная Махтом, согласно которой введение в молекулу бензилового радикала придаёт ей папавериноподобные свойства.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЛКИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛЕНДИАМИНОВ.

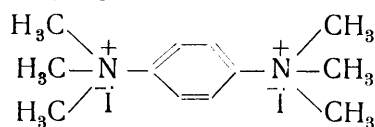
А. А. Белоус, Ю. И. Лисункин и С. Ф. Торф.

Институт Экспериментальной Медицины АМН СССР, отдел фармакологии
(зав. отделом профессор С. В. Аничков)

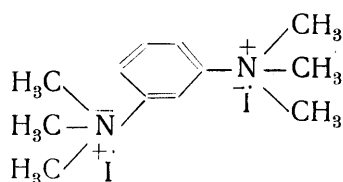
В предыдущих работах отдела было показано, что введение в молекулу декаметиленбистриметиламмония («дека») вместо метиленовой цепочки двух ароматических колец ведет к созданию препаратов с сильным курареподобным действием конкурентного типа (парамион и др.)

Введение ароматического кольца в метиленовый мостик гексаметиленбистриметиламмония (гексоний) ведет к увеличению курареподобных и уменьшению ганглиолитических свойств.

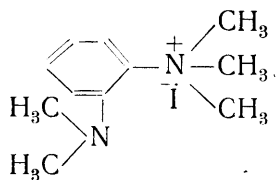
Представляло интерес исследовать бис-аммониевые соединения, а также соответствующие им диамины, с еще более близким расположением азотов, отделенных друг от друга бензольным кольцом. Были синтезированы производные пара-, мета- и ортофенилендиаминов.



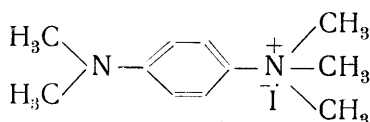
препарат 130



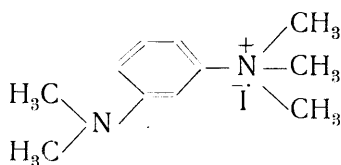
препарат 128



препарат 129



препарат 127



препарат 131

В то время как у метилированных производных орто- и мета-фенилендиаминов проявлялось ганглиоблокирующее действие, у производных парафенилендиамина неожиданно были обнаружены симпатомиметические свойства.

Особенно сильно эти свойства были выражены у подметилата тетраметил-парафенилендиамина (препарат 127).

Так, как внутривенном введении его децеребрированным кошкам наблюдается подъем кровяного давления и сокращение мышцы третьего века. Сокращение наблюдается после перерезки шейного симпатического нерва и удаления верхнего шейного симпатического ганглия, но проявляется значительно

слабее после дегенерации постганглионарных симпатических волокон.

Прессорный аффект сохраняется у спинальных кошек а также и после фармакологической блокады ганглиев гексонием.

Сосудосуживающий эффект проявлялся при перфузии препаратом 127 сосудов уха кролика по Николаеву (с сохраненной иннервацией) и не наблюдался на полностью изолированном ухе кролика (по Кравкову-Писемскому).

Внутривенное введение препарата 127 увеличивает прессорное действие адреналина и усиливает сокращение третьего века глаза кошки при непрерывном раздражении шейного симпатического нерва.

Препарат 127 при внутривенном введении вызывает кратковременную гипергликемию.

Все эти свойства позволяют отнести препарат 127 к эфедриноподобным веществам.

В отличие от эфедрина он обладает более кратковременным действием, не вызывает тахифилаксии, сохраняет свой прессорный эффект после кокаина и не расширяет бронхов.

Соединение, имеющее две аммониевых группы в паразположении (препарат 130), оказывало значительно более слабое прессорное действие.

Замена в препарате 127 третичной аминогруппы на метокси группу (OCH_3), карбэтокси группу (COOC_2H_5), сульфамидную группу (SO_2NH_2), ацетамидную группу (NHCOCH_3) лишает его симпатомиметических свойств.

Таким образом обнаружено новое симпатомиметическое вещество, по строению своему совершенно отличное от известных до сих пор симпатомиметических аминов.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ЭЛЕКТРОННЫМ СТРОЕНИЕМ И ПРОТИВОМАЛЯРИЙНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И БЕНЗОЛА.

Близнюков В. И.

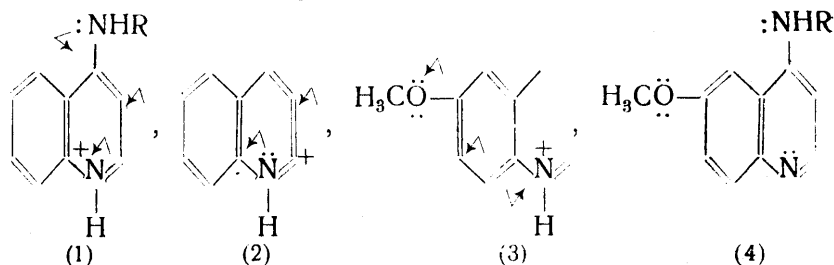
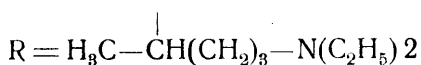
Харьковский Фармацевтический институт

В незамещенном хинолине кольцевой азот способен притягивать и отдавать электроны в зависимости от влияния среды. В органических растворителях, не сильно действующих на кольцевой азот, у него преобладает склонность притягивать электроны из пиридинового кольца. При образовании же соли

по кольцевому азоту, ароматичность пиридинового кольца утрачивается и гетероазот, как замещенная аминогруппа, отдает электроны бензольному кольцу.

Введение заместителей в пиридиновое кольцо хинолина отражается прежде всего на кольцевом азоте в смысле ослабления или повышения его способности притягивать или отдавать электроны.

Заместители имеющиеся в пиридиновом кольце (например, 4-NHR группа), придают этому кольцу устойчивость (формула 1) и оно не теряет ароматичности даже при действии сравнительно крепких минеральных кислот, в противоположность незамещенному хинолину (формула 2). При этом повышается лишь отрицательный заряд на кольцевом азоте.



Заместители же в бензольном кольце (например, 6-OCH₃ группа) наоборот, облегчают утрату ароматичности пиридиновым кольцом, особенно при образовании соли по кольцевому азоту (формула 3).

Анализ кривых спектров поглощения лекарственного препарата 6-метокси-4-(5¹-диэтиламино-2¹-пентил) аминхинолина — «хинолина 45» (формула 4) показал, что его кольцевой азот действует в двух направлениях — притягивает электроны из пиридинового кольца и отдает электроны бензольному кольцу. Наличие в хинолиновом кольце 6-OCH₃ и 4-NHR групп необходимо для того, чтобы поддержать это двойственное поведение кольцевого азота.

У хлористоводородной соли «хинолина 45» положительное влияние 6-OCH₃ группы практически уничтожается солеобразованием, так как положительно заряженный кольцевой азот перестает отдавать электроны бензольному кольцу. Однако при попадании «хинолина 45» в кровь нежелательное действие кислоты практически снимается буфером крови.

По химическим, физикохимическим и спектрографическим исследованиям противомаларийная активность 4-замещенных 6-метоксихинолина зависит также от влияния диэтиламиноалкиламинной цепи.

При введении в 4-NH₂ группу, например, 6-метокси-4-амино-2-метилхинолина диэтиламинопентильной группы R=H₃C—CH—CH₂—(CH₂)₂—N(C₂H₅)₂ наряду с ослаблением взаимовлияния между кольцевым азотом π-электронами пиридинового кольца и 4-NHR группой значительно увеличивается её основность.

Подтверждением может служить образование соли по 4-NHR группе и неспособность к образованию соли по 6-ОСН₃ группе. При отсутствии боковой цепи образуется сравнительно легко оксониевая соль по 6-ОСН₃ группе и не образуется соль по 4-NH₂ группе.

Кроме того при введении боковой цепи в 4-NH₂ группу резко изменяются физические свойства (температура плавления, растворимость в воде и бензоле и др.), для некоторых соединений хинолинового и акридинового рядов.

У плазмоцида (формула 5) спектрографическими исследованиями в ультрафиолете показано, что главную роль в обеспечении способности кольцевого азота притягивать и отдавать электроны играет 8-NHR группа, и её способность образовывать внутримолекулярную водородную связь.

Подтверждением является потеря противомаларийной активности «плазмоцида» при замещении водорода 8-NHR группы этильной группой по данным О. Ю. Магидсона и И. С. Струкова, а также сохранение активности при отсутствии 6-ОСН₃ группы (неоплазмохин). Нахождение алкоксигруппы в положении 6 хинолинового кольца или в положении 2 акридинового кольца является по мнению О. Ю. Магидсона, М. В. Рубцова и А. Г. Григоровского, весьма существенным условием для наличия противомаларийного действия хинолиновых и акридиновых соединений.

Эта точка зрения не разделяется К. С. Топчиевым и В. С. Ставровской и А. Ф. Бехли по той причине, что полученный ими безметоксильный акрихин и ряд безметоксильных аналогов акридиновых соединений оказались высокоэффективными препаратами.

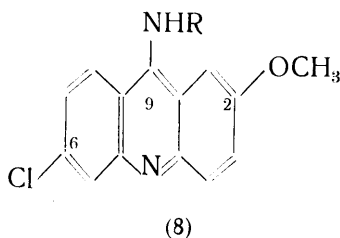
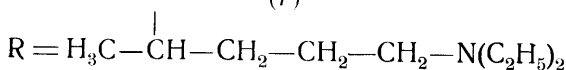
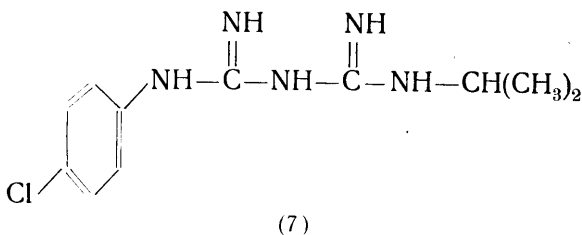
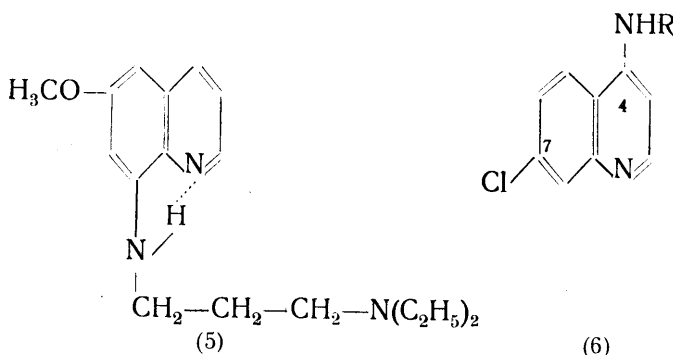
На основании данных спектрографических исследований в ультрафиолете нами сделана попытка найти общие закономерности и дать объяснение о роли метоксигруппы в общем

комплексе противомаларийного действия, различных по своему строению препаратов.

Одной из причин возникновения противомаларийной активности у производных хиолина, как уже было сказано ранее, является способность кольцевого азота притягивать и отдавать электроны.

В «хиолине 45» эта способность азота поддерживается 4-NHR и 6-OCH₃ группами, находящимися в разных кольцах хиолиновой системы.

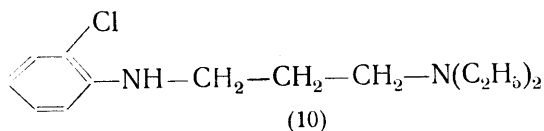
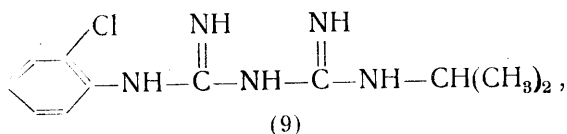
В «хлорохине» (формула 6) способность 7-хлора притягивать и отдавать электроны, поддерживается 4-NHR группой, пиридиновым кольцом и кольцевым азотом вместе взятыми.



В «бигумале» (формула 7) способность хлора индуктивно притягивать и через сопряжение отдавать электроны бензольному кольцу поддерживается остатком бигуанида.

В акрихине (формула 8) в его бензольном кольце имеется такая же группировка атомов, как в «хинолине 45». В хлорбензольном кольце акрихина имеется группировка атомов такая же, как в «хлорохине» с общим для них аминопиридиновым кольцом. Поэтому когда отсутствует 6-ОСН₃ группа противомаларийная активность безметоксильного акрихина обеспечивается свойствами хлора притягивать и отдавать электроны. Если же отсутствует хлор и в кольце акридина есть 6-ОСН₃ группа, то противомаларийная активность обуславливается свойствами кольцевого азота притягивать и отдавать электроны. В плазмоциде (формула 5) его противомаларийная активность также обусловлена способностью кольцевого азота, связанного внутримолекулярной водородной связью с 8-NHR группой через сопряжение притягивать и отдавать электроны бензольному кольцу, а 6-ОСН группа при этом играет подчиненную роль.

После того, как выяснилось, что кольцевой азот можно заменить хлором и что бензольное кольцо несёт главную функцию в создании противомаларийной активности производных хинолина, нами был синтезирован аналог «бигумалея» N¹-изопропил-N⁶-(2-хлорфенил) бигуанид названный сокращенно «бензол 2» (формула 9) как заменитель плазмоцида оказавшийся активным при птичьей малярии.



Спектры поглощения идущие в согласии с биологическими испытаниями показали, что перенесение хлора из пара в орто положение, но при наличии в бензольном кольце остатка бигуанида не мешает хлору действовать в двух направлениях — притягивать и отдавать электроны.

Когда же остаток бигуанида был заменен диэтиламинопропильной группой, аналогичной боковой цепи «плазмоцида», то синтезированный нами 1-хлор-2-(3'-диэтиламино-1'-пропил) аминбензол — «бензол 1», (формула 10), как и ожидалось, оказался неактивным.

В заключение следует указать, что химиотерапевтической активности лекарственных веществ особенное значение имеют заместители в ароматическом кольце, способные притягивать и отдавать электроны (кольцевой азот, хлор, винилфенильная группа, сульфамидная группа и др.).

Для того, чтобы эти заместители могли действовать в указанных двух направлениях, необходимо производить подбор других заместителей таким образом, чтобы они создавали благоприятные условия для таких переходов.

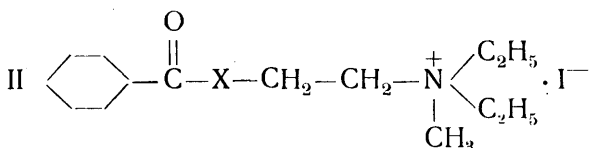
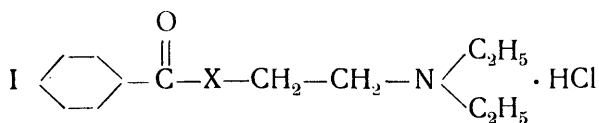
Не следует упускать из виду также другой особенности этих заместителей: не только способствовать кольцевому азоту или хлору проявлять двойственное поведение — притягивать и отдавать электроны, но и сообщать лекарственному веществу в целом способность проникать в ткани макро- и микроорганизмов. При удалении одного из указанных двух заместителей или нарушении их взаимосвязи химиотерапевтическая активность препарата, как правило, пропадает.

ИЗМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРОМАТИЧЕСКИХ ЭФИРОВ ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА ПРИ ЗАМЕНЕ ЭФИРНОГО КИСЛОРОДА АМИДНОЙ И МЕТИЛЕНОВОЙ ГРУППОЙ.

З. И. Веденева, И. С. Заводская, Н. И. Кудряшова, Я. И. Маковская, А. Л. Ремизов и Чень Сянь-ие.

Институт Экспериментальной Медицины АМН СССР. Отд. фармакологии.
(Зав. отд. профессор С. В. Аничков.)

Проведено сравнительное исследование фармакологической активности бензойного эфира диэтиламиноэтанола (бенкаин) (I), а также его четвертичного аналога — иодметилата (II) — с соединениями, получающимися при замене эфирного кислорода на амидную и метиленовую группу.



где $x=0$, NH или CH_2 .

Установлено, что при замене эфирного кислорода в бенкаине на амидную и метиленовую группу получают соединения, у которых токсичность и холинолитическое действие нарастают; местноанестезирующее действие и спазмолитическая активность существенно не изменяются; у диэтиламинобутирофенона ($X=\text{CH}_2$) усиливается хинидиноподобное действие.

При превращении соединений, содержащих третичную аминогруппу, в четвертичные аммониевые производные, холинометическая активность и токсичность резко возрастают, спазмолитическое действие не изменяется, а местноанестезирующее и хинидиноподобное действия утрачиваются.

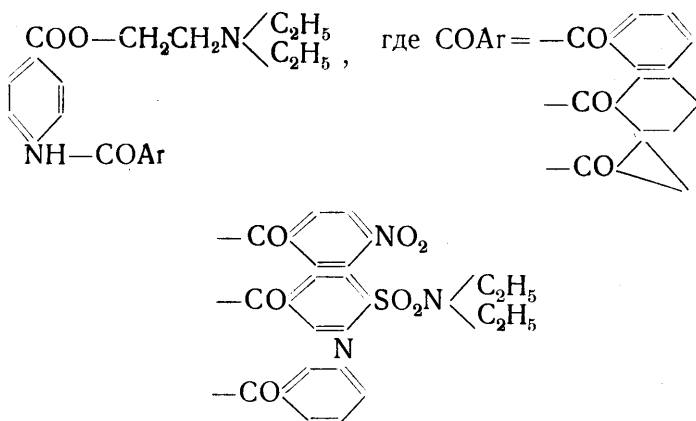
СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ И ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НОВОКАИНА, ПАСК И ИХ АНАЛОГОВ

В. М. Виноградов и Ф. К. Сухомлинов

Военно-Медицинская ордена Ленина Академия им. С. М. Кирова. Кафедра фармакологии и фармации (начальник кафедры профессор С. Я. Арбузов).

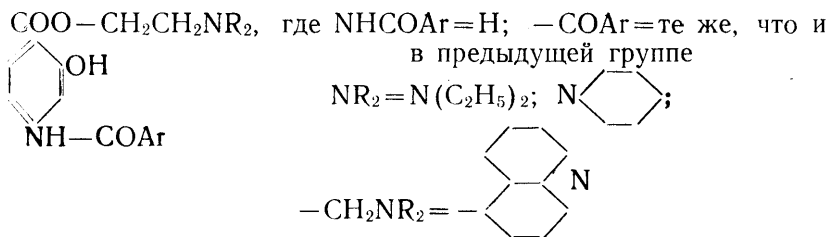
1. Осуществлен синтез и проведено исследование ряда новых препаратов, большинство из которых являются производными замещенной бензойной кислоты и относятся к дериватам новокаина.

2. Изучен ряд ацилированных продуктов новокаина с общей формулой:



Показано, что анестезирующие свойства ацилированных продуктов в сильной степени зависят от характера кислотного остатка. При введении остатков циклопропанкарбоновой, циклогексанкарбоновой, бензойной, паранитробензойной и парадитилсульфамидобензойной кислот анестезирующие свойства возрастают в 3—6 раз, а токсичность увеличивается в среднем на 40%. Введение остатка никотиновой кислоты полностью лишает новокаин присущего ему местноанестезирующего действия. В обследованной группе препаратов отсутствует тесная связь между местноанестезирующими и токсическими свойствами. На примере новокаина, циклогексаноил-новокаина, никотиноил-новокаина прослежена зависимость ганглиоблокирующего и центрального действия от анестезирующих свойств.

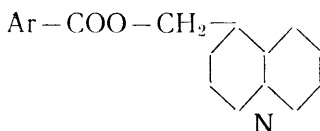
3. Исследована группа анестетиков — производных 2-окси-4-аминобензойной кислоты с общей формулой:



Установлено, что введение гидроксильной группы в ортоположение бензольного кольца повышает анестезирующие свойства и токсичность исходных анестетиков. Степень увеличения ане-

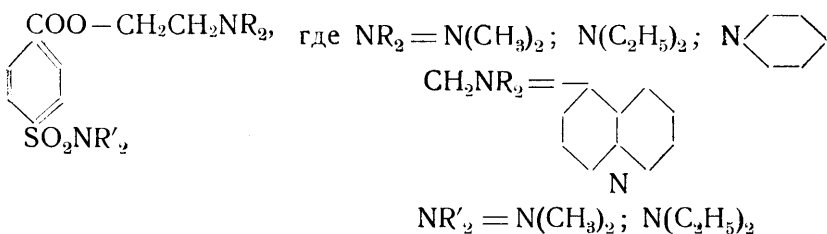
стезирующей активности различна и для разных аналогов составляет от 0,13 до 300%. В меньшей степени возрастает токсичность. Оксиновокаин и оксилупикаин обладают слабыми бактериостатическими свойствами в отношении гемолитического стрептококка. Перспективными для клинического использования оказались диэтиламиноэтаноловый и пиперидин-этаноловый эфиры ПАСК.

4. Изучен ряд сложных эфиров лупинина с общей формулой:



где AgCOO = парааминобензойная, парааминосалициловая, парадиэтилсульфамидобензойная, циклопропанкарбоновая, фурилакриловая, никотиновая, дифенилуксусная кислоты. Установлено, что замена диэтиламиноэтила на остаток лупинина повышает анестезирующую активность и токсичность препаратов. Степень увеличения активности преимущественно зависит от характера ароматической кислоты. Резкое повышение силы местноанестезирующего действия наблюдается у производных парааминобензойной и парааминосалициловой кислот. Лупининовое ядро не придает анестезирующих свойств препарату, если таковые отсутствовали у соответствующего диэтиламиноэтанолового аналога.

5. Исследованы производные парадиметил- и парадиэтилсульфамидобензойной кислоты с общей формулой:



В результате изучения установлено, что местноанестезирующая активность препаратов этой группы значительно меньше активности соответствующих производных парааминобензойной кислоты. Обследованные препараты обладают раздражающим действием. Токсичность диметиламиноэтанолового эфира

парадиэтилсульфамидобензойной кислоты на $\frac{1}{3}$ выше токсичности новокаина.

6. Наличие четырех солей оксиновокаина позволило изучить влияние характера солеобразующей кислоты на местноанестезирующие и токсические свойства этого анестетика. По уменьшению анестезирующей активности различные соли оксиновокаина можно расположить в следующий ряд:

никотинат > паскат > парааминобензоат > хлоргидрат.

По соотношению активности и токсичности наиболее удачным оказался паскат оксиновокаина, который и может быть предложен для клинических испытаний.

Анестезирующие свойства этого препарата превышают в 5,5 раза активность новокаина при поверхностной анестезии и в 1,5—2 раза при проводниковой и инфильтрационной анестезии. Токсичность паската оксиновокаина для мышей приближается к токсичности новокаина (LD_{50} при подкожном введении = 820 мг/кг).

К ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФЕНОТИАЗИНОВОГО РЯДА

Ю. И. Вихляев и Г. И. Чугунов

Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР. Лаборатория частной фармакологии (Зав. профессор В. В. Закусов).

В настоящей работе изучалась зависимость фармакологических свойств диалкиламиноалкильных, алкилпиперидильных и диалкиламиноацильных производных фенойтиазинового ряда (I) от их химической структуры.

Помимо уже известных соединений (аминазин, этизин, фенерган, дифазин, динезин и агистан) обследован ряд диалкиламиноацильных и алкилпиперидильных производных фенойтиазина, синтезированных в химическом отделе Института фармакологии и химиотерапии АМН СССР.

Проведено сравнительное изучение антигистаминных, адренолитических и холинолитических свойств, а также способности потенцировать действие наркотических веществ. При этом удалось установить следующие закономерности:

1. Замещение пропильной цепочки на пропионильную приводит к усилению антигистаминных свойств. 2-хлорпроизводные соединения этого ряда обладают меньшей эффективностью.

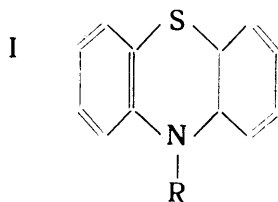
Адренолитические свойства препаратов при подобном замещении резко меняются, переходя в адреномиметические.

Периферическое м-холинолитическое действие при этом существенно не изменяется. Усиление действия наркотических веществ короткого действия (тиопентал) при замещении пропильной цепочки на пропионильную падает, сохраняясь лишь у 2-хлорпроизводных препаратов.

2. Замещение диметиламиноэтильного радикала в боковой цепи диметиламиноацетильным снижает антигистаминную активность, адренолитические и холинолитические свойства препаратов.

3. Сравнение фенергана с капроильными производными фенотиазина позволяют сделать заключение, что дальнейшее разветвление боковой цепи не только не сопровождается усилением антигистаминной активности, а приводит к потере этими производными как антигистаминных, так и других исследованных свойств.

4. В ряду фенотиозиновых производных большой интерес представляет N-метилпиперидил-3-метилфенотиазин (мепазин). Препарат обладает умеренным адрено и-холинолитическим действием, антигистаминными, спазмолитическими и никотинолитическими свойствами, потенцирует действие снотворных, анальгетиков и наркотических веществ.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОГИДАНТОИНА

А. А. Гаврилюк и В. И. Западнюк

Львовский Медицинский институт. Кафедра фармакологии —
(зав. профессор Ю. А. Петровский)

1. На кафедре фармацевтической химии Львовского медицинского института профессором Н. М. Туркевич и сотрудниками были синтезированы некоторые производные тиогидантоина, приближающиеся по химическому строению к дифенину.

2. В данной работе изучалось противосудорожное действие следующих препаратов: а) 5-бензилиден-3-фенил-2-тиогидантоин (условно назван препаратом Г-2);

б) 5-фурфурилиден-3-фенил-2-тиогидантоин (препарат Г-3);

в) 5-β-карбоксиитил-3-фенил-2-тиогидантоин (препарат Г-4).

Исследуемые препараты мало токсичны.

3. Экспериментальные судороги вызывались у кроликов и крыс путем внутривенных введений никотина (0,4 мг на кг), подкожным (50 мг на кг) и внутривенным введением (10 мг на кг) коразола и пропусканием через головной мозг постоянного электрического тока напряжением 150—200 В при экспозиции 0,1—0,4 сек.

4. Животным вводили испытуемые препараты однократно, а также повторно на протяжении 4—6 дней внутрь и подкожно в дозах 0,05—0,1 на кг веса.

Были получены следующие результаты:

а) При экспериментальных судорогах, вызываемых у кроликов внутривенным введением никотина, наилучший противосудорожный эффект был получен при введении препарата Г-4. Препараты Г-2 и Г-3 оказали менее выраженное противосудорожное действие, которое однако по эффективности не уступало действию дифенина.

б) По литературным данным известно, что судороги, вызываемые коразолом, трудно поддаются снятию антиэпилептическими веществами, в частности дифенином. В наших опытах после однократного введения препарата Г-4 судороги, вызываемые коразолом, отсутствовали в 50% случаев. Меньший эффект наблюдался после введения препарата Г-2. Препарат Г-3 не изменял течения «коразоловых» судорожных приступов.

в) При судорогах, вызываемых электрическим током, почти во всех случаях, введение препарата Г-4 предупреждало развитие судорожных приступов. Менее выраженное противосудорожное действие оказал препарат Г-2. Препарат Г-3 оказался наименее эффективным.

5. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что из трех изучаемых нами препаратов наиболее выраженное противосудорожное действие наблюдалось при применении 5-β-карбокситил-3-фенил-2-тиогидантоина (препарат Г-4).

КРАТНЫЕ СВЯЗИ И РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ГАЗОВ И ПАРОВ.

И. Д. Гадаскина

Ленинградский институт гигиены труда и профзаболеваний,
(Токсикологическая лаборатория)

1. Известно, что часто наличие кратных связей придает органическим газам и парам способность оказывать раздражающее действие, причем сила его увеличивается с увеличением ненасыщенности соединения. Так, псевдобутилен $[(\text{CH}_3)_2-\text{C}=\text{CH}_2]$ уступает по силе раздражающего действия паров бутадиеву $(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2)$ и моновинилацетилену $(\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2)$, гексан $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3]$ и 1-гексен $[\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3]$ — 1-дивинил-ацетилену $(\text{CH}_3=\text{CH}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}_2)$. Хорошо известно также раздражающее действие паров непредельных спиртов жирного ряда (аллиловый алкоголь), альдегидов (акролеин), сложных эфиров, содержащих остаток либо ненасыщенного спирта (винилацетат, винилпропионат, винилбутират), либо ненасыщенной кислоты (акриловой, метакриловой).

2. Однако можно назвать значительное количество веществ, обладающих кратными связями, и не вызывающих в тоже время раздражающего эффекта. Таковы ацетилен $(\text{CH}\equiv\text{CH})$, дивиниловый эфир $(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2)$ и др.

3. Влияние кратных связей на силу раздражающего действия паров, таким образом, весьма зависит от общего строения молекулы, ее симметрии и т. п. Так, непредельная карбонильная группа не сообщает раздражающих свойств молекуле кетонов, тогда как пары альдегидов действуют довольно сильно даже в тех случаях, когда в них нет кратных связей в алкильном остатке.

4. В некоторых гомологических рядах соединений, содержащих кратные связи, раздражающие свойства уменьшаются от низших представителей ряда к высшим. Так по данным В. Д. Бартенева и А. А. Голубева в одних и тех же условиях опытов порог раздражающего действия паров для винилацетата 0,01—0,05 мг/л, для винилпропионата-0,4, для винилбутирата-0,6 мг/л. По опытам Ван-Вэнь-яня минимальные концентрации угнетавшие дыхание у кроликов, при одинаковых условиях для формальдегида равнялись, приблизительно, 0,03 мг/л, для ацетальдегида 0,1—0,4 мг/л, для пропионового альдегида 0,5—1 мг/л, для масляного — около 1,5 мг/л. Для кошек пороговые концентрации, вызывающие слюнотечение, равнялись для формальдегида 0,008 мг/л, для ацетальдегида 0,3 мг/л, для пропионового альдегида 0,7 мг/л, масляного альдегида — 1,4 мг/л.

5. Раздражающие свойства ненасыщенных органических веществ при их ингаляции естественно связывать с их высокой реакционной способностью. Обращает внимание сильное раздражающее действие многих газов и паров, известных высокой способностью их молекул к полимеризации (непредельные углеводороды, на полимеризации которых основано получение некоторых видов СК; стирол и его производные; виниловые эфиры жирных кислот; сложные эфиры ненасыщенных кислот; формальдегид; и т. д.). Однако связь между полимеризуемостью и раздражающим действием паров не всегда является правилом: близкие по своему строению фосген ($\text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$) и кетен ($\text{CH}_2=\text{O}=\text{O}$) очень сходны также по силе и характеру своего раздражающего действия, но кетен полимеризуется очень легко, а фосген к реакциям полимеризации не способен.

ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОАЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЗАМЕЩЕННОЙ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3 АМИНОПРОПАНОЛА И ИХ СВЯЗЬ С ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ

С. Н. Голиков

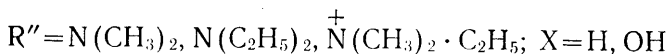
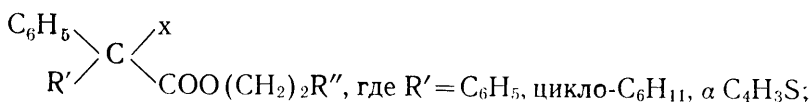
(Ленинград.)

Дана оценка холинолитической активности ряда аминоалкиловых эфиров замещенной уксусной кислоты и производных 1,3-аминопропанола в отношении действия на центральную нервную систему (по способности подавлять ареколиновый

и никотиновой гиперкинезы) и на периферические М- и Н-холинореактивные системы. В отношении отдельных препаратов изучено влияние на двигательные пищевые условные рефлексы у собак.

В работе обобщены экспериментальные данные, полученные автором и сотрудниками лаборатории В. Е. Шелохановой и А. Т. Селивановой. Препараты для настоящего исследования синтезированы С. Г. Кузнецовым, З. И. Бобышевой и М. Я. Животовским.

В результате изучения фармакологических свойств пятнадцати аминоклиловых эфиров общей формулы



установлено следующее:

1. Блокирующее влияние препаратов, содержащих третичную аминогруппу на центральные и периферические М-холинореактивные системы возрастает в случае: а) замещения водорода в кислотной части молекулы на гидроксил; б) нарушения симметрии в кислотной части молекулы путем введения циклогексильного или тиенильного радикалов; в) замещения метильных радикалов при азоте на этильные.

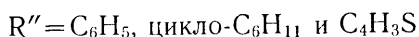
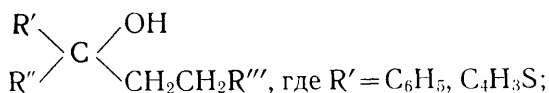
2. Изучение фармакологических свойств сложных эфиров аминоклилов и замещенной гликолевой кислоты показало, что холинолитическое действие заметно снижается в случае удлинения углеродной цепи в эфире от двух до четырех атомов углерода. Еще большее влияние на фармакологическую активность этой группы веществ оказывает удлинение радикалов при азоте до пропильного и бутильного, когда соединения оказываются вовсе лишенными холинолитических свойств. При переходе от соединений, содержащих третичный азот к четвертичным аммониевым производным значительно возрастает периферическое холинолитическое действие и резко падает центральное. Переход ко вторичным аминопроводным резко снижает холинолитическую активность.

3. В отношении влияния на Н-холинореактивные системы наиболее четкое различие имеется между эфирами, содержащими в кислотной части молекулы водород или гидроксил.

У первых блокирующее влияние на Н-холинореактивные системы центра и периферии сочетается с аналогичным действием на М-холинореактивные системы, вторые относятся к препаратам с преимущественным действием на М-холинореактивные системы. Однако, в отличие от атропина у них сильно выражено действие на центральные М-холинореактивные системы. Нарушение симметрии в кислотной части молекулы не приводит к усилению никотинолитических свойств.

4. Аминоалкиловые эфиры нарушают высшую нервную деятельность собак. Это влияние в зависимости от дозы характеризуется нарушением процесса активного торможения (дифференцировки), ослаблением раздражительного процесса и, наконец, полным торможением корковой деятельности. Между силой центрального холинолитического действия и нарушением высшей нервной деятельности полного параллелизма не отмечено.

Изученные нами девять аминоспиртов общей формулы



R''' — аминогруппа: остаток диметиламина, диэтиламина и пиперидина отличаются от вышеописанных эфиров отсутствием сложно-эфирной связи, что, однако, не привело к исчезновению холинолитических свойств. М-холинолитические свойства аминоспиртов при сравнении с аминоэфирами оказываются выраженными слабее, однако, в действии на Н-холинореактивные системы аминоспирты не уступают дифенилуксусному эфиру диэтиламиноэтанола и его производным. Они легко подавляют как ареколиновый, так и никотиновый гиперкинезы. По сравнению с аминоэфирами холинолитическое действие аминоспиртов является более продолжительным. Наиболее активные аминоспирты содержат в своей молекуле остаток пиперидина. Характер влияния аминоспиртов на высшую нервную деятельность сходен с действием аминоэфиров, однако действие аминоспиртов является значительно более слабым.

ЗАВИСИМОСТЬ АНЕСТЕЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ И ТОКСИЧНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОЙНЫХ, КОРИЧНЫХ, ГИДРОКОРИЧНЫХ, ФЕНОКСИУКСУСНЫХ И ФЕНИЛУКСУСНЫХ ЭФИРОВ ПИПЕРИДИНОВОГО РЯДА ОТ ХАРАКТЕРА И ПРОСТРАНСТВЕННОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ ЗАМЕЩАЮЩИХ РАДИКАЛОВ

М. Н. Гордин, Г. И. Самарина, И. И. Чебекова и В. В. Рудев

Казахский Гос. Мед. Институт им. В. М. Молотова, каф. фармакологии (зав. каф. профессор И. И. Сиверцев) и Институт физиологии АН Казахской ССР, лаборатория фармакологии (зав. профессор И. И. Сиверцев)

Нам были предоставлены для исследования 24 производных пиперидинового ряда (в виде хлоргидратов), синтезированных под руководством акад. И. Н. Назарова в Институте химических наук АН Каз. ССР и на кафедре органической химии Каз. Гос. Университета им С. М. Кирова сотрудниками Д. В. Соколовым, В. Н. Ракчеевой, Г. С. Литвиненко, К. И. Хлудневой, А. Ш. Шарифкановым и К. П. Даниловой.

При синтезе этих препаратов (с предполагаемыми местно-анестезирующими свойствами) принималось во внимание:

1) необходимость сохранения в молекуле синтезируемого препарата аминного азота и сложно-эфирной группы;

2) значение для физиологической активности характера и пространственного расположения замещающих радикалов в молекуле.

Терминальная анестезия, вызывавшаяся всеми 24 препаратами, определялась нами по методике Ренье на роговице глаза кролика. Токсичность изучалась на белых мышах.

Для сравнения анестезирующей активности и токсичности изучаемых препаратов с анестезирующей силой и токсичностью известных анестетиков были выбраны новокаин, кокаин, дикаин в тех же концентрациях.

Результаты наших исследований изложены в таблице № 1.

Следовательно, анестезирующий эффект, а также и токсичность препаратов меняются: а) при различном пространственном расположении замещающих радикалов, б) с удлинением боковой цепи при азоте, в) при замещении бензольного радикала в сложном эфире на радикалы других кислот. Замена, например, бензойной кислоты на фенооксиуксусную (препа-

раты №№ 15 и 17), обусловила значительное снижение анестезирующего индекса и резкое ослабление токсичности. Замена же бензойной кислоты на фенилуксусную (препараты №№ 18 и 20) уменьшила анестезирующую активность соединения в меньшей степени и совершенно не повлияла на токсичность препарата.

Терминальная анестезия препаратов №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, изучалась также путем определения времени кислотного рефлекса на спинальных лягушках, причем были получены примерно такие же результаты, как и на роговице глаза кролика.

Отмечаем и следующий факт. При изучении проводниковой анестезии оказалось, что в отличие от известных анестетиков (кокаин, новокаин и дикаин), обуславливающих резкое затруднение проводимости по чувствительным волокнам нерва при значительно меньшем угнетении проводимости по двигательным волокнам, препараты №№ 4, 5, 6, 7 и 8 угнетают проводимость по двигательным волокнам нерва значительно больше, чем по чувствительным (Чебекова И. И.).

Водные растворы каждого из препаратов №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 вызывают инфильтрационную анестезию. Каждый из этих препаратов при внутривенном и подкожном его введении обуславливает у собак снижение кровяного давления (за исключением случаев наступления судорог при введении токсических доз).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОИЗВОДНЫХ ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИМИДАЗОЛА

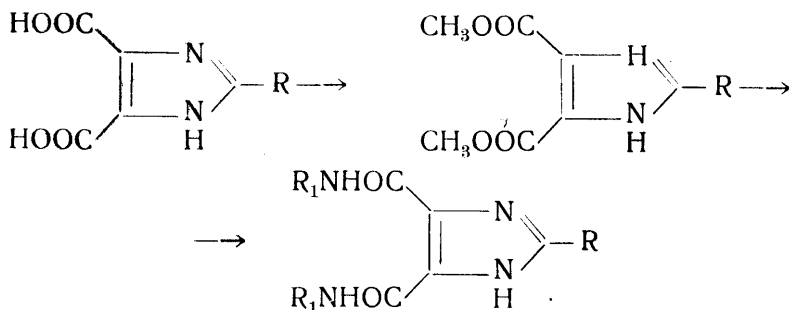
Л. Р. Давиденков, С. С. Крылов и О. Г. Плец

Институт Экспериментальной Медицины АМН СССР, отдел фармакологии (зав. отд. профессор С. В. Аничков).

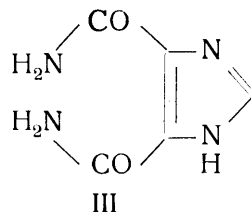
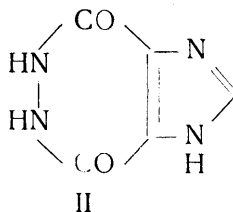
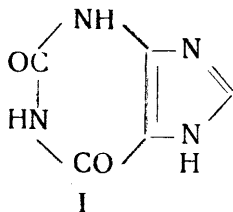
Настоящая работа является начальным этапом исследований посвященных изучению химии и фармакологии соединений близких по своему строению к ксантину (I) или к его метильным производным. Были изучены азотсодержащие производные имидазол(4,5)дикарбоновой кислоты, бывшей до последнего времени очень трудно доступным соединением. Нам уда-

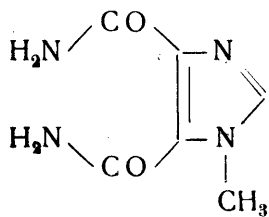
лось разработать весьма простой способ синтеза этой кислоты из дешевого сырья, которым, кстати, удобно получать и замещенные имидазолдикарбоновые кислоты.

Из имидазол(4,5)дикарбоновой кислоты и ее производных очень легко получить соответствующие диметилловые эфиры, последние очень легко реагируют с самыми разнообразными аминами и с гидразином, образуя нужные нам азотосодержащие производные имидазолдикарбоновых кислот:

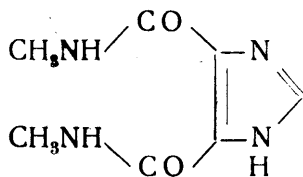


Таким образом был получен циклический гидразид имидазол(4,5)дикарбоновой кислоты (II), отличающийся от ксантина (I) только перестановкой групп CO и NH. Далее были получены диамид имидазол(4,5)дикарбоновой кислоты (III), отличающийся от предыдущего соединения (II) тем, что в нем разомкнут шестичленный цикл, диамид I-метилимидазолдикарбоновой кислоты (IV), диметилдтамид имидазолдикарбоновой кислоты (V) и диметилдиамид I-метилимидазолдикарбоновой кислоты (VI). Они, как видно из сопоставления формул, являются аналогами соответственно ксантина (I), гетероксантина (VII), теофиллина (VIII) и кофеина (IX) с разомкнутым шестичленным циклом. Кроме того, был синтезирован дигидразид имидазолдикарбоновой кислоты (X)

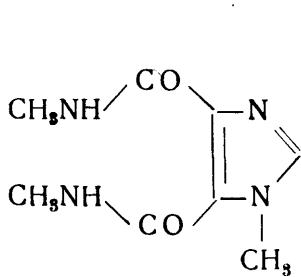




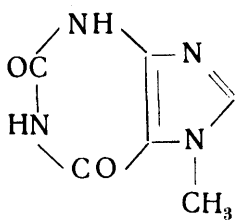
IV



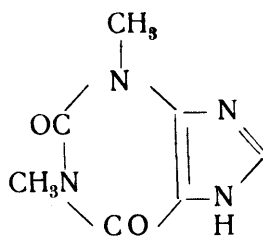
V



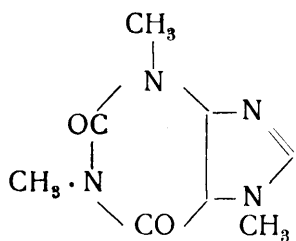
VI



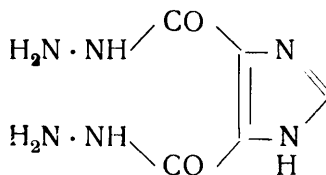
VII



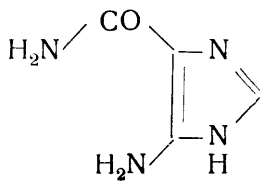
VIII



IX



X



XI

К настоящему моменту фармакологически обследованы следующие вещества: (II), (III), (IV), (V), (VI) и (X).

В результате фармакологического обследования установлено:

1. Токсичность всех исследованных соединений значительно превышает токсичность ксантина и его метильных производных. Соединения (III) и (IV) — диамиды, у которых имеются незамещенные амидные радикалы, обладают наиболее высокой токсичностью. Возможно, что последнее обстоятельство объясняется их структурной близостью к амиду 4-амино-5 имидазол-карбоновой кислоты (XI), который считается предшественником в биосинтезе пуриновых оснований.

2. Соединения (V) и (VI), введенные в мышцу лягушки перед или одновременно с кофеином, предупреждали развитие контрактуры. Соединение (VI) введенное вскоре (в пределах одной минуты) после введения кофеина в мышцу, на фоне уже развившейся кофеиновой контрактуры мышцы, устраняло эту контрактуру.

3. При внутривенном введении соединение (IV) вызывало небольшое кратковременное повышение кровяного давления, а соединение (VI) вызывало заметное и длительное падение давления. При введении остальных соединений существенных изменений кровяного давления не наступало. После внутривенного введения всех соединений каких-либо изменений в проведении импульсов по блуждающему нерву не наблюдалось.

Как нам кажется, даже эти немногие результаты фармакологического обследования показывают, что избранный нами путь следует считать интересным и обещающим. Дальнейшее изучение полученных соединений продолжается.

СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ДИАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РЯДА ГИДРАЗИНА

*-Н. Д. Деньгина, М. П. Горбашева, Я. И. Митрофанов и
Н. И. Лагош.*

Свердловский Медицинский институт. Каф. фармакологии. (зав. профессор А. К. Сангайло) Уральский политехнический институт им. С. М. Кирова каф. органического синтеза (зав. профессор З. В. Пушкарева).

Одной из задач, поставленных перед химиками синтетиками и фармакологами, в настоящее время, является задача изучения связи химической структуры с физиологическим действием веществ.

Важное значение приобретает изыскание новых полноценных лекарственных препаратов группы анальгетиков, так как проблема борьбы с болью и в настоящее время еще не является решенной.

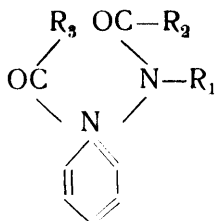
Основанием для наших исследований были работы французских химиков Delaby и Scherronatt, которые в 1929 году пытались получить N-окись пирамидона для снижения токсичности и уменьшения побочных свойств последнего. N-окись пирамидона им получить не удалось, а полученное вещество, оказавшееся диацильным производным фенил-метил-гидразина, было названо диоксипирамидоном. Согласно литературным данным диоксипирамидон обладает анальгетической активностью равной активности пирамидона, но токсичность и побочные свойства его несколько меньше, чем у пирамидона.

Нами проведены ориентировочные исследования по выявлению анальгетической активности II синтетических препаратов группы диацильных производных ряда гидразина. Препараты синтезированы в лаборатории органического синтеза Уральского Политехнического Института. Для исследования анальгетической активности препаратов мы пользовались методикой давления на хвост белых крыс в специальном приборе. Сила давления измерялась в миллиметрах ртутного столба. Показателем появления боли был писк животного. Методика разработана на кафедре фармакологии СГМИ проф. А. К. Сангайло. Нами поставлено более 150 опытов на белых крысах.

Первым препаратом, анальгетическую активность которого мы устанавливали, был диоксипирамидон. Оказалось, что диоксипирамидон обладает анальгетической активностью. Сила

аналгетического действия диоксипирамидона слабее в 2—2,5 раза сравнительно с пирамидоном. Токсичность же меньше примерно в 4 раза.

Ввиду того, что работ по аналогам диоксипирамидона в литературе почти нет, лаборатория органического синтеза УПИ поставила задачу проверить связь строения и физиологического действия диацильных производных фенилгидразина, для получения более активных и менее токсичных аналгетических препаратов. За основу молекулы взят следующий скелет (1):



При проведении синтеза, прежде всего, заменялись радикалы R_1 ; R_2 ; R_3 в основном скелете группами CH_3 и C_6H_5 в различных комбинациях. Так введением группы CH_3 в положение R_2 и R_3 и группы C_6H_5 в положение R_1 получен препарат $\alpha_1\beta$ -диацил- $\alpha_1\beta$ -дифенил-гидразин, который, как показали опыты на крысах, оказывает незначительное аналгезирующее действие.

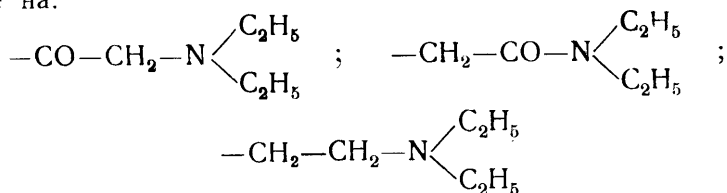
Введением групп C_6H_5 в положения R_1 ; R_2 ; R_3 в основной скелет, получен препарат $\alpha_1\beta$ -добензоил- $\alpha_1\beta$ -дифенил-гидразин, который, как показали опыты, совершенно не дает аналгетического эффекта.

Если заменить группу C_6H_5 в положении R_1 в вышеуказанном соединении на группу CH_3 , то полученный препарат также не обладает аналгетической активностью. Препарат, полученный в результате введения в основной скелет группы C_6H_5 в положение R_3 и группы CH_3 в положения R_1 и R_2 оказался активным. Поскольку в этом веществе R_1 и R_2 без изменения по сравнению с диоксипирамидоном, то отличие его в аналгетической активности будет проявляться лишь заменой

радикала $\begin{array}{l} CH_3 \\ \diagdown \\ N-CO-(R_3) \\ \diagup \\ CH_3 \end{array}$ на C_6H_5 .

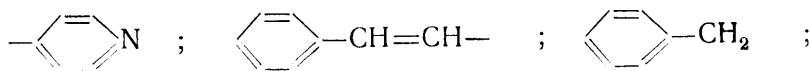
По силе аналгетического действия данный препарат несколько уступает диоксипирамидону, хотя токсичность его несколько меньше, чем у диоксипирамидона.

Следующая группа препаратов была получена с целью выяснить влияние двух карбонильных групп ($-\text{CO}-\text{CO}-$) на анальгезирующую активность. Для этого была получена серия препаратов, в которых изменялся радикал R_3 в основном скелете на:



Таким образом получено три препарата, которые при определении анальгетической активности оказались не эффективными.

Для выяснения необходимости второй карбонильной группы изменялся R_3 в основном скелете, куда вводились следующие радикалы:



В этом ряду получено три препарата, причем анальгетической активностью обладает лишь один α -изоникотиноил- β -ацетил, β -метил-фенилгидразин-солянокислая соль.

По силе анальгезирующего действия препарат значительно уступает диоксипирамидону.

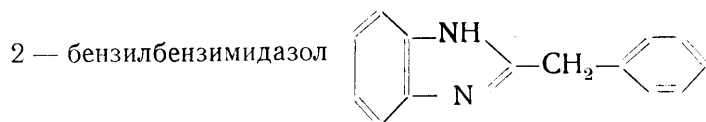
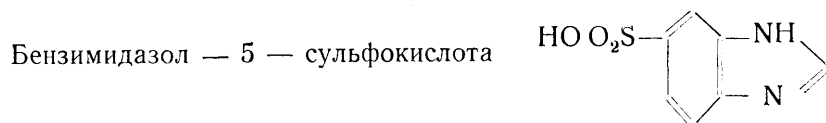
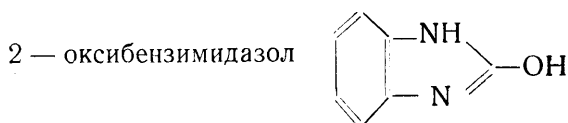
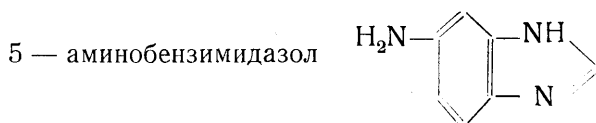
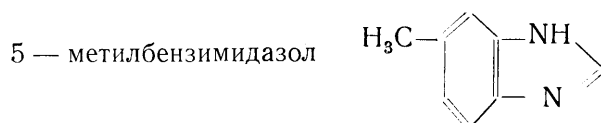
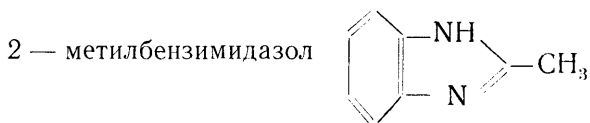
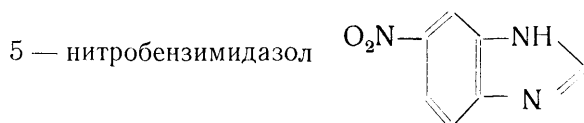
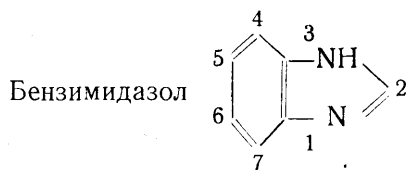
О ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И ИХ ВЛИЯНИЕМ НА РАЗМНОЖЕНИЕ ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

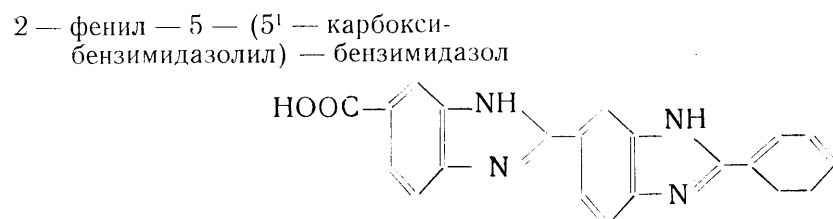
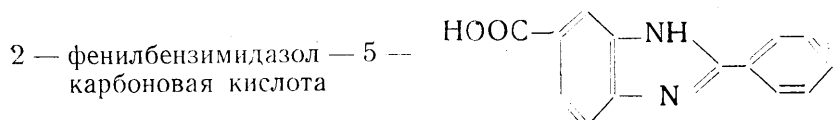
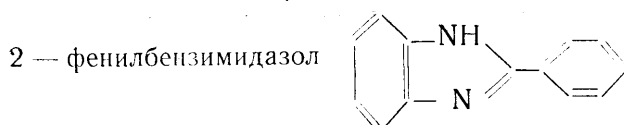
В. Д. Жестяников

(Таллин)

1. Изучено влияние бензимидазола и десяти его производных на размножение 8 штаммов грам-отрицательных бактерий кишечного-тифозного семейства.

Химическая структура испытанных веществ:





2. Наиболее сильным антибактериальным действием обладает бензимидазол (угнетение роста микробов на 90% в концентрации 3 миллимоля на литр).

3. Из других испытанных веществ только три производных бензимидазола — 5-нитробензимидазол, 5-метилбензимидазол и 2-метилбензимидазол — оказались способными полностью тормозить рост микробов, но в более высоких концентрациях, чем бензимидазол. 5-нитробензимидазол тормозит рост на 90% в концентрации 6 миллимолей на литр, 2-метилбензимидазол — в концентрации 8 миллимолей на литр, 5-метилбензимидазол — в концентрации 8 миллимолей на литр.

Антибактериальная активность среди производных бензимидазола убывает в следующем порядке; бензимидазол, 5-нитробензимидазол, 2-метилбензимидазол, 5-метилбензимидазол.

4. Остальные производные бензимидазола не обладают бактериологическим действием даже в предельно достижимых концентрациях.

5-аминобензимидазол не является бактериостатическим веществом, тогда как 4-аминобензимидазол (структурный аналог аденина), согласно данным Вулли (1944 г.), является сильным ингибитором роста дрожжей. Различие между 4- и 5-аминопроизводными состоит, повидимому, в том, что 5-аминобензимидазол можно рассматривать как соединение, ближе стоящее в биологическом отношении к пуриновым и пиримидиновым основаниям (факторам роста микробов), чем к бензимидазолу (ингибитору роста).

КУРАРЕПОДОБНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНИЛХОЛИНА

И. С. Заводская, С. С. Крылов и С. Ф. Торф

Институт Экспериментальной Медицины АМН СССР, отдел фармакологии (зав. отд. профессор С. В. Аничков)

Известно, что при удвоении молекулы ацетилхолина, т. е. при переходе к сукцинилхолину (дитилину) холиномиметическое действие его значительно суживается (оно проявляется только в отношении каротидного клубочка) и это соединение приобретает курареподобные свойства (Бове, 1949, Рыболовлев — 1952). Представляло интерес исследовать курареподобные свойства ряда соединений полученных путем замены водородных атомов у α - и β -углеродов янтарной кислоты в молекуле дитилина на этильные или фенильные радикалы и при изменении строения спиртовой части молекулы сукцинилхолина. Фармакологическому изучению были подвергнуты следующие соединения:

- 1 — иодметилат эстера бис-диметил-N, N¹-аминоэтанола и α -, β -диэтилянтарной кислоты. (Диэтил-дитилин).
- 2 — иодметилат эстера бис-диметил-N, N¹-аминоэтанола и α -, β -дифенилянтарной кислоты. (Дифенил-дитилин).
- 3 — иодметилат эстера бис-диэтил-N, N¹-аминоэтанола и α -, β -дифенилянтарной кислоты.
- 4 — иодметилал эстера бис-пиперидин-этанола и янтарной кислоты.

При фармакологическом изучении этих соединений было установлено следующее:

А. Все обследованные соединения обладают сильными курареподобными свойствами, хотя они и уступают дитилину по силе действия в 7—10 раз.

Б. По продолжительности действия обследованные препараты во много раз превосходят дитилин.

В. Под влиянием прозерина курареподобное действие соединений — производных сукцинилхолина усиливается.

Г. При введении фенилов в кислотную часть молекулы дитилина (соединение 2) начинает появляться наряду с курареподобным и слабое ганглиоблокирующее действие, если при этом заменить метилы у азотов на этилы (соединение 3) сильное ганглиоблокирующее действие наступает от тех же доз соединения, в которых оно дает курареподобный эффект.

О СВЯЗИ МЕЖДУ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ НЕЭЛЕКТРОЛИТОВ И ИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ПРИ ГЛИСТНЫХ И ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЯХ

С. Д. Заугольников, В. П. Парибок и Д. М. Рудковский

Военно-Медицинская Морская Академия Кафедра Фармакологии,
(нач. кафедры профессор Н. В. Лазарев)

1. Способ действия некоторых антигельминтных средств (четырёххлористого углерода, тетрахлорэтилена и др.) является неэлектролитным. Эти вещества обездвиживают гельминтов в кишечнике, но, в силу медленного всасывания и быстрого выделения из организма хозяина, не оказывают на него вредного действия (Н. В. Лазарев, 1944, 1945).

2. Получены прямые доказательства неэлектролитного механизма действия гексилрезорцина, четырёххлористого углерода, тетрахлорэтилена и тимола на гельминтов (В. П. Парибок). Эти вещества, в отличие от специфических антигельминтиков, например от сантонина и кислорода, более токсичны для высших животных, чем для гельминтов. Гексилрезорцин, тимол и четырёххлористый углерод обездвиживают гельминтов в таких же концентрациях, как и другие вещества типичного неэлектролитного действия (спирты, кетоны).

3. При изыскании новых антигельминтных средств неэлектролитного действия исследовано более 100 различных веществ (В. П. Парибок, Н. Р. Закабунин, Э. Г. Блик). В опытах на животных (при токсокарозе кошек и гименолепидозе мышей) антигельминтное действие оказали вещества с весьма различной химической структурой: углеводороды, фреоны, кетоны, альдегиды, спирты, простые и сложные эфиры. Общая черта этих веществ состоит в том, что они являются малорастворимыми в воде неэлектролитами и оказывают наркотическое (неэлектролитное) действие на различные биологические объекты. Наиболее высокую активность в опытах на животных проявили фреоны (фреон 112 и фреон 113) и некоторые углеводороды — фракции синтетического бензина (синтина).

4. С неэлектролитным эффектом углеводородов жирного ряда связано и противотрихомонадное действие их. С. Д. Заугольников в опытах на мышах, спонтанно инвазированных трихомонадами, установил, что из пяти фракций синтина про-

тивотрихомонадное действие возрастает от гексен-гексановой к гептен-гептановой и октен-октановой, а у двух последующих членов ряда значительно ослабевает. Аналогичным образом изменяется противотрихомонадная активность в ряду чистых предельных углеводов.

5. Фреон 113 оказывает противоглистное действие при аскаридозе и гименолепидозе человека (Э. Г. Блик, Ф. Ф. Сопрунов и др.). Фреон 112 эффективен при лечении аскаридоза петухов и, особенно, при фасциолезе овец (Н. В. Демидов).

Первые клинические (Г. В. Тимескова) и ветеринарные (Н. И. Соколов) испытания октен-октановой фракции синтина показали, что по лечебному эффекту при трихомонадных колитах она не уступает наиболее активным при этом заболевании средствам из группы производных органического мышьяка. Эти факты свидетельствуют о перспективности дальнейших изысканий антипротозойных и противоглистных средств неэлектролитного действия.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СВОЙСТВА В РЯДУ N-ЗАМЕЩЕННЫХ β -ХЛОРПРОПИОАМИДОВ

Н. В. Каверина

Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР
Лаборатория частной фармакологии (Зав. профессор В. В. Закусов)

В Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР были синтезированы и подвергнуты фармакологическому испытанию четырнадцать препаратов представляющих собой N-замещенные β -хлорпропиоамиды ($R-NHCOCH_2CH_2Cl$). Основанием к такого рода исследованиям послужили литературные данные о препарате этого ряда, который выпускается за рубежом под названием хибикон (Hibicon).

Проведенные исследования показали, что наибольшей противосудорожной активностью обладают препараты, представляющие собой β -хлорпропио-N-бензиламид и β -хлорпропио-N-3,4-диметоксибензиламид.

При замещении водорода в фенильном ядре не было отмечено каких-либо общих закономерностей в зависимости между химическим строением препаратов такого рода и их фармако-

логическим действием. Замена водорода фенильного ядра на метоксильную группу приводит к уничтожению противосудорожных свойств и проявлению некоторого стимулирующего действия. Вместе с тем, при замещении водорода в фенильном ядре на нитрогруппу, противосудорожные свойства сохраняются, хотя выражены несколько слабее.

Замещение бензольного радикала в бензильной группировке на нафталиновый или гетероциклический уничтожает противосудорожное действие в ряду N-замещенных β -хлорпропиоамидов.

Замена бензильного радикала фенилэтильным приводит к некоторому ослаблению противосудорожного действия при клонических судорогах и усилению эффекта при ареколиновом и никотиновом треморе.

В результате проведенных исследований из двух наиболее эффективных противосудорожных препаратов подробному фармакологическому анализу был подвергнут β -хлорпропио-N-бензиламид, получивший название хлоракон (соответствует хибикону), синтез которого более прост.

Хлоракон в дозах 140—150 мг/кг полностью предупреждает развитие судорог, вызванных камфорой, коразолом, ареколином, ослабляет судороги, вызванные никотином и пикротоксином, а также повышает порог электрических судорог у кроликов.

Препарат относительно мало токсичен, имеет значительную терапевтическую широту, повторное применение его в эффективных дозах не ведет к развитию побочных явлений. LD₅₀ хлоракона при внутрибрюшинном введении белым мышкам составляет 765 мг/кг.

Хлоракон удлиняет латентный период флексорного рефлекса задней конечности кролика и время двигательной реакции при раздражении моторной зоны коры головного мозга. Эти факты, а также результаты ряда контрольных опытов позволили предположить, что угнетающее действие хлоракона на центральную нервную систему связано с затруднением передачи возбуждения на мотонейроны спинного мозга.

Экспериментальное изучение хлоракона дает основание рекомендовать препарат для клинического применения при различных судорожных состояниях.

ФАРМАКОЛОГИЯ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛПИПЕРИДИНА

Г. Я. Кингисепп и Х. Х. Курвитс

Тартуский государственный университет, кафедра фармакологии
(зав. кафедрой профессор Г. Я. Кингисепп)

Изучалось фармакологическое действие трех производных фенилпиперидина: промедола, изопромедола и анадола, синтезированных во ВНИХФИ.

Исследовалось анальгезирующее действие, влияние на дыхание, основной обмен, температуру тела и моторику.

Анальгезирующее действие изучалось на кроликах методом термического и электрического болевого раздражения. Термическое раздражение вызывалось лучами лампы (мощностью 1000 вт), направленными на выбритую кожу носа кролика, а электрическое — конденсационными разрядами, вызывающими болевые ощущения в пульпе зубов кролика (Флейш и Доливо 1953). При этом было обнаружено, что наибольшим анальгезирующим эффектом обладает изопромедол, который при подкожном введении кролику в 0,5 мг/кг уже через 10 минут вызывает заметную анальгезию. В дозе 1 мг/кг препарат вызывает глубокую анальгезию длительностью в 90 минут. Действие анадола несколько уступает действию изопромедола, доза в 1 мг/кг подкожно вызывает слабую и кратковременную анальгезию, глубокая анальгезия длительностью в 120 минут достигается дозой 2,5 мг/кг подкожно. Промедол в тех же условиях вызывал в дозе 2,5 мг/кг анальгезию, длительностью в 80 минут. (Машковский и Ищенко, 1952; Легостев, 1952).

При сопоставлении полученных данных с данными относительно морфина, может быть сделан вывод о том, что анальгетическая активность в этом ряду соединений; где анальгезирующее действие морфина принято за единицу, выражается следующим отношением:

морфин; промедол; анадол; изопромедол: — 1; 2; 2,5; 3.

В ряду производных фенилпиперидина наблюдается закономерность известная для дериватов морфина — нарастанию анальгезирующего действия сопутствует усиление угнетения дыхания. Дозы изопромедола (0,5 мг/кг), которые вызывают слабую анальгезию, уже кратковременно угнетают частоту и объем дыхания на 20%. Количества изопромедола (1 мг/кг),

вызывающие глубокую аналгезию, угнетают дыхание на 40%, а дозы, превышающие англетиические в 2,5 раза угнетают дыхание на 70—80%, которое длится 1,5 часа. Полную остановку дыхания вызывают количества, превышающие аналгезирующие дозы в 5 раз. Изопромедол в больших дозах вызывает судороги.

Подпороговые аналгезирующие дозы промедола (1 мг/кг) при подкожном введении кролику угнетают дыхание в незначительной мере; дозы вызывающие глубокую аналгезию, угнетают дыхание на 25%, а двойные аналгезирующие дозы (5 мг/кг) на 50%. Анадол в дозе 1 мг/кг вызывает слабую аналгезию и минимально угнетает дыхание. Доза анадола (2,5 мг/кг), вызывающая глубокую аналгезию угнетает дыхание на 35%. Дозы в десять раз превышающие аналгезирующие угнетают дыхание на 70%, но не вызывают при этом его остановки. В отличие от изопромедола и промедола анадол таким образом даже в больших дозах не вызывает у кроликов остановки дыхания, что говорит о его большой терапевтической широте.

Для восстановления дыхательной функции после остановки дыхания от воздействия изопромедола и промедола наиболее эффективными из дыхательных аналептиков оказались первитин и фенамин.

Исследованные препараты в аналгезирующих дозах не изменяют основной обмен морской свинки. В больших дозах (например, 25 мг промедола на кг веса тела) они повышают основной обмен. Все препараты снижают ректальную температуру. Иногда наблюдается последующее повышение температуры на 1°.

У белых мышей препараты в малых дозах вызывают уменьшение моторной активности, в больших дозах это действие имеет двухфазный характер: вслед за возбуждением наступает угнетение. В этом отношении действие исследованных препаратов напоминает действие дигидродесоксиморфина.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ ВЕЩЕСТВ И ИХ СПОСОБНОСТЬЮ КОНЦЕНТРИРОВАТЬСЯ ПОЧКАМИ

К. С. Клинская

Ленинградский Институт гигиены труда и профзаболеваний

1. Изучалась связь между способностью почек концентрировать некоторые органические вещества — неэлектролиты и химическим строением последних. Были использованы как данные собственных экспериментов, так и материалы, собранные из литературы.

2. Обнаружено, что чужеродные органические вещества, содержащие amino- или иминогруппу (аминосоединения, амиды кислот, антибиотики), а также соединения, имеющие в своем строении несколько спиртовых групп (трех- и шестиатомные спирты) и некоторые простые эфиры гликоля (дигликолевый и полигликолевые эфиры) концентрируются почками в моче.

3. К группе не концентрируемых почками веществ, из числа рассматриваемых в данном сообщении, относятся углеводороды, хлорзамещенные углеводороды, альдегиды (паральдегид), кетоны, одноатомные спирты жирного ряда и диэтиловый эфир.

4. Обсуждаются причины, лежащие в основе концентрационной способности почек по отношению к веществам различного химического строения.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ И АНТИТИРЕОИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НЕКОТОРЫХ ТИРЕОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

И. И. Ковтуновская-Лёвшина

Украинский институт экспериментальной эндокринологии.
Отдел химии гормонов (зав. отделом И. Б. Симон)

С целью получения новых эффективных и малотоксичных тиреостатических препаратов, начиная с 1944 г., нами было синтезировано более 90 соединений — производных тиомочевины, тиюрацила меркаптоимидазола и др. установлена зависимость между их химическим строением и антиtireоидной активностью, для чего активность многих полученных соединений

была проверена на животных (Б. В. Алешин) и людях с помощью радиоактивного йода (Я. М. Кабак).

В результате исследований были сделаны следующие выводы.

1. В ряду S-замещенных тиомочевин активность соединения зависит от характера алкильного заместителя и солеобразующего иона — наибольшая активность получена у метильного производного. Введение N-арильных и NN'-диарильных групп в молекулу тиомочевины не увеличивает ее активности.

2. Введение активного остатка: тиомочевины, триазола и 4-метилтриазола в 4-е положение ядра сульфаниламида увеличивает эффективность соединения в целом.

3. В ряду 2-тиоурацила замещение водородного атома при углероде в 6-м положении алкильными и арильными радикалами увеличивает активность исходного вещества.

Наибольшую активность и незначительную токсичность показал 6-метил-2-тиоурацил, который был внедрен в практику здравоохранения для лечения тиреотоксикозов (1946 г.)

4. В ряду 2-меркаптоимидазола наблюдается следующее: 2-меркаптоимидазол активнее 6-метил-2-тиоурацила в 16—20 раз.

Введение в молекулу 2-меркаптоимидазола: в 4/5/положение метильной или фенильной группы уменьшает его активность в 10 раз, в первом положении-алкильного радикала (метил, этил) увеличивает последнюю в два раза.

Так, 1-метил-2-меркаптоимидазол — «мерказолил» активнее 6-МТУ в 30—40 раз и при клиническом испытании таким образом оказался наиболее эффективным тиреостатическим препаратом (Е. П. Тихонова, Г. И. Семенова, Е. И. Барба).

5. Значительное увеличение молекулярного веса заместителя в первом положении 2-меркаптоимидазола существенно уменьшает активность последнего. Поэтому, оказались неудачными попытки увеличения его активности путем присоединения к нему антитиреоидных веществ другого типа, например, различных производных сульфаниламида, п-аминобензойной и салициловой кислот.

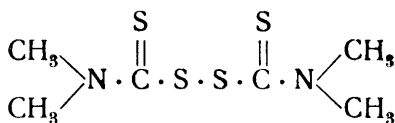
6. Введение заместителя в S-положение 2-меркаптоимидазола (алкильного, аралкильного, ацильного, карбетоксильного) может увеличить активность и снизить токсичность препарата благодаря возможности отщепления заместителя и образования *in status nascendi* группы SH, играющей определенную роль в блокировании энзиматических процессов в организме.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИСУЛЬФИДОВ ГРУППЫ ТИУРАМА

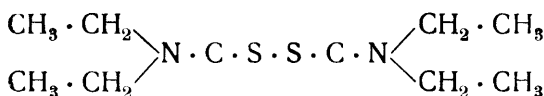
М. В. Кораблев

Кафедра фармакологии (зав. — профессор К. С. Шадурский)
Минский медицинский институт.

Приводятся результаты исследований двух препаратов: тетратиона (ТМТД) и антабуса (ТЭТД), которые по химической структуре близки друг к другу. Отличаются они радикалами при атомах азота. У одного они метильные, у другого этильные.



Тетратион



Антабус

На основании проведенных опытов на 245 мышах, 75 крысах, 20 морских свинках и 61 кролике установлено:

1. Тетратион является мало токсичным соединением. Токсичность его при введении в желудок характеризуется следующими данными:

	<u>ДМТ</u>	<u>ДЛ₅₀</u>	<u>ДЛ₁₀₀</u>
Крысы	300 мг/кг	470 мг/кг	700 мг/кг
Свинки	500 мг/кг	850 мг/кг	1.250 мг/кг

Для белых мышей препарат оказался практически неядовитым.

2. Тетратион, так же как и антабус, усиливает действие алкоголя. Токсичность алкоголя, как показали опыты на мышах, на фоне действия тетратиона возрастает по ДМТ в 1,3, по ДЛ₅₀ в 1,2 и по ДЛ₁₀₀ в 1,07 раза.

При предварительном введении антабуса токсичность алкоголя для мышей по тем же показателям увеличилась в 1,5, в 1,2 и в 1,15 раза.

3. Тетратион (в дозах 30,40 мг/кг веса и выше) и антабус (в дозах 200,300 мг/кг веса и выше) при многократном введении их в желудок вызывают у кроликов стойкую, исчезающую самопроизвольно, лейкопению.

Лейкопения обусловливается падением количества зернистых и незернистых лейкоцитов. В конце опыта гранулоцитопения бывает сильнее выражена, чем лимфопения.

4. Тетратион, в тех дозах, при которых вызывает лейкопению, ведет к уменьшению числа клеток в костном мозгу, вызывает атрофию фолликулов селезенки и лимфоузлов.

Под влиянием тетратиона в костном мозгу количественно уменьшаются все клетки гранулоцитарного ряда. Наибольшее уменьшение отмечается со стороны промиелоцитов и миелоцитов.

5. Количество эритробластических форм костного мозга (проэритробласты, эритробласты, нормобласты и эритробластические клетки в стадии митоза) под влиянием тетратиона, наоборот, возрастает. Такое своеобразное действие сопровождается значительным увеличением количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови подопытных кроликов.

6. Под влиянием антабуса общее количество ядросодержащих клеток в костном мозгу (миелокариоцитов) снижается.

7. Введение в молекулу тиурамдисульфида этильных радикалов (антабус) вместо метильных (тетратион), атома цинка между двумя атомами серы (цимат) ведет к снижению количества эритроцитов и гемоглобина в периферической крови подопытных кроликов.

8. Проведенные исследования дают основание рекомендовать тотратион для клинического испытания при лейкомических формах лейкозов.

9. Поиски в этой области продолжаются. Сейчас исследуются новые представители этого класса химических соединений: диметилдитиокарбамат натрия, диэтилдитиокарбамат натрия, бисэтилксантоген и другие.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНОРФИНА И ДАФТАЗОЛА КАК АНТАГОНИСТОВ МОРФИНА

Н. А. Круглов

Институт фармакологии и химиотерапии. Лаборатория частной фармакологии (Зав. профессор В. В. Закусов) АМН СССР

Известные анальгезирующие средства обладают значительным побочным действием, что ограничивает их клиническое применение. В связи с этим, представляют интерес соединения, способные устранять побочные эффекты анальгетиков и в то же время не ослабляющие их болеутоляющей активности. По имеющимся сведениям, такими свойствами обладают N-аллилпроизводные некоторых анальгезирующих веществ и ряд аминок производных гетероциклических соединений.

Настоящая работа посвящена изучению фармакологических свойств анорфина и дафтазола — препаратов, относящихся к указанным двум группам соединений. Анорфин (N-аллилнорморфин) и дафтазол (2,4-диамино-5-фенилтиазол) синтезированы в Институте фармакологии и химиотерапии Л. А. Воротниковой и М. Я. Карпейским.

При сравнительном исследовании анорфина и дафтазола получены следующие результаты.

Анорфин, как показывают опыты на крысах, обладает небольшими анальгезирующими свойствами. При комбинированном действии морфина и анорфина наблюдается выраженная анальгезия, хотя степень ее несколько ниже по сравнению с эффектом одного морфина.

Минутный объем и частота дыхания у кроликов не изменяются под влиянием анорфина в сравнительно больших дозах. В дозах 1—2 мг/кг анорфин полностью устраняет или предупреждает угнетение дыхания, вызываемое морфином.

Анорфин частично предупреждает абстиненционное действие морфина у кроликов.

Дафтазол, как показали опыты на кроликах, является активным стимулятором дыхания. В определенных дозах он полностью предупреждает или устраняет угнетение дыхания, вызванное морфином.

Вместе с тем, дафтазол не только не ослабляет, но даже несколько усиливает анальгезирующий эффект морфина.

Проведенными исследованиями установлено, таким образом, что анорфин и дафтазол — два препарата, относящиеся к разным химическим группам, обладают некоторыми чертами сходства. Оба они являются активными антагонистами морфина в отношении его действия на дыхание, в то время как антагонизм в отношении анальгезирующего действия морфина или выражен в слабой степени (анорфин) или отсутствует вовсе (дафтазол). Препараты с такими свойствами представляют большую ценность для клиники, так как открывают возможность достижения анальгезии без симптомов угнетения дыхания. Однако, из исследованных препаратов для этой цели практически пригоден только анорфин, обладающий большой терапевтической широтой. Что касается дафтазола, то он представляет скорее теоретический интерес, так как в эффективных дозах дает побочные эффекты и сравнительно токсичен. LD₅₀ дафтазола по нашим данным составляет 270 мг/кг. Кроме того, в дозе 50 мг/кг дафтазол увеличивает токсичность морфина, снижая LD₅₀ его с 630 мг/кг до 340 мг/кг.

СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Л. П. Кулёв, Е. М. Думенова и А. С. Саратиков

Томский Политехнический Институт, кафедра органического синтеза (зав. профессор Л. П. Кулёв). Томский Медицинский Институт, кафедра фармакологии. (зав. профессор Е. М. Думенова) и кафедра лекформ и фармакологии фармфака (зав. профессор А. С. Саратиков).

1. С целью выяснения зависимости между строением и фармакологическим действием некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений изучены производные 4/5/-оксиметил-имидазола, 4-аминоантипирина и барбитуровой кислоты.

2. Проверка ряда эфиров 4/5/-оксиметилимидазола показала, что введение жирных углеводородных радикалов сообщает соединению способность вызывать кратковременное падение кровяного давления с последующим быстрым восстановлением его. Введение первичной аминогруппы в боковую цепь усиливает гипотензивное действие примерно в 10 раз, а алкилирование аминогруппы ослабляет его.

3. Замена жирных углеводородных радикалов в простых эфирах 4/5-оксиметилмидазола ароматическими сопровождается значительным увеличением физиологической активности эфира. Введение нитрогруппы в бензольное кольцо (особенно в орто- и пара-положении) снижает гипотензивное действие и увеличивает токсичность соединения. С восстановлением нитрогруппы гипотензивное действие утрачивается, с накоплением нитрогрупп, наоборот, это действие заметно усиливается.

4. Положение нитрогруппы в бензольном кольце существенно сказывается на физиологических свойствах эфиров. Так, м-нитрофениловый эфир способствует значительному расширению сосудов, а орто- и параизомеры — сужению их. Резко отличаются друг от друга эти эфиры и по действию их на сердце.

5. Наиболее высокую физиологическую активность проявили нафтиловые эфиры 4/5-оксиметилмидазола. Существенная разница наблюдается между α - и β -нафтиловыми эфирами по их действию на кровяное давление: первый вызывает резкое повышение кровяного давления, второй в тех же дозах, наоборот, проявляет сильное гипотензивное действие и в этом отношении наиболее близок к гистамину. Отчётливое угнетение изолированного сердца этот эфир вызывает в разведении 1:100 000.

6. Изучено влияние кислотных группировок на противосудорожное, спотворное и жаропонижающее действие производных барбитуровой кислоты и 4-аминоантипирин. Найдено, что в ряду азопроизводных барбитуровой кислоты введение кислотных остатков в бензольное или нафталиновое кольца диазосоставляющей способствует усилению спотворного и ослаблению противосудорожного действия; введение же одной ацильной группы к азоту гетероцикла, наоборот, усиливает противосудорожное и уменьшает или совсем уничтожает гипнотическое действие производных барбитуровой кислоты. Введение кислотной группы в орто- или мета-положение по отношению к азогруппе, снижает спотворное действие азопроизводных барбитуровой кислоты.

В результате систематического исследования в этом направлении найдены препараты, ценные в терапевтическом отношении.

7. Введение ацильных групп в молекулу 4-аминоантипирин сопровождается значительным усилением антипиретической активности соединения. Из изученных нами ацилпроиз-

водных аминоантипирина наиболее активным оказался 4-аминобензоиламиноантипирин, который по силе и скорости действия значительно превосходит антипирин.

Положение аминогруппы в бензольном кольце ацильной группы существенного влияния на физиологическую активность соединения не оказывает.

О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ АНАЛГЕЗИРУЮЩИХ СМЕСЕЙ В СВЯЗИ СО СТРУКТУРОЙ ИХ КОМПОНЕНТОВ.

Э. Г. Кяэр-Кингисепп

Тартуский Гос. Университет

Кафедра физиологии (зав. каф. профессор Э. Г. Кяэр-Кингисепп)

1. Изучение и правильная оценка комбинированного действия лекарственных веществ представляют не только теоретический интерес, но имеют также большую практическую ценность. Широко применяются в практике сочетания анальгезирующих веществ со снотворными как с целью повышения анальгезирующего эффекта, так и ослабления побочного действия.

2. Испытанию подвергались смеси, где одним компонентом служили производные фенетидина, ацетилсалициловая кислота или производные пиразолона и другим компонентом были различные производные барбитуровой кислоты или уретана. Изучение всего спектра действия как компонентов, так и смесей их проводилось на морских свинках и кроликах. Критерием глубины наркотического действия служили установочные реакции.

3. Оценка физиологического эффекта одновременного действия компонентов смеси проводилось при помощи графического метода анализа комбинированного действия химических веществ.

4. Из различных изученных анальгезирующих веществ:

а) Дериваты фенетидина ацетфенетидин и лактилфенетидин в сочетании с диэтилбарбитуровой кислотой привели к аддитивному эффекту наркотического и токсического действия;

б) При применении смесей ацетилсалициловой кислоты с диэтилбарбитуровой кислотой имела место относительная антагонистическая вариация наркотического и токсического действия снотворного компонента смеси;

в) Сочетания фенилдиметилпиразолона с диэтилбарбитуровой кислотой привели к незначительному относительному антагонизму наркотического и токсического эффектов, однако возбуждающее действие анальгезирующего компонента оказалось повышенным в сочетаниях с малыми дозами снотворного;

г) В смесях диметиламинофенилдиметилпиразолона с диэтилбарбитуровой кислотой эффекты действия каждого компонента подлежат наиболее выраженной антагонистической вариации, что сказывается также в абсолютном антагонизме действия летальных доз. Концентрация диэтилбарбитуровой кислоты в крови оказалась заметно пониженной при введении ее в смесях. Определение проводилось методом ультрафиолетовой спектрофотометрии.

5. а) В смесях диметиламинофенилдиметилпиразолона с другими исследованными барбитуратами антагонистическая вариация действия сравнительно хорошо выражена в комбинации с аллилизопропилбарбитуровой кислотой;

б) В комбинации с диаллилбарбитуровой кислотой вариация токсического действия ограничивается относительным антагонизмом;

в) В смесях же с вторично-бутил- β -бромаллилбарбитуровой кислотой эффекты действия каждого компонента суммируются.

6. При сочетании диметиламинофенилдиметилпиразолона с трихлорэтилуретаном изобла летального действия при перевесе снотворного компонента совпадает с аддиционной линией и при перевесе анальгезирующего компонента переходит в абсолютный антагонизм. В соответствии с этим наркотическое действие в смесях не снижается, возбуждающее действие анаглетика понижается.

РАЗЛИЧИЯ В ДЕЙСТВИИ АЛЛОТРОПНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ОДНИХ И ТЕХ ЖЕ СОЕДИНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Э. Н. Левина

Ленинградский Институт гигиены труда и профзаболеваний
(Токсикологическая лаборатория).

1. При изучении действия окислов марганца на экспериментальных животных выявились различия в силе действия полиморфных модификаций одного и того же окисла, отличающихся по строению кристаллических решеток, но тождественных по химической формуле.

2. В ряде литературных сообщений указывается на полученные в эксперименте различия в характере действия аморфных и кристаллических модификаций окислов одного и того же элемента (главным образом кремния). Описаны также изменения силы действия других окислов в зависимости от строения их кристаллов.

3. Близки были тождественный химический состав таких соединений, а также данные о растворимости, не позволили пока удовлетворительно объяснить отмеченные факты. Описываемое явление заслуживает дальнейшего исследования.

НОВЫЕ АНАЛГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА ФЕНАНТРЕНОВОГО РЯДА

Б. И. Легостев

1-й Ленинградский Медицинский Институт им. акад. И. П. Павлова
Кафедра фармакологии (зав. профессор В. В. Закусов)

1. В настоящей работе были исследованы 10 новых производных фенантренового ряда, которые можно отнести к четырем группам:

- а) производные морфина содержащие кислотный остаток в фенольном гидроксиде;
- б) четвертичные галоидоалкильные производные морфина;
- в) замещенные в фенольном гидроксиде морфина с одновременным переводом третичного азота в четвертичный;

г) азопроизводные морфина с азогруппой в положении 2.

2. Из производных морфина содержащих кислотный остаток в фенольном гидроксиле были исследованы паранитробензоилморфин и парааминобензоилморфин в виде хлористоводородных солей. Оба эти препарата оказались сильными аналгетиками и первый из них не менее, чем в два раза сильнее морфина. Несколько сильнее морфина (в 1,5 раза) является и парааминобензоилморфин. Вместе с тем паранитробензоилморфин сравнительно слабо угнетает дыхание. В дозе, вдвое превышающей пороговую аналгезирующую, он заметно не изменяет легочную вентиляцию, а в дозе, в 5 раз превышающей пороговую аналгезирующую, кратковременно угнетает дыхание (первые 15—20 минут) на 25—30%, которое быстро восстанавливается немного не достигая исходной величины ($\approx 10\%$). Он в первые 10—15 секунд снижает кровяное давление, но к концу первой минуты оно уже достигает начального уровня.

3. Паранитробензоилморфин сравнительно мало токсичен, его ЛД₅₀ при подкожном введении мышам составляет 280 мг/г. Благодаря диспропорции доз паранитробензоилморфина, при которых отмечается ослабление болевой чувствительности и угнетение дыхания, он может иметь преимущества перед морфином, оказывающим болеутоляющее действие в дозах ослабляющих и легочную вентиляцию. Таким образом в отличие от уже имеющихся замещенных в фенольном гидроксиле морфина (кодеин, дионин, перонин и др.) полученные нами новые препараты оказались высокоактивными аналгетическими средствами.

4. Четвертичные галоидоалкильные производные морфина — иодметилат и иодэтилат морфина почти лишены болеутоляющих свойств. Только иодэтилат морфина несколько понижает болевую чувствительность в дозе в 10 раз превышающей пороговую аналгезирующую дозу морфина. Они также существенно не изменяют дыхания, но значительно снижают кровяное давление в первую минуту после введения. Их токсичность значительно превосходит токсичность морфина. Эти данные совпадают с данными имеющимися в литературе относительно четвертичных азотистых соединений морфина.

5. Из соединений третьей группы были исследованы иодметилат и иодэтилат паранитробензоилморфина. Первое из них оказалось лишенным аналгезирующего действия, второе, напротив, обладает в этом отношении значительной активностью. Иодэтилат паранитробензоилморфина по силе болеутоляющего действия только в два раза слабее морфина. Оба они

снижают кровяное давление в первую минуту введения. Они слабее, чем морфин, угнетают дыхание.

6. Азопроизводные морфина не обладают болеутоляющим действием, за исключением азосульфаниламидного производного. Последний понижает болевую чувствительность в дозе приблизительно в 10 раз большей, чем пороговая анальгезирующая доза морфина. Вместе с тем эти соединения значительно ослабляют легочную вентиляцию. Их токсичность значительно превышает таковую морфина.

7. Таким образом из всех исследованных нами препаратов ближе всего по действию на организм к морфину стоит паранитробензоилморфин. Учитывая его некоторые преимущества перед морфином, можно полагать, что он найдет применение в клинике.

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ХОЛИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ДИФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ.

С. С. Либерман

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, отдел фармакологии (зав. профессор М. Д. Машковский)

Исследовано 30 эфиров, производных дифенилуксусной кислоты, синтезированных во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени С. Орджоникидзе проф. М. В. Рубцовым и мл. научным сотрудником Н. А. Копыловой. Эти соединения относятся к следующим группам:

- а) Диалкиламиноэтиловые эфиры дифенилалкилуксусной кислоты.
- б) Диалкиламиноэтиловые эфиры дифенилоксиукусусной кислоты.
- в) Диалкиламиноэтиловые эфиры дифенилалкоксиукусусной кислоты.
- г) Диалкиламиноэтиловые эфиры дифенилуксусной кислоты с заместителями в фенильных радикалах.
- д) Четвертичные соли диалкиламиноэтиловых эфиров дифенилуксусной и дифенилоксиукусусной кислоты.
- е) Эфиры дифенилуксусной кислоты и гетероциклических спиртов.

ж) Диалкиламиноэтиловые эфиры дифенилтиоуксусной и фенилциклогексилтиоуксусной кислот.

з) Диалкиламиноэтиловые эфиры дифенилтиоуксусной кислоты с заместителями в фенильных радикалах.

Изучение проводилось в следующих направлениях:

1) Влияние на периферические м- и н-холинореактивные системы.

2) Спазмолитическая активность.

3) Влияние на центральные м- и н-холинореактивные системы.

Установлено, что все исследованные соединения по фармакологическим свойствам близки к спазмолитину и тифену и отличаются от этих препаратов, главным образом, по активности.

Замещение в молекуле спазмолитина у углерода, находящегося в альфа-положении по отношению к карбоксильной группе, приводит к следующим изменениям активности:

а) при замене водорода на метильную группу усиливается м-холинолитическая и спазмолитическая активность;

б) при дальнейшем увеличении алкильного радикала влияние на периферические и центральные м-холинореактивные системы и на н-холинореактивные системы парасимпатических ганглиев заметно уменьшается;

в) при введении оксиалкильных радикалов активность по сравнению со спазмолитином существенно не меняется;

г) введение оксигруппы приводит к соединениям с выраженным влиянием на периферические и центральные м-холинореактивные системы. По м-холинолитической активности они превосходят спазмолитин, однако, по спазмолитической активности они уступают спазмолитину. Центральное н-холинолитическое действие у таких соединений практически не выявляется.

При переходе от диалкиламиноэтиловых эфиров дифенилуксусной кислоты и ее производных к соответствующим четвертичным соединениям наблюдается усиление периферического холинолитического действия. Некоторые из этих соединений близки по активности к атропину. Четвертичные производные дифенилуксусной кислоты обладают весьма слабым центральным холинолитическим действием и незначительной спазмолитической активностью.

Изменения в спиртовой части спазмолитина, именно, замена диэтиламиноэтанола на гетероциклические спирты — пиридилкарбинол или хинуклидилкарбинол приводит к соединениям близким к спазмолитину. По влиянию на сосуды и действию на

н-холинореактивные системы центральной нервной системы эти соединения уступают спазмолитину. Их м-холинолитическая активность несколько выше, чем у спазмолитина.

У производных дифенилтиоуксусной кислоты, т. е. соединений группы тифена (диэтиламиноэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты), спазмолитические и периферические м-холинолитические свойства возрастают от диметил- к дипропиламиноэтилового эфиру. Дальнейшее увеличение алкильного радикала у азота приводит к уменьшению фармакологической активности. Диметил и диэтиламиноэтиловые эфиры фенилциклогексилтиоуксусной кислоты активнее соответствующих дифенилтиоуксусных эфиров. У высших гомологов тифена гидрирование одного из фенильных радикалов приводит к уменьшению холинолитической и спазмолитической активности. Замена в молекуле тифена водорода, у альфа углерода, на метильную группу не приводит к получению более активного соединения, в отличие от того, что наблюдается при аналогичном замещении в молекуле спазмолитина.

О ДВУХ ТИПАХ НАРКОТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, СВЯЗАННЫХ С ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ НЕЭЛЕКТРОЛИТОВ

Е. И. Люблина

Ленинградский Институт гигиены труда и профзаболеваний
(Токсикологическая лаборатория)

1. На материале исследования действия нескольких десятков различных неэлектролитов, обладающих весьма различными физико-химическими свойствами, выявлены особенности действия с одной стороны гидрофильных неэлектролитов, с другой — резко гидрофобных.

2. Гидрофильные неэлектролиты обнаруживают пороговое действие на центральную нервную систему животных в гораздо более высоких концентрациях, чем гидрофобные, причем различен и характер этого действия тех и других.

3. Наркоз, вызванный сравнительно гидрофильными неэлектролитами (наркотики I типа) представляет физиологическое состояние животного, существенно отличающееся от наркоза, вызванного наркотиками с резко выраженными гидро-

фобными свойствами (наркотики II типа). Так, например, предварительное введение фенамина, стрихнина, прозерина уменьшает длительность наркоза, полученного при действии наркотиков I типа, и не уменьшает или даже увеличивает длительность наркоза II типа. Охлаждение снижает, а нагревание углубляет наркоз, вызванный наркотиками I типа и наоборот действует при наркозе II типа.

4. При комбинированном действии двух наркотиков аддитивность действия наблюдается только в тех случаях, когда сочетается действие наркотиков одного и того же типа, а при действии наркотиков разного типа эффект уменьшен по сравнению с ожидаемым.

5. Гидрофобные наркотики II типа вызывают после ряда воздействий ими длительное неустойчивое состояние центральной нервной системы животных, чего не вызывают наркотики I типа.

Судорожное действие вызывается тоже только наркотиками II типа. Имеются и многие другие различия действия тех и других наркотиков.

6. Резко гидрофобные наркотики относятся к веществам, вызывающим длительную первую фазу парабיוза, а достаточно гидрофильные наркотики — к вызывающим короткую первую, но длительную вторую фазу парабюза.

РАЗЛИЧИЕ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ И БИОХИМИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ОТДЕЛЬНЫХ БАРБИТУРАТОВ

Э. Э. Мартинсон и Л. Я. Тяхельд

Тартуский Государственный Университет
Кафедра биохимии (зав. каф. профессор Э. Э. Мартинсон)

В физиологическом действии барбитуратов можно различать две фазы. Первая фаза — возбуждение, вслед за ним наступает снотворное действие — торможение. В этом отношении, как известно, отдельные барбитураты отличаются друг от друга. Причиной этого являются различные биохимические изменения, вызываемые ими.

Нами обнаружено в фазе возбуждения увеличение аммиака в мозгу. При переходе в состояние сна вначале аммиак уменьшается за счет связывания его в глутамин. Но система связывания аммиака глутаминовой кислотой оказывается нарушен-

ной при продолжении сна и количество аммиака в мозгу начинает вновь увеличиваться.

Однако, это, характерное для физиологического состояния возбуждения, увеличение аммиака в мозгу (Е. А. Владимиров) не прекращает сна, вызванного барбитуратами.

На основании этих данных мы полагаем, что сон, вызванный барбитуратами, представляет собою состояние торможения, в которое переходит возбуждение, вызванное длительным действием аммиака в мозгу.

Аммиак является в этих условиях эндогенным фактором возбуждения, которое переходит в торможение.

Это представление о биохимической природе медикаментозного сна подтверждается следующими опытами:

Если животному (белым мышам) ввести барбитураты вместе с глютаминовой кислотой, то ослабляется первая фаза их действия — возбуждение.

Введенная глютаминовая кислота, способствуя связыванию в мозгу аммиака в глютамин, предотвращает чрезмерно выраженное возбуждающее действие аммиака.

В другой серии опытов было обнаружено, что при парентальном введении токсической дозы аммиака, вызывающей смерть у контрольных животных в состоянии общего тетануса в течение 10—15 минут, у животных, находящихся в состоянии сна, т. е. во второй фазе действия барбитуратов, возбуждающее действие аммиака или отсутствует совсем или появляется в слабой форме, и животные в значительной числе случаев остаются живыми. Это подтверждает, что аммиак в фазе торможения утрачивает свое возбуждающее действие.

При сравнении действия отдельных барбитуратов в этих опытах, мединал обнаружил более выраженную и длительную фазу возбуждения и соответствующие биохимические сдвиги в мозгу, по сравнению с барбамилом.

ВЛИЯНИЕ ПОДМЕТИЛИРОВАНИЯ НА ЦЕНТРАЛЬНОЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ХОЛИНОМИМЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ТРЕТИЧНЫЙ АЗОТ, И ИЗЫСКАНИЕ РЕФЛЕКТОРНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ДЫХАНИЯ

*М. Я. Михельсон, А. Л. Мнджоян, Н. В. Хромов-Борисов,
Р. С. Рыболовлев, Э. В. Зеймал, А. М. Горелик
и И. В. Дардымов*

Г Ленинградский Медицинский Институт. Токсикологическая лаборатория (научн. руковод. профессор М. Я. Михельсон) Института Военно-Морского факультета.

Изучение связи между строением и действием холинолитических препаратов показало, что перевод третичного азота в четвертичный путем иодметилирования лишает вещества их центрального действия или резко ослабляет это действие, в то время, как действие на периферические холинорецепторы усиливается (Хромов-Борисов, Михельсон и др., 1953).

В настоящей работе была изучена приложимость этой закономерности к холиномиметическим веществам.

1. Никотин, ареколин и метиланабазин, содержащие третичный азот, а также цитизин, содержащий вторичный азот, обладают выраженным судорожным действием на кроликов, морских свинок и мышей. Иодметилаты никотина, ареколина, метиланабазина и метилцитизина, содержащие четвертичный азот, полностью лишены центрального судорожного действия.

2. Периферическое действие холиномиметических веществ изменяется при их иодметилировании не однотипно. У никотина, метиланабазина и цитизина при переводе азота в четвертичный прессорный эффект и способность стимулировать дыхание ослабевает в 2—3 раза. У ареколина при иодметилировании мускариноподобное действие (миотическое, депрессорное и способность вызывать сокращение изолированной кишки) ослабевает, а никотиноподобные эффекты (способность вызывать прессорный эффект на атропинизированной кошке, сокращение прямой мышцы живота лягушки) напротив, резко усиливается.

3. Лобелин и цититон, при их введении в дозах, допустимых по фармакопее, высоко эффективны как стимуляторы дыхания при внутривенном введении и совершенно неэффективны при подкожном и внутримышечном введении. Превышение доз

у человека невозможно из-за сильных центральных побочных эффектов (тошнота, рвота и др.). У животных можно получить стимулирующий эффект от лобелина и цитизина при подкожном введении, только если вводить их в дозах, в 10 и более раз превышающих эффективные внутривенные дозы. Для этого, чтобы рефлекторный стимулятор дыхания можно было бы вводить подкожно, повышая при этом его дозу в десятки раз и не опасаясь побочных эффектов, нужно получить препарат, который, обладая сильным возбуждающим действием на хеморецепторы синокаротидных зон, был бы полностью лишен центрального действия.

4. Требованиям к рефлекторному стимулятору дыхания, эффективному при подкожном введении, вполне отвечает дихолиновый эфир пробковой кислоты (коркониин), синтезированный в лаборатории А. Л. Мнджояна. Он совершенно лишен непосредственного центрального действия, что, вероятно, связано с тем, что он содержит четвертичные атомы азота.

Отсутствие прямого центрального действия дает корконию то преимущество перед лобелином и цитизином, что его можно вводить подкожно без всяких токсических центральных эффектов в дозе, в десятки раз превышающей эффективную внутривенную дозу. Терапевтическая широта действия коркониия при внутривенном введении 1000 : 1, при подкожном введении 40:1.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О РОЛИ СОСТАВА И СТРОЕНИЯ АМИНОСПИРТОВ В ВОПРОСЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХОЛИНО- ЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АМИНОЭФИРОВ

А. Л. Мнджоян

Институт тонкой органической химии Академии наук Арм. ССР
(директор профессор А. Л. Мнджоян)

- С целью выяснения связи между химическим строением и холинолитическим действием синтезированы аминоэфиры самых различных структур.

Модифицирование кислотных и аминокислотных компонентов, входящих в строение аминоэфиров разных серий, представило возможность не только пополнить данные Бове, Бове-

Нитти, и др. зарубежных исследователей, о значении величины и строения кислотных компонентов, но и детализировать значение состава и строения аминокислотной части молекулы. Последнему вопросу, по нашему мнению, до сих пор, не было уделено должного внимания, чем повидимому и следует объяснить одностороннее развитие синтеза холинолитических соединений.

В результате анализа накопившегося у нас в институте экспериментального материала можно прийти к следующим выводам.

1. Двухзамещенные уксусные кислоты не являются единственными специфическими кислотами для создания аминоэфиров холинолитического действия.

2. Удачное сочетание отдельных химических групп и элементов в кислотном фрагменте молекулы может привести к новым структурам обеспечивающим холинолитические свойства аминоэфиров.

3. Применение β -диметил и β -диэтиламиноэтанола также не является обязательным в синтезах веществ обладающих холинолитическими свойствами.

4. Помимо величины и строения алкиламиногрупп, в вопросе создания холинолитических веществ решающее значение приобретает состав и строение алканольных остатков лежащих между эфир образующим кислородом и азотом аминокислоты.

5. В зависимости от состава и строения кислотного и аминокислотного компонентов аминоэфиров меняется как направление действия на холинореактивные системы (мускариновые и никотиновые рецепторы), так и на отдельные системы того или иного органа живого организма.

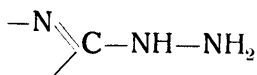
6. Сила и избирательность действия каждого холинолитического препарата является функцией свойств вытекающей из состава и строения всей молекулы в целом.

СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ГИДРАЗИНО-БЕНАЗОЛОВ.

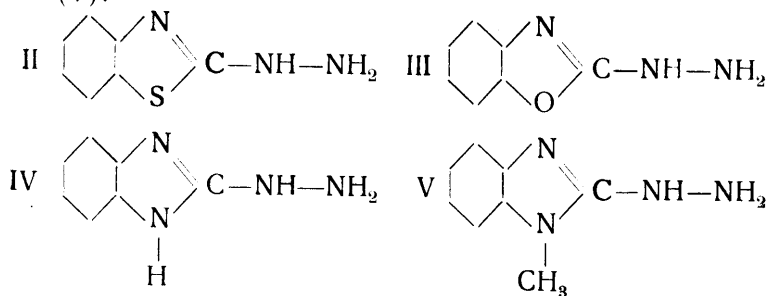
И. В. Панов и Н. П. Беднягина

Свердловский Медицинский институт, кафедра фармакологии (зав. профессор А. К. Сангайло) и Уральский Политехнический институт имени Кирова, кафедра органической химии (зав. профессор И. Я. Постовский)

Была синтезирована и изучена группа 2-гидразино-бензазолов, в молекуле которых имеется группировка



общая с апресолином. А именно: были исследованы 2-гидразино-бензотиазол (II), 2-гидразино-бензоксазол (III), 2-гидразино-бензимидазол (IV) и 1-метил-2-гидразино-бензимидазол (V).



Эти соединения были синтезированы из соответствующих 2-хлор-бензазолов нагреванием их с гидразин-гидратом. Все вещества изучались в виде водорастворимых хлоргидратов.

Изучение биологического действия препаратов проводилось на изолированном сердце лягушки, на сосудах изолированных задних конечностей лягушки и в остром эксперименте на собаках (опыты с кровяным давлением). Перед опытом собакам подкожно вводился морфин в дозе 0,01 на кг веса животного. Исследуемые препараты вводились в бедренную вену.

Опыты показали, что хлоргидрат 2-гидразино-бензотиазола (II) в острых опытах на собаке, а также на сосудах изолированных задних конечностей лягушки заметного влияния на кровяное давление собаки и тонус сосудов лягушки не оказывает. Хлоргидрат 2-гидразино-бензоксазола (III) также заметного влияния на кровяное давление не оказывает.

Напротив, хлоргидрат 2-гидразино-бензимидазола (IV) при внутривенном его применении в остром опыте на собаке, начиная с дозы 0,5 мг на кг веса животного вызывает повышение кровяного давления. При увеличении дозы препарата наступает более резкое гипертензивное действие последнего.

В опытах на сосудах изолированных задних конечностей лягушки препарат 2-гидразино-бензимидазола (IV) оказывает ясно выраженное сосудосуживающее действие.

В опытах на изолированном сердце лягушки препарат IV в разведении 1 : 10000 вызывает замедление ритма сердца при увеличении амплитуды сокращений и в разведении 1 : 1000 вызывает остановку сердца через 15 секунд с последующим восстановлением сердечных сокращений при отмывании через 80 секунд.

Хлоргидрат 1-метил-2-гидразино-бензимидазола (V), исследованный на тех же объектах, заметного влияния на сердечно-сосудистую систему не оказывал.

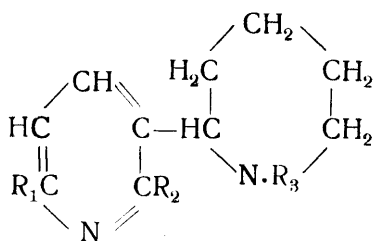
Таким образом, полученные экспериментальные данные показывают интересную зависимость биологической активности структурно-сходных между собой 2-гидразино-бензазолов от их химического строения. Все эти соединения отличаются друг от друга только гетероатомом и действие их стоит в зависимости от характера гетероатома. Если гетероатомом является сера (II) или кислород (III), то соединения не оказывают влияния на кровяное давление. Группа NH в гетероцикле (IV) резко меняет биологическое действие — появляется сосудо-суживающий — гипертензивный эффект (в отличие от гипотензивного действия апресолина). Введение метильной группы вместо водорода в имидазольное кольцо (V) снимает гипертензивное действие.

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ АНАБАЗИНА

М. Н. Полуэктов.

Благовещенский Гос. Медицинский институт
Кафедра фармакологии (зав. доцент М. Н. Полуэктов)

1. Изучалась связь между структурой и действием производных анабазина. Положение замещающих радикалов условно обозначено: R₁ R₂ R₃



I - й вид замещения: в пиридиновом кольце в α' и α положениях.

1. R_1NH_2 — α' — амино-анабазин.
2. R_2NH_2 — α — амино-анабазин.

II - й вид замещения: в пиперидиновом кольце в N-положении.

1. R_3CH_3 — N — метил-анабазин.
2. R_3NH_2 — N — амино-анабазин.
3. $R_3CO \cdot C_6H_5$ — N — бензоил-анабазин.
4. $R_3CO \cdot CH_3$ — N — ацетил-анабазин.

III - й вид замещения: одновременно в обоих кольцах с открытой амидной группой.

1. $R_1NH_2R_3CH_3$ — α' — амино — N — метил-анабазин.
2. $R_2NH_2R_3CH_3$ — α — амино — N — метил-анабазин.
3. $R_1NH_2R_3C_2H_5$ — α' — амино — N — этил-анабазин.

IV - и вид замещения: одновременно в обоих кольцах с закрытой амидной группой.

1. $R_1NH \cdot CO \cdot CH_3R_3CH_3$ — ацетил — α' — амино — N — метиланабазин.
2. $R_2NH \cdot CO \cdot CH_3R_3CH_3$ — ацетил — α' — амино — N — метиланабазин.
3. $R_1NH \cdot CO \cdot C_6H_5R_3CH_3$ — бензоил — α' — амино — N — метиланабазин.
4. $R_1NH \cdot CO \cdot C_3H_7R_3CH_3$ — пропионил — α' — амино — N — метиланабазин.
5. $R_1NH \cdot CO \cdot CH_3R_3CO \cdot CH_3$ — ацетил — α' — амино — N — ацетилабазин. (Диацетил — α' — амино-анабазин).

2. Тесты исследования: верхний шейный симпатический ганглий, надпочечник, дыхание и кровяное давление кошек; общее действие и токсичность на белых мышцах.

3. Все производные анабазина по сравнению с ним менее активны. На всех тестах имеется больше падения активности у соединений третьего и особенно четвертого видов замещения,

чем у аналогичных соединений первого и второго видов замещения. Таким образом, утяжеление молекулы путём двойного, тройного замещения приводит последовательно к уменьшению активности производных анабазина с аналогичным положением радикала.

4. α' -соединения менее активны аналогичных α -соединений на всех тестах. Сравнительная активность аналогичных α и N-соединений на одних тестах несколько больше, на других — меньше у первого вещества, чем у второго.

5. Возбуждающее действие на верхний шейный симпатический ганглий имеется только у трех веществ (α' -амино-анабазин, N-амино-анабазин, N-метил-анабазин), что связано с наличием амидной группы в α' или N-положении и метилового радикала в N-положении при условии, если в структуру соединения не включаются дополнительно другие радикалы, утяжеляющие молекулу.

6. Парализующее действие на верхний шейный симпатический ганглий ослаблено у отдельных производных анабазина в 10—160 раз. Наименее активными являются ацетильные производные. В условиях резорбтивного действия (введение в вену) диацетил- α' -амино-анабазин ничем себя не проявляет в отношении верхнего шейного симпатического ганглия.

7. Анабазин усиливает депрессорную реакцию на кровяное давление при раздражении периферического отрезка блуждающего нерва, а некоторые производные анабазина, наоборот, ослабляют её. Наиболее активным в этом отношении является диацетил- α' -амино-анабазин.

8. Падение стимулирующего действия производных анабазина на мозговой слой надпочечника варьирует от 2-х до 1000 раз. Ацетильные производные почти не оказывают влияния на надпочечник.

9. Вещества с наиболее сохранившейся способностью стимулировать мозговой слой надпочечника (α' -амино-анабазин и N-метил-анабазин) оказывают прессорное действие на кровяное давление. Для всех остальных веществ, наоборот, более характерно депрессорное влияние на кровяное давление. Длительный депрессорный эффект вызывает диацетил- α' -амино-анабазин. Препарат заметно угнетает рефлекторные прессорные реакции на кровяное давление и проявляет незначительное адренолитическое действие.

10. Стимулирующее влияние на дыхание падает у производных анабазина от 4-х до 500 и более раз.

11. Уменьшение токсичности производных анабазина варьирует от 2,2 до 57,3 раза. Наличие в структуре метилового радикала заметно усиливает судорожные свойства производных анабазина. Противоположными свойствами обладает бензоильный радикал.

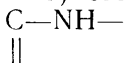
К ВОПРОСУ О СВЯЗИ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ СОЕДИНЕНИЙ

И. Я. Постовский, Н. Н. Верецагина и Э. И. Черткова

Кафедра органической химии Уральского Политехнического Института (зав. профессор И. Я. Постовский) и Свердловский научно-исследовательский Тубинститут.

1. На кафедре органической химии Уральского политехнического института им. С. М. Кирова за последние годы было синтезировано, а в туберкулёзном институте проверено около 400 препаратов из следующих групп соединений:

- а) нафтохиноны
- б) гетероциклические красители
- в) гетероциклические сульфиды и сульфоны
- г) соединения, содержащие остаток тиомочевины — NH—



д) соединения, содержащие $\alpha\beta$ — непредельную группировку

- е) соединения, содержащие трихлорметильную группу —



ж) гидразиды алифатических, ароматических и гетероциклических кислот и соответствующие гидразоны.

Испытания *in vitro* полученных препаратов показало, что соединения групп а, б, в, г, д, (кроме ж), за редким исключением, не обладают высокой туберкулостатической активностью. Это, однако, не дает оснований отказаться от дальнейших поисков активных препаратов среди соединений указанных групп, в особенности среди соединений групп в, г, д.

2. В связи с открытием в 1952 г. высокоактивного противотуберкулезного препарата — гидразида изоникотиновой кислоты (М. Н. Шукина, Фокс), казалось интересным изучить противотуберкулезное действие гидразидов алифатических, ароматических и гетероциклических кислот.

Для этой цели в настоящей работе было синтезировано и испытано свыше 70 гидразидов алифатических, ароматических и гетероциклических кислот и их производные, в том числе производные гидразида изоникотиновой кислоты.

В большинстве синтезированных соединений имеется группировка $=\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{C}$ $\begin{matrix} \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, которая по данным М. Н. Шукиной,

а также Домага характерна для многих веществ, обладающих туберкулостатическим действием. Многие из синтезированных соединений образуют комплексы с медью, что также по данным Быу-Хой, Карл и др. важно для проявления туберкулостатических свойств.

Испытание противотуберкулезной активности полученных соединений *in vitro* показало, что только гидразиды изоникотиновой и 2-метилизоникотиновой кислот и их продукты реакции с альдегидами и кетонами (гидразоны) обладают высокой активностью.

Большинство же синтезированных соединений, как включающие в состав молекулы группировку $=\text{C}-\text{N}-\text{NC}$ $\begin{matrix} \diagup \\ \text{H} \end{matrix}$, так и образующие комплексы с медью, не показывают значительной активности.

Из работ следует, что наличие определенной группировки $=\text{C}-\text{N}-\text{N}=\text{C}$ $\begin{matrix} \diagup \\ | \end{matrix}$ в соединении, а также его способность обра-

зовывать Си-комплекс, не являются главными признаками активного вещества. Это надо учитывать при дальнейшей работе по синтезу новых соединений, предназначенных для испытания на их противотуберкулезное действие.

3. Высокая активность гидразида изоникотиновой кислоты находится в связи не только с наличием гидразидной группы и γ -пиридильного остатка, а со специфическим строением молекулы в целом (положение групп в пространстве, электронное строение и т. п.).

Синтез новых производных гидразида изоникотиновой кислоты, очевидно, может идти в направлении получения гидразонов более активных и менее токсичных, чем уже известные, при этом следует иметь в виду, что большинство доступных карбонильных соединений (альдегиды, кетоны) уже использованы для образования гидразонов изониазида.

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКИХ АМИНОВ.

Г. С. Розовская.

Харковский Медицинский Стоматологический Институт.

Симпатомиметическое действие фенилизопропиламинов объясняется обычно способностью их блокировать аминоксидазы и тем самым выключать один из путей инактивации адреналина, т. е. стабилизировать адреналин (симпатин). Проведенное нами изучение особенностей фармакодинамики прометина (веритола) и эфедрина (структурно близких соединений) в условиях пролонгирования их действия показало, что не все стороны действия этих соединений могут быть объяснены указанным выше механизмом; не во всех структурах одинаково интенсивно проявляется это стабилизирующее адреналин действие.

Как известно, прометин (веритол) оказывает выраженное прессорное действие, по продолжительности значительно превосходящее прессорное действие адреналина. При некоторых формах экспериментальной острой сердечно-сосудистой недостаточности реакции на введение прометина и адреналина развиваются не параллельно даже при условии введения этих веществ в форме, в которой их действие пролонгировано.

Так, при остром нитритном коллапсе введение адреналина обычного и в форме препарата пролонгированного действия неэффективно: введение при таком коллапсе прометина в пролонгированной форме выводит животных из состояния тяжелого коллапса и последние выживают, несмотря на имевшую место значительную метгемоглобинемию.

При пептоновом шоке прометин в большем количестве случаев и более эффективно выводит животных из состояния тяжелого шока, чем адреналин; при этом наблюдается более полное восстановление кровяного давления.

Введение прометина на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной медленной инфузией хлорал-гидрата, не выводит животных из состояния недостаточности, тогда как введение адреналина в этих условиях выводит животных из состояния недостаточности; в большей части опытов наблюдается и последующая прессорная реакция.

Не отмечено бронхолитическое действие прометина. Предварительное введение прометина не предотвращает смерти морских свинок от спазма бронхиальной мускулатуры (при экспериментальной бронхиальной астме у sensibilizированных морских свинок).

Стабилизирующее адреналин действие эфедрина более четко проявляется при комбинированном проявлении обоих веществ, особенно если они применяются в условиях пролонгирования их действия.

Добавление малых доз эфедрина к адреналину усиливает и удлиняет прессорную реакцию. При введении же этих веществ в сравнительно больших дозах (в отличие от действия одного адреналина) может развиваться фаза гипотензии без предварительной прессорной реакции.

Наиболее эффективно комбинированное применение адреналина с эфедрином в условиях острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, вызываемой инфузией хлорал-гидрата. При этом наблюдается не только выведение животных из состояния дыхательной, а затем и сердечно-сосудистой недостаточности, но и последующая прессорная реакция.

Добавление малых доз эфедрина не только усиливает действие адреналина на сердце, но и несколько изменяет характер реакции (данные электрокардиографии в хронических опытах на собаках).

При комбинированном введении адреналина с эфедрином особенно интенсивно повышается спазмолитическое действие адреналина. Продолжительность спазмолитического действия повышается в 6—8 раз при значительном уменьшении количества вводимого адреналина.

Добавление малых доз эфедрина к адреналину как в обычных препаратах, так и в условиях пролонгирования их действия не оказывает выраженного влияния на реакцию со стороны сахара крови.

Полученные данные, касающиеся особенностей действия прометина и эфедрина, не укладываются полностью в рамки принятого представления и позволяют допустить возможность и других путей влияния этих веществ.

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И ДЕЙСТВИЕМ АМИНОАЛКИЛЭСТЕРОВ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ЖИРНОГО РЯДА.

Р. С. Рыболовлев

І Ленинградский Медицинский институт им. И. П. Павлова.
Токсикологическая лаборатория (научный руководитель профессор
М. Я. Михельсон) института и Военно-Морского факультета

1. Исследовались дихолиновые эстеры дикарбонových кислот — «диацетилхолины» и несколько серий родственных им соединений, синтезированных под руководством профессора А. Л. Мнджояна (Ереван).

Из всех исследованных соединений, наибольшей фармакологической активностью обладают «диацетилхолины» — дихолиновые эстеры дикарбонových кислот.

2. Диацетилхолины проявляют избирательное действие на периферические никотиночувствительные холинореактивные системы и совершенно лишены действия на мускариночувствительные холинореактивные системы.

Действие диацетилхолинов на Н-холинореактивные системы вегетативных ганглиев, надпочечников и сосудистых рефлексогенных зон выражается в их возбуждении, а на поперечнополосатых мышцах теплокровных проявляется, в основном, вторая фаза действия, внешне напоминающая курареподобный паралич.

Диацетилхолины не проявляют прямого действия на центральную нервную систему.

3. Возбуждающее действие (стимуляция дыхания, прессорный эффект) в ряду диацетилхолинов, возрастает от низших гомологов к высшим и достигает максимума у дихолинового эстера пробковой кислоты.

Курареподобное действие наиболее сильно выражено у дихолинового эстера янтарной кислоты и ослабевает как при переходе к высшим, так и к низшим гомологам.

4. При замещении метиловых радикалов при четвертичных атомах азота в молекуле диацетилхолинов на этиловые радикалы, никотиномиметическая активность препаратов падает более резко, чем курареподобное действие.

5. Монохолиновые производные дикарбонových кислот обладают несравненно более низкой курареподобной активностью

независимо от того, с каким алифатическим радикалом образована вторая эстерная связь.

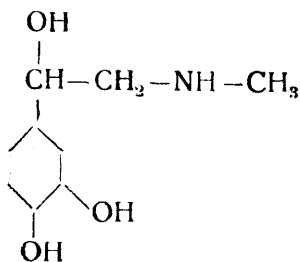
Монохолиновые эстеры высших гомологов дикарбоновых кислот обладают сильным прессорным действием и стимулирующим действием на дыхание. По силе и длительности стимулирующего эффекта на дыхании и прессорному действию монохолиновые эстеры высших гомологов дикарбоновых кислот все одинаковы и их активность равна активности дихолинового эстера себациновой кислоты.

6. Аналоги диацетилхолина с третичными атомами азота в молекуле (бисдиметиламиноэтаноловые эстеры дикарбоновых кислот) оказались в сотни раз более слабыми, чем диацетилхолина по всем видам фармакологического действия, а курареподобного действия совсем не проявляли.

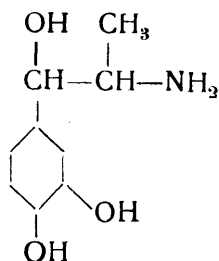
НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ К ВОПРОСУ О ПРОТИВО- ВОСПАТИТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ СИМПАТОМИМЕТИ- ЧЕСКИХ АМИНОВ И О ИХ КОНФИГУРАЦИИ.

Л. С. Саямон (Таллин)

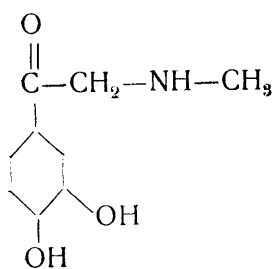
1. В опытах на кроликах исследовано влияние 3—4-дигидрокси — α -фенил — β -метиламиноэтанола (1), 3—4-дигидрокси — α -фенил — β -аминопропанола (2), 3,4- — дигидрокси — α -фенил — β -метиламино — α -кетозтана (3), 3-гидрокси — α -фенил — β -метиламиноэтанола (4), 4-гидрокси — α -фенил — β -метиламиноэтанола (5) и α -фенил — β -метиламинопропанола (6) на течение острого асептического воспаления.



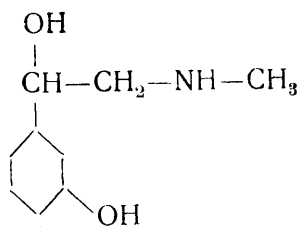
1.



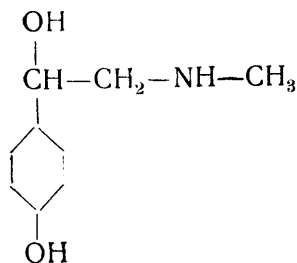
2.



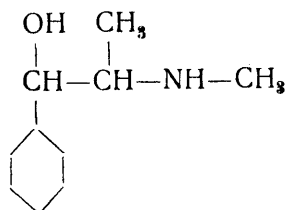
3.



4.



5.



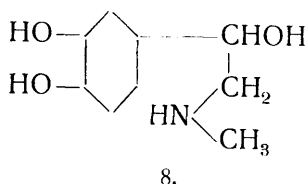
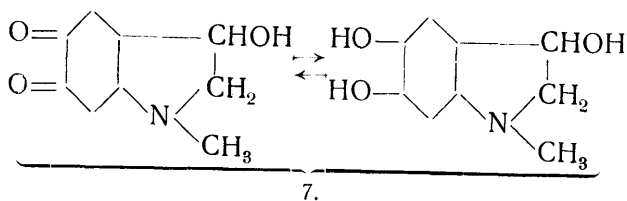
6.

II. Резкое противовоспалительное действие оказывали 3,4-дигидроксифенилметиламиноэтанол, т. е. адреналин (1), 3,4-дигидроксифениламинопропанол (корбазил) (2) и 3-гидроксифениламинометиламиноэтанол (мезатон) (4). Слабее действовал 4-гидроксиметиламиноэтанол (вазотон) (5), еще слабее 3,4-дигидроксифенилметиламинокетозтан (адреналон) (3). Наименее выраженное противовоспалительное действие, проявившееся лишь при введении высоких концентраций, оказывал фенилметиламинопропанол, т. е. эфедрин (6).

III. Результаты опытов показывают значение гидроксильных групп для противовоспалительной активности симпатомиметических аминов. Замена гидроксигруппы — на кетогруппу у адреналона (3) приводит к ослаблению антифлогистического действия по сравнению с адреналином (1) более, чем в 100 раз. Эфедрин (6) не имеет гидроксильных групп в бензольном кольце и в тысячу раз слабее адреналина влияет на воспаление. Значение положения оксигрупп в бензольном ядре вытекает из того, что мезатон (4) оказывает в 10 раз более сильное противовоспалительное влияние, чем вазотон (5).

IV. Сопоставление противовоспалительной и прессорной активности (последнее по литературным данным) исследованных симпатомиметических аминов показывает наличие некоторой корреляции и отсутствия параллелизма между этими двумя видами их действия.

V. Сравнительно легкая способность адреналина превращаться в адренохром (7), который имеет индольную структуру (и обладает противовоспалительной активностью); аналогичное превращение тирозина в галлахром; изогнутая конфигурация этиламиноновой цепочки у одного из аналогов левомецитина и др. данные позволяют предполагать, что веществам адреналинового ряда свойственна конфигурация (8), сходная с индольным гетероциклом.



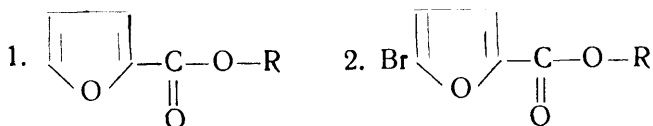
Обращает на себя также внимание, что в молекуле многих адренолитических веществ содержится индольное кольцо. Эти данные позволяют приписать индольному ядру определенную роль в действии адренопозитивных и адренонегативных веществ.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О СВЯЗИ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Р. Р. Сафразбекия

Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР
(директор профессор А. Л. Мнджоян)

Для установления связи между химическим строением и биологическим действием в числе других соединений в ИТОХ были синтезированы и изучены ранее аминоэфиры фуран (1) и бромфуранкарбонновых (2) кислот.

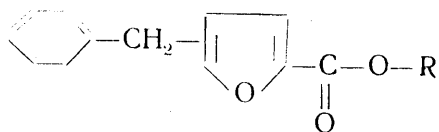


В результате исследований было установлено, что эти соединения обладают антихолинэстеразным и холинолитическим действием, заметно понижают кровяное давление у кошек, способны изменять рефлекторную деятельность спинного мозга, обладают способностью вызывать проводниковую анестезию. Детальное изучение одного представителя этого ряда, названного фуразолом, показало, что среди аминоэфиров фуранкарбонновой кислоты могут быть выявлены препараты, обладающие лечебным действием в опытах на животных с экспериментальным поврежденным периферической нервной системы.

Таким образом изучение аминоэфиров фуран- и бромфуранкарбонновых кислот показало, что соединения этого типа могут представлять значительный теоретический и практический интерес, как физиологически активные вещества.

Как известно из литературы, многие природные и синтетические препараты, содержащие бензильные остатки, обладают высокой биологической активностью, как, например, папаверин, дибазол, дибенамин. В связи с этим представлялось интересным изучить аминоэфиры фуранового ряда, содержащие в своей структуре бензильную группу и сравнить их фармакологические свойства со свойствами изученных ранее аналогичных эфиров фуранкарбонновой кислоты. С этой целью были изучены

соли 12 различных аминоэфиров бензилфуранкарбоновой кислоты со следующим общим строением



где R равняется различным аминспиртовым остаткам.

В результате исследований были получены следующие данные.

1. Все соединения уменьшают высоту сокращения прямой мышцы живота лягушки, вызываемую ацетилхолином и угнетают активность ложной холинэстеразы крови человека.

Как по холинолитическому, так и по антихолиноэстеразному действию аминоэфиры бензилфуранкарбоновой кислоты эффективнее аминоэфиров фуран- и бромфуранкарбоновых кислот. Наибольшим никотинолитическим действием обладают соединения содержащие в спиртовой части α , β -диметил — γ -диалкиламинопропанолювый радикал.

2. В опытах на наркотизированных кошках эфиры бензилфуранкарбоновой кислоты не влияют на гипотензивное действие ацетилхолина, но угнетают эффекты дихолинового эфира пробковой кислоты (D_6) как на дыхании, так и на кровяном давлении. Наибольшее ганглионблокирующее действие выявлено у α -метил, γ -диалкиламинопропанолювых эфиров и α -, β -диметил, γ -диалкиламинопропанолювых эфиров.

3. В опытах на кошках некоторые соединения с выраженным ганглионблокирующим действием оказывают также и курареподобное действие.

4. В опытах на наркотизированных кошках аминоэфиры бензилфуранкарбоновой кислоты вызывают значительное понижение кровяного давления, превосходящее и по глубине и по длительности гипотензивное действие фуран и бромфуранкарбоновых кислот. Наибольшим гипотензивным действием обладают α -, β -диметил — γ -диалкиламинопропанолювые эфиры бензилфуранкарбоновой кислоты.

5. Наиболее характерным для аминоэфиров бензилфуранкарбоновой кислоты является их способность понижать кровяное давление и угнетать действие D_6 , способного возбуждать вегетативные ганглии и мозговое вещество надпочечников. Можно надеяться, что дальнейшее детальное изучение отобранных активных препаратов этого ряда позволит выявить соединения пригодные для лечения гипертонии.

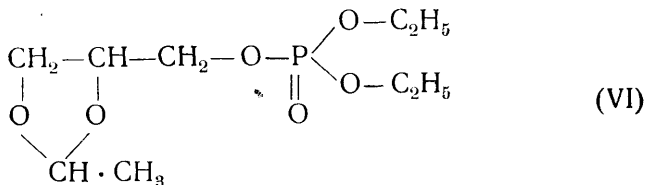
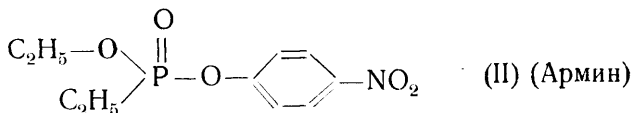
СОПОСТАВЛЕНИЕ СТРОЕНИЯ РЯДА НОВЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ С ИХ СПОСОБНОСТЬЮ ТОРМОЗИТЬ ИСТИННУЮ ХОЛИНЭСТЕРАЗУ И ВЫЗЫВАТЬ СПАЗМ БРОНХОВ

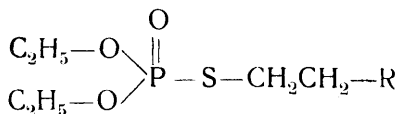
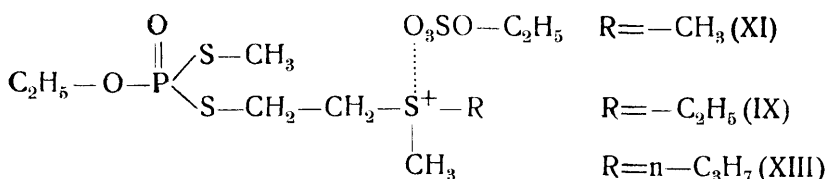
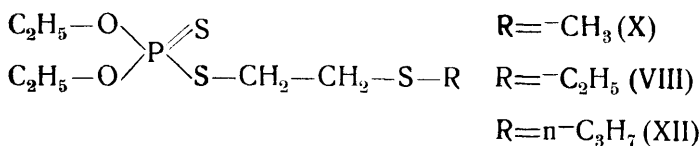
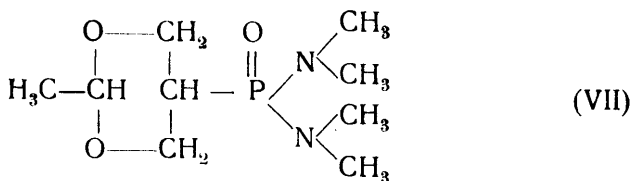
И. В. Семенов и Н. К. Фруентов.

I Ленинградский Медицинский Институт имени И. П. Павлова.
Токсикологическая лаборатория Института и Военно-Морского Факультета.
(научный руководитель профессор М. Я. Михельсон)

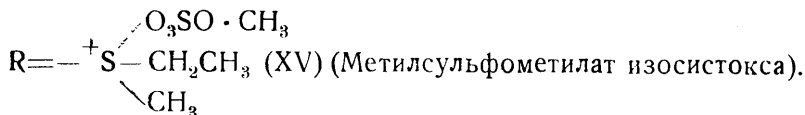
1. Изучалось 15 новых фосфорорганических соединений, синтезированных в лабораториях А. Е. и Б. А. Арбузовых и М. И. Кабачника: диэтил паранитрофенил тиофосфат, или тиофос (I); этилово-паранитрофениловый эстер этилфосфиновой кислоты (II); тетраэтил монодио пирофосфат, или пирофос (III); тетраэтилдитиопирофосфат (IV); октаметилтетрамидопирофосфат, или ОМПА (V); этилаль β , γ -диоксипропилдиэтилфосфата (VI); этилаль тетраметил-диамида- α , γ -диоксипропил-фосфиновой кислоты (VII); 0,0-диэтил- β -этил меркаптоэтилдитиофосфат (VIII); этилсульфометилат 0-этил-S-метил- β -этил-меркаптоэтилдитиофосфата (IX); 0,0-диэтил- β -п-метилмеркаптоэтилдитиофосфат (X); этилсульфометилат 0-этил-S-метил- β -метилмеркаптоэтилдитиофосфата (XI); 0,0-диэтил- β -п-пропил-меркаптоэтилдитиофосфат (XII); этилсульфометилат 0-этил-S-метил- β -пропил-меркаптоэтилдитиофосфата (XIII); 0,0-диэтил-S- β -этилмеркаптоэтил тиофосфат, или изосистокс (XIV); метилсульфометилат 0,0-диэтил-S- β -этил-меркаптоэтил тиофосфата, или метилсульфометилат изосистокса (XV), ди (β -этилмеркапто-этиловый) эстер метилфосфиновой кислоты (XVI), а также прозерин.

Приводим структурные формулы некоторых новых исследованных фосфорорганических соединений.





$\text{R} = \text{---S---CH}_2\text{CH}_3$ (XIV) (Изосистокс)



2. При внутривенном введении децеребрированным кошкам при искусственном дыхании под дитилином изучавшиеся препараты вызывают спазм бронхов (метод Концетт-Рэсслера-Турпаева) в следующих дозах (в миллиграммах на 1 кг веса): I — 2,0; II — 0,35; III — 0,2; IV — 2,0; V — 30,0; VI — 8,0; VII — 100,0; VIII — 45,0. IX — 3,0; X — 75,0; XI — 75,0; XII — 95,0; XIII — 2,0; XIV — 2,5; XV — 0,1; XVI — неэффективен; прозерин — 0,1.

Полученные данные позволяют выявить некоторые закономерности. В частности, отчетливо выявляется резкое (в десятки раз) усиление бронхоспастического действия при переходе от соединений, содержащих двухвалентную серу (VIII, X, XII, XIV) к близким по строению сульфониевым солям, в котс-

рых сера трехвалентна и несет положительный заряд (IX, XI, XIII, XV).

3. Сопоставление способности вызывать спазм бронхов со способностью тормозить, истинную холинэстеразу крови коровы (метод Платнера в модификации М. Я. Михельсона) показало, что в ряде случаев отмечается очень тесный параллелизм обоих видов действия. Например, метилсульфометилат изосистокса (XV) превосходит изосистокс (XIV) в 20—25 раз и по способности тормозить холинэстеразу, и по бронхоспастическому действию. При сопоставлении препаратов, сильно различающихся по химическому строению, этот параллелизм менее выражен.

ПРОФИЛАКТИКА ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ И ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЗАЩИТНЫХ ВЕЩЕСТВ

Л. Ф. Семенов

Центральный Научно-Исследовательский Рентгено-Радиологический
Институт МЗСССР

Изыскание средств защиты организма от массивных доз ионизирующих излучений помимо достижения практических целей способно дать материалы по механизму защитного эффекта и по анализу физиологических процессов начального этапа (этапа восприятия) лучевого воздействия.

В сообщении приводятся результаты испытаний некоторых групп химических соединений при экспериментальной лучевой болезни, которые проводились в 1950—1955 гг. в ЦНИРРИ г. Ленинграда совместно с Е. А. Прокудиной, Г. И. Смородиной и Л. П. Никулиной. Опыты проводились на мышах и крысах (60 животных). Эффективные вещества испытывались дополнительно на более крупных животных: морских свинках, кошках, собаках. Лучевая болезнь вызывалась однократным общим облучением рентгеновыми лучами в дозе 600—700 р. (LD — 100%) при условиях: 180 кв, 20 мА, с фильтрами 0,5 мм меди и 1,0 алюминия, с расстояния 30—100 см. Испытуемые вещества вводились подкожно в водных растворах однократно за 10—15 минут до облучения. Прослеживалось течение лучевой болезни, смертность, сроки ги-

бели, степень выраженности основных системных поражений (кроветворной, пищеварительной, сосудистой систем).

Установлено наличие защитного эффекта при применении веществ из группы меркаптоаминосоединений (цистеинамин, цистинамин), группы аминосоединений (этиламин, фенилэтиламин), группы нейротропных, преимущественно периферического действия (гистамин, адреналин, ацетилхолин).

Защитное действие этих веществ может быть усилено их комбинированием; особенно эффективным является сочетание адреналина с ацетилхолином, значительно ослабляющее лучевую болезнь и дающее 33% выживания при 100% гибели в контроле. В этом сочетании адреналин может быть замещен эфедрином, тирамином, метокситирамином, фенамином, фенилэтиламином, а ацетилхолин соответственно карбохолином или холином с сохранением защитного эффекта сочетания; возможно также успешное замещение адреналина или ацетилхолина в данном сочетании серосодержащим агентом — цистеинамином. Т. О. защитный эффект в этих комбинациях достигается сочетанием фенилэтиламиновых, этиламмониевых и меркаптоэтиламиновых соединений.

Механизм защитного действия веществ различных групп при лучевой болезни, повидимому, является близким: а) эффективные меркаптосоединения, аминосоединения и нейротропные агенты имеют сходные химические структуры — этиламинная или этиламмониевая основа. б) Перечисленные вещества обнаруживают сходство с радиомиметическими ядами (хлорэтиламины) и, с другой стороны, обладают защитным действием при отравлении азотистыми ипритами. в) Данные вещества обладают сходным фармакологическим действием на организм — преимущественное возбуждение периферических рецепторных отделов, мобилизация гипофизарно-адреналовой системы. г) Они могут взаимно замещаться в защитных сочетаниях (напр. адреналин \rightleftharpoons цистеинамин \rightleftharpoons ацетилхолин).

Материалы опытов и фактические данные других исследователей (З. Бак и Г. Патт, Г. Лангердорф) по связи химической структуры и защитного эффекта заставляют сомневаться в гипотезе простого химического взаимодействия профилактических агентов с образующимися при облучении ионами и радикалами и приводят к предположению о влиянии этих агентов через обменные процессы организма. Проблема профилактики лучевой болезни в связи с этим перестает быть физико-химической задачей и становится в ряд с другими фармакологическими проблемами; основными путями её решения должно

являться изучение того состояния организма, которое создается защитными соединениями и, обратное, подбор фармакологических средств, способных создать сходное физиологическое состояние организма.

О ВЛИЯНИИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИНА НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Е. Н. Сердюк, Ю. А. Петровский и Л. М. Сичкориз

Львовский медицинский институт. Кафедра фармакологии
(зав. каф. профессор Ю. А. Петровский).

1. Кафедрой фармхимии ЛМИ, руководимой проф. Н. М. Туркевичем, синтезирован новый препарат, представляющий собой бензилиден-бис — п-ацетиламинобензилиден-гидразон тиазолидиндиона (Th_3). Схожесть данного вещества по строению с некоторыми препаратами, применяемыми при лечении анемии, побудила нас заняться изучением антианемических свойств данного препарата, названного условно Th_3 . Для исследований мы применяли 1% раствор препарата в этиленполигликоле, установив предварительно, что последний в применяемых дозах не оказывает влияния на кроветворение и не обладает токсическим действием.

Исследования проведены на 14 кроликах, у которых после определения нормальной картины крови (количество Hb , эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы) вызывали анемию путём двукратного подкожного введения фенилгидразина в количестве 0,015 г/кг в течение двух дней.

Затем 8 кроликов получали под кожу Th_3 в дозе 0,01 (1 мл 1% раствора), 4 кролика были контрольные, а двум вводился камполон.

2. В выраженной форме анемия развивалась на 5—6 день после введения фенилгидразина. Количество гемоглобина падало очень резко (до 20%), уровень эритроцитов соответственно уменьшался. В этот период начиналось лечение указанными препаратами, продолжавшееся 12—13 дней. Лечение считалось оконченным, когда количество гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов восстанавливалось к исходным величинам.

3. Оказалось, что увеличение количества гемоглобина у кроликов, леченных препаратом Th_3 и камполоном, было резко выражено и шло параллельно, достигая к 12—13 дню величин,

превышающих исходные. У контрольных животных количество гемоглобина повышалось значительно медленнее и к концу опыта не достигало исходных цифр.

Количество эритроцитов у кроликов, леченных препаратом Th_3 и камполоном, увеличивалось также более заметно, чем у контрольных животных. Ретикулоцитарная реакция была наиболее выражена у кроликов леченных камполоном, менее заметна у животных, которым вводился Th_3 , и совсем слабо выражена у контрольных животных.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ НЕКОТОРЫХ ТРЕТИЧНЫХ И ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АМИНОВ И ИХ ГИПОТЕНЗИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

И. Б. Симон

Украинский институт экспериментальной эндокринологии
отделение химии гормонов (зав. И. Б. Симон)

С целью изыскания новых гипотензивных средств, блокирующих действие симпатической иннервации, начиная с 1947 года нами было синтезировано более 100 различных третичных и четвертичных жирных ароматических и гетероциклических аминов и выяснена некоторая связь между химическим строением и их гипотензивным действием.

1. В ряду производных β -галоидалкиламина (типа «дибен-амина», — N, N-дибензил- β -хлорэтиламин), синтезированных В. П. Введенским, замена водорода в одном или обоих бензильных кольцах, этокси, фенокси группой или замена бензильного кольца производными нафтаола, фенацила, N-алкилпиридола, хинолина, пиразолола, а также увеличение мостика между ароматическим кольцом и азотом на несколько атомов углерода, ведет к снижению активности соединения. Введение же остатка никотиновой кислоты как в N, N-бис-никотинил- β -хлорэтиламин хлоргидрате может благоприятствовать его адренотитическому действию.

2. В ряду четвертичных аммониевых оснований жирного ряда, введение этильной, пропильной и изопропильной групп в триэтиламин повышает активность основания. Введение бензильного радикала снижает активность и увеличивает токсич-

ность. Особенно активными оказались производные диэтил-активность возрастает с увеличением молекулярного веса в аминокэтанола, где, благодаря введению алкильного радикала, следующем порядке: метил, этил, пропил, изопропил.

3. В ряду некоторых четвертичных аммониевых оснований гетероциклического ряда активность зависит от характера гетероциклического кольца. Самыми активными оказались N-алкилпроизводные хинолина (N-пропил и N-этил). При замещении водорода в ортоположении метильной группой (хональдин) активность почти исчезает. Мало активными оказались N-алкилпроизводные пиридина, пиколинов, лутидина (2,6), парволина (2,4) и пиролидина, в то время, как N-алкильные производные *α-α'*-дипиридила обладают значительной активностью. N-алкилпроизводные морфолина (N-метил, этил, пропил), где азот третичный, являются эффективными соединениями (М. М. Холоденко). Превращение же третичного азота в четвертичный (N-диметил, N-метилэтил, N-диэтилморфолинов) ведет к ослаблению гипотензивного действия (А. И. Черкес). Превращение производных никотиновой кислоты (эфира, амида) в N-алкилпроизводные (N-метилникотиниламид, N-этилникотиниламид и т. д.) дает кратковременный гипотензивный эффект и почти не действует на вегетативные ганглии (А. И. Черкес).

4. Превращение первичной аминогруппы в фенамине в четвертичную (N-алкилдиметилфенамин) меняет прессорный характер препарата на депрессорный, который возрастает с увеличением молекулярного веса алкила (Н. С. Харченко).

5. В ряду так называемых «метониевых» производных 1,6-гексан-бис (алкилдиметиламмония) метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, аллил, изоамил, гексил и циклогексил, наиболее сильным ганглиоблокирующим действием обладают метил, этил (А. И. Черкес) и изопропил (Е. О. Рябушко) производные. Замена в 1,5-пентан-бис-триалкиламмоний, групп триалкиламмоний гетероциклами, имеющими азот (пиридин, николин, хинолин, N-алкилморфолин и N-алкилпирролидин) сохраняет ганглиолитическое действие соединений, но увеличивает в некоторой степени токсичность препарата. Введение хинолинового кольца придает веществам, кроме ганглиолитического миотропное сосудорасширяющее действие (М. Л. Тараховский). Заслуживает особого внимания 1,5-пентан-бис (N-алкилпирролидин), где наиболее активным оказалось N-метилпроизводное, в дальнейшем активность падает с увеличением молекулярного веса радикала.

6. Четвертичные аммониевые основания были получены в виде солей. Из галоидов — хлоридов, бромидов, иодидов — последние в большинстве случаев оказались активнее. Некоторое усиление гипотензивного эффекта показали ряд солей органических кислот (никотиновой, атофановой, бензолсульфоновой). В никотинатах обнаружено кроме продолжительного гипотензивного эффекта и некоторое снижение токсичности (А. И. Черкес, М. М. Холоденко).

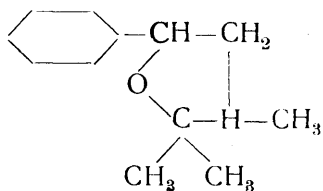
7. Из указанных соединений до настоящего времени в медицинскую практику внедрен только препарат «тэтамон-и» Гексатонид (исследованный фармакологически А. И. Черкесом) проходит клиническое испытание. Намечены к передаче в клинику некоторые новые активные ганглиоблокирующие гипотензивные средства.

О СВЯЗИ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ВЛИЯНИЕМ НА АДРЕНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ НЕКОТОРЫХ АРИЛАМИНОАЛКОГОЛЕЙ И АРИЛТЕТРАГИДРООКСАЗОЛОВ

Ю. И. Сырнева

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт,
отдел фармакологии (зав. профессор М. Д. Машковский)

Приводятся результаты сравнительного изучения фармакологических свойств шести аминоалкоголей типа α -(*m*-амино)-фенил- β -(*R*)-аминоэтанола, представляющих собой гомологический ряд соединений с замещением одного атома водорода при азоте в аминоэтанольной цепочке на радикалы от CH_3 до C_5H_{11} трех аминоалкоголей типа α -(*p*-амино)-фенил- β -(*R*)-аминоэтанола (метильное, бутильное и амильное производные) и пяти соединений с замкнутой аминспиртовой цепочкой в тетрагидрооксазольный цикл. Первый представитель этого ряда не имеет заместителей в бензольном кольце.



Остальные четыре представителя отличаются от него наличием заместителей — ОН или NH₂ в мета или пара-положении.

Указанные соединения синтезированы во ВНИХФИ С. И. Сергиевской и Л. Е. Свенцицкой.

В фармакологическом действии большинства из указанных соединений ведущей является симпатомиметическая активность.

Первый представитель ряда α -(*m*-амино)-фенил- β -(*R*)-аминоэтанола — метильное производное, которое является аналогом мезатона, обладает ярко выраженными симпатомиметическими свойствами. Отличаясь от мезатона более слабым прессорным и сосудосуживающим действием, он вместе с тем вызывает более значительное и более длительное сокращение третьего века. У остальных производных этого ряда симпатомиметические свойства понижаются по мере увеличения входящего в них алкильного радикала. Соединение с радикалом C₄H₉ не обладает сосудосуживающим действием и вызывает отчетливое понижение кровяного давления, однако в больших дозах оно повышает тонус третьего века. У соединения C₅H₁₁ симпатомиметические свойства исчезают совершенно; препарат обладает выраженным гипотензивным действием и расслабляет тонус третьего века.

Для производных ряда α -(*p*-аминофенил)- β -(*R*)-аминоэтанола, также доказано наличие выраженных симпатомиметических свойств у низшего представителя — метильного производного (аналог вазотона) и появление симпатолитических свойств у высших представителей — бутильного и амильного.

Все пять обследованных производных тетрагидрооксазола обладают симпатомиметическими свойствами. Если сопоставить эти соединения и соответствующие соединения с открытой аминокетанольной цепочкой (метильные производные мета- и параряда α -аминометил- β -аминоэтанола, мезатон и вазотон), то по возрастающей активности они расположатся в следующем порядке: тетрагидрооксазольное соединение с ОН-группой в пароположении и вазотон < тетрагидрооксазольное соединение без заместителей в фенольном кольце < тетрагидрооксазольное соединение с NH₂-группой в пара-положении и соответствующее соединение с открытой аминокетанольной цепочкой < тетрагидрооксазольное производное с NH₂-группой в мета-положении и соответствующее соединение с открытой цепочкой < мезатон < тетрагидрооксазольное соединение с ОН-группой в мета-положении.

Таким образом, результатами исследования данных арил-тетрагидрооксазолов и соответствующих соединений с открытой

аминоэтанольной цепочкой опровергается установившееся мнение о необходимости для наличия симпатомиметических свойств присутствия в соединении открытой аминоэтанольной цепочки. Более того, замыкание ее в тетрагидрооксазольный цикл не только не снижает активности препарата, но в отдельных случаях усиливает ее (тетрагидрооксазольный аналог мезатона). Осмечено, что соединения с заместителями (NH_2 или OH) в мета-положении активнее, чем соответствующие соединения с заместителями в пара-положении.

ПРОТИВОГИСТАМИННАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБОЛИНА

Д. А. Харкевич

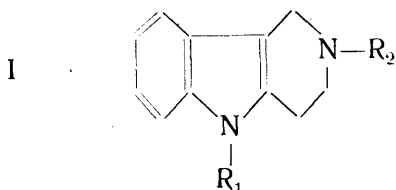
Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР, лаборатория частной фармакологии (зав. профессор В. В. Закусов)

В настоящем исследовании был изучен ряд производных тетрагидро-карболина (I), синтезированных в отделе химии Института ст. научн. сотр. Н. Ф. Кучеровой. Было показано, что из этих соединений наиболее активным противогистаминным и антианафилактическим средством является нафталин-1,5-дисульфат 9-бензил-N-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарболина. Этот препарат соответствующий омерилу был назван нами диазолином. Было отмечено, что добавление метильной группы в кольцо карболина в положении I снижало противогистаминную активность соединения. Аналогичный эффект был получен при отсутствии бензила в положении 9 и наличии двух метильных групп в положении 1 и 4. Еще менее активными оказались соединения с этокси-группой в положении 6.

Проведенные исследования показали, что диазолин предупреждает развитие гистаминового и анафилактического шока, острого бронхоспазма, реакцию на гистамин со стороны кровяного давления, изолированной подвздошной кишки, рога матки и т. д. Положительным качеством диазолина является продолжительность его действия. В опытах на животных длительность противогистаминного эффекта измерялась 3-мя сутками. Диазолин практически не угнетает центральную нервную систему, чем существенно отличается от многих противогистаминных средств.

Токсичность препарата небольшая. Терапевтическая широта велика. Диазолин обладает некоторым раздражающим действием, которое сменяется неполной анестезией. На периферическую кровь, функциональное состояние печени, деятельность сердца и др. внутренних органов диазолин при его длительном применении влияния не оказывает.

Диазолин может быть рекомендован для клинического испытания при различных аллергических состояниях.



ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ СРЕДИ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ПОСТРОЕННЫХ ПО ТИПУ ПИРОФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ

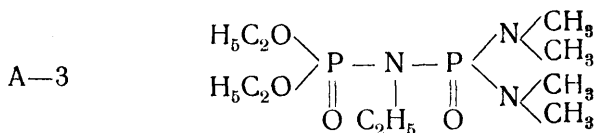
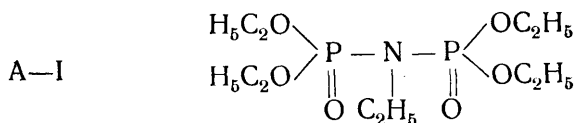
Б. Б. Шугаев

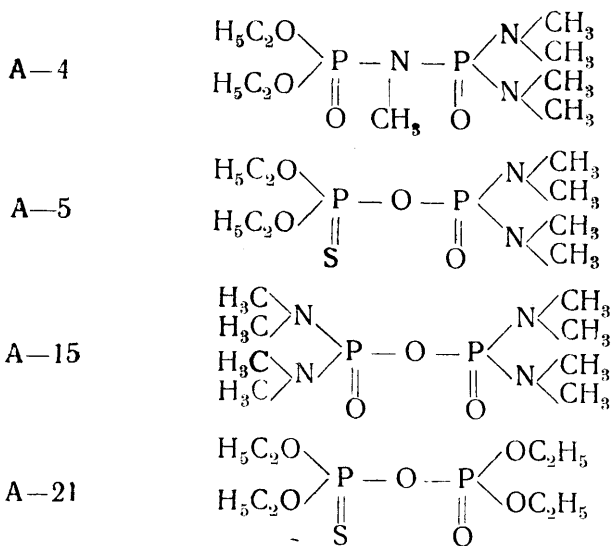
Ярославский Медицинский институт. Кафедра фармакологии.
(Научный руководитель профессор К. С. Шалурский)

1. Исследовалось шесть соединений, синтезированных в Казанском филиале АН СССР в лаборатории руководимой академиком Б. А. Арбузовым. Все препараты построены по типу пирофосфорной кислоты и отвечают следующему строению:

Условное название
препарата

С т р у к т у р а





2. Токсичность препаратов для белых мышей и белых крыс при подкожном введении весьма различна. ДЛ₅₀ составляет от десятых долей миллиграмма (А—21) до сотен мг/кг (А—3 и А—4).

3. Картина отравления для мышей, крыс и собак проявлялась симптомами яркого холинэргического возбуждения. Влияние препаратов на кровяное давление собак характеризовалось увеличением амплитуды пульса, замедлением сердечного ритма, падением кровяного давления. Все препараты вызывали резкое возрастание депрессорной реакции кровяного давления на инъекции ацетилхолина. В опытах *in vitro* препараты А—1, А—3, А—4, А—5 и А—21 резко угнетают холинэстеразу сывотки крови собаки.

4. Характер холинэргического действия зависит от структуры препарата. Введение аминогруппы в положение «азотистого мостика» между атомами фосфора понижало ядовитость соединения, но не изменяло быстроразвивающегося холинэргического действия (А—1). Введение аминогруппы (диметиламиногруппы) в боковое положение понижало ядовитость препарата и приводило к более медленному развитию холинэргического действия (А—3, А—4, А—5). Наиболее замедленным холинэргическое действие становилось при введении четырех диметиламинных группировок (А—15). Введение атома серы

в молекул пиррофосфата могло как понижать ядовитость соединения (А—5), так и повышать её в том случае, если образуется более стойкое к гидролизу соединение.

ВЛИЯНИЕ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОЭФИРОВ ЗАМЕЩЕНИЯ КИСЛОРОДА СЛОЖНО- ЭФИРНОЙ СВЯЗИ СЕРОЙ

Ю. Г. Федорчук

(Ленинград)

1. Задача настоящей работы заключалась в изучении влияния замены кислорода эфирной связи серой на фармакологические свойства состав холинолитических препаратов, представляющих собой сложные эфиры аминок спиртов и замещенных уксусной или гликолевой кислотой.

2. Изучались фармакологические свойства дифацила (спазмолитина, тразентина), бензилата диэтиламиноэтанола (Win 5606) и их тиоаналогов: тифена и хлоргидрата диэтиламиноэтилового эфира дифенилокситиоуксусной кислоты, а также и ряда других подобных соединений.

3. В работе использовались методики, позволяющие оценить влияние исследуемых препаратов как на периферические, так и на центральные М- и Н-холинореактивные биохимические системы.

4. При определении токсичности было установлено, что замена кислорода сложно-эфирной связи на серу не меняет характера общего действия препаратов и существенно не меняет их токсичности.

5. Замена эфирного кислорода на серу приводит к значительному усилению блокирующего действия как на периферические, так и на центральные Н-холинореактивные системы.

6. Действие на периферические М-холинореактивные системы при замене эфирного кислорода на серу усиливается как у производных уксусной кислоты, так и у производных гликолевой кислоты. Действие на центральные М-холинореактивные системы при такой замене усиливается у производных уксусной кислоты и почти не меняется у производных гликолевой кислоты.

7. Тиоаминоэфир по сравнению с аминоэфирами отличаются более продолжительным действием.

8. Замещение водородного атома в кислотной части тиоаминоэфиров на гидроксильную группу не приводит к значительному ослаблению блокирующего действия на Н-холинореактивные системы, как это имеет место у аминоэфиров (Крылов, 1953, Хараузов, 1954). Блокирующее действие на центральные и периферические М-холинореактивные системы, как и у аминоэфиров, при такой замене возрастает.

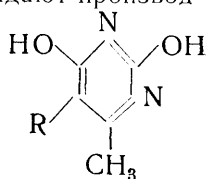
ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА С ПРОТИВОПОЛОЖНЫМ ТИПОМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Г. И. Фелистович и Р. С. Карлинская

Военно-Медицинская Морская Академия. Кафедра фармакологии
(Начальник кафедры профессор Н. В. Лазарев)

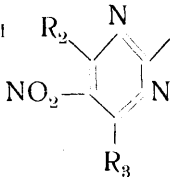
1. При изучении влияния производных пириимидина на кроветворение обнаружено две группы фармакологически-активных веществ: стимуляторы лейкопоэза и вещества, угнетающие этот процесс.

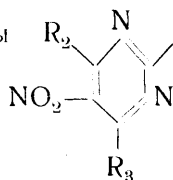
2. Свойством стимулировать лейкопоэз обладают производные 2,6-диокси-4-метил-пириимидина строения



при условии, что в качестве R в молекулу входят нуклеофильные заместители ($R = -NH_2; -OH; -CH_2OH$). При переходе от диокси- к моноокси-производным пириимидина или к веществам вовсе не содержащим окси- или амино-групп в положении 2,4 или 6 пириимидинового кольца, влияние их на продукцию лейкоцитов значительно ослабевает.

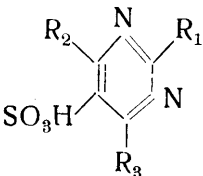
3. Способность угнетать лейкопоэз при спонтанном лейкозе (у мышей) обнаруживают некоторые 5-нитропроизвод-

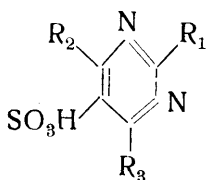
ные пиримидина общей формулы R_2  R_1 : наиболее вы-



раженным цитостатическим действием обладают 2,6-диамино-4-метил-5-нитро-пиримидин и 2-окси-6-амино-4-метил-5-нитро-пиримидин.

Оказалось, что замена в этих соединениях нитрогруппы другим электрофильным заместителем — сульфогруппой не изменяет характера действия. 5-сульфопроизводные пиримидина

строения R_2  R_1 также оказывают цитостатическое



действие в опытах на мышах со спонтанным лейкозом.

4. К цитостатам, найденным среди пиримидиновых производных, так же как и к другим известным в настоящее время цитостатам, развивается привыкание. Оказалось, однако, что 5-пиримидин-сульфопроизводные обладают способностью действовать цитостатически и на фоне привыкания, вызываемого применением 5-нитро-производных соответствующего строения.

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ В НЕКОТОРЫХ РЯДАХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

И. А. Франков

Минский государственный медицинский институт
Кафедра фармакологии (зав. кафедрой профессор К. С. Шадурский)

1. Органические производные фосфорной кислоты в настоящее время интенсивно изучаются фармакологами, токсикологами, биохимиками и химиками в силу тех обстоятельств, что в последние годы они получают весьма широкое применение в сельском хозяйстве как эффективные инсектициды, а не-

которые из них начинают находить себе применение в медицине как лечебные средства.

Вместе с тем «совершенно недостаточно уделяется внимания исследованию вопроса о связи между химическим строением и различными свойствами фосфорорганических соединений» (Решение конференции по химии и применению фосфорорганических соединений, Казань, 1955 г.).

2. Настоящая работа представляет собой попытку выяснить некоторые закономерности, существующие между фармакологическим действием и химическим строением фосфорорганических соединений.

3. Для выяснения этих закономерностей нами было проведено определение токсичности 40 фосфорорганических соединений для теплокровных животных, изучена картина отравления при подкожном введении белым мышам токсических доз каждого соединения и определена биологическим путем стойкость препаратов в водных растворах.

Эти препараты являются представителями:

- а) алкиламинов органических производных кислот фосфора,
- б) некоторые эфиры и амидоэфиры пиродифосфорной кислоты,
- в) последовательный ряд хлорэтиламинидов диалкилфосфорных кислот,
- г) некоторые представители диалкилфосфортрихлорэтилдиалкилфосфатов.

4. Из числа указанных соединений для более детального изучения было отобрано 6 соединений. Это объясняется тем обстоятельством, что все указанные 6 соединений хорошо растворимы в воде и в каждой паре одно отличается от другого сравнительно небольшими изменениями химической структуры, которые в то же время сопровождаются очень большой разницей в их физиологической активности.

5. Изучено влияние этих 6 соединений на кровяное давление и дыхание в острых опытах на собаках.

6. Определена степень сужения зрачка при закапывании в глаз растворов одинаковой молярной концентрации каждого из этих препаратов.

7. Для выяснения влияния фосфорорганических соединений на ферментные системы животного организма исследовалась активность специфической и неспецифической холинэстеразы при действии на них фосфорорганических соединений *in vitro*. В опытах *in vitro* изучено также изменение каталазной и

пероксидазной активности крови под влиянием фосфорорганических соединений.

8. Изучено изменение холинэстеразной, каталазной и пероксидазной активности крови собак при введении им фосфорорганических соединений.

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОКСИ- ДИЭТИЛАМИНОПРОПАНОЛА (ИОДЭТИЛАТЫ И НИТРОПРОИЗВОДНЫЕ)

Л. А. Якимович

Минский Медицинский институт.
Кафедра фармакологии (зав. профессор К. С. Шадурский)

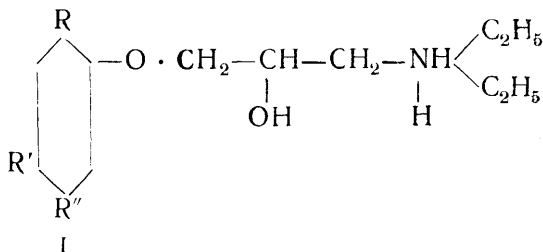
Теоретическими положениями для синтеза изучаемых соединений явились следующие:

1. Фенольные производные диэтиламинопропанола обладают выраженным сосудорасширяющим действием, являются малоядовитыми соединениями, хорошо растворяются в воде.

2. Сочетание указанных соединений с нитрогруппами должно повести к усилению действия, причем важно выбрать удачное положение нитрогруппы в бензольном кольце. Поэтому были получены соединения с нитрогруппой в орто-метопараположении.

3. Для усиления действия полученных соединений и соединений с нитрогруппой были получены четвертичные аммонийные аналоги их, т. е. иодэтилаты.

Всего изучено восемь соединений, построенных по типу I и II.



5. Опытами на кроликах по методу проф. М. П. Николаева (ухо связанное с организмом через нерв) показано, что сосудорасширяющий эффект указанных соединений обусловлен их центральным действием.

6. Соединения построенные по типу I угнетают сердечную деятельность в большей степени, чем соединения типа II (опыты на изолированных сердцах); действие на изолированный кишечник (по Магнусу) угнетающее (тип I — соедин. 2 и 3, тип II — соедин. 2 и 4) и тонизирующее (тип. I — соедин. 1 и 4, тип II — соедин.1).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авакян, В. М. Химическое строение и влияние на периферические холинореактивные системы организма сложных эфиров α -фуранкарбоновой кислоты	3
Акопян, Н. Е. и Самвелян, В. М. О связи между местноанестезирующим, холинолитическим и антихолинэстеразным действием в ряду аминоэстеров параалкоксибензойной кислоты	5
Аносов, Н. Н., Артеньев, В., Зеймаль, Э. В., Иванова, Н. Я., Корчинская, Т. Н., Лужис, А. Р., Луценко, В. А., Магазаник, А. Г., Михельсон, М. Я., Мнджоян, А. Л., Рожкова, Е. К., Саватеев, Н. В., Савинский, Я. Р., Семенов, И. В., Смирнов, В. Е., Соколова, И. А., Темирова, К. В., Успенская, Е. П., Хромов-Борисов, Н. В. и Цирк, К. Г. Влияние перевода третичного азота в четвертичный и радикалов при четвертичном азоте на центральное и периферическое действие некоторых холинолитических соединений	6
Артеменко, Г. Н. К фармакологии производных хромона	8
Барышников, И. И. и Шанин, Ю. Н. Зависимость фармакологического действия некоторых новых бисчетвертичных аммониевых солей от их химической структуры	9
Беленький, М. Л., Ванага, З. К., Кименис, А. А. и Шустер, Я. Материалы к изучению зависимости между химическим строением и фармакологическим действием в ряду четвертичных аммонийных оснований	11
Белоус, А. А., Лисункин, Ю. И. и Торф, С. Ф. Сравнительная фармакология алкилированных производных фенилендиаминов	12
Близнюков, В. И. Связь между электронным строением и противомаларийной активностью производных хинолина и бензола	14
Веденева, З. И., Заводская, И. С., Кудряшова, Н. И., Маковская, Я. И., Ремизов, А. Л. и Чень-Сянь-Ие. Изменение фармакологических свойств ароматических эфиров диэтиламиноэтанола при замене эфирного кислорода амидной и метиленовой группой	19
Виноградов, В. М. и Сухомлинов, Ф. К. Связь между химической структурой и действием в ряду некоторых производных новокаина, пск и их аналогов	20
Вихлаев Ю. И. и Чугунов, Г. И. К фармакологии некоторых соединений фенотазинового ряда	23
Гаврилюк, А. А. и Западнюк, В. И. Сравнительная характеристика противосудорожного действия производных тиогидантоина	25
Гадаскина, И. Д. Кратные связи и раздражающее действие органических газов и паров	26

Голиков, С. Н. Холинолитические свойства аминоалкиловых эфиров замещенной уксусной кислоты и некоторых производных 1,3-аминопропанола и их связь с химическим строением . . .	27
Гордин, М. Н., Самарина, Г. И., Чебекова, И. И. и Рулев, В. В. Зависимость анестезирующих свойств и токсичности замещенных бензойных, коричных, гидрокоричных, феноксиуксусных и фенилуksусных эфиров пиперидинового ряда от характера и пространственного расположения замещающих радикалов . . .	30
Давиденков, Л. Р., Крылов, С. С. и Плец, О. Г. Фармакологическая характеристика производных дикарбоновой кислоты имидазола . . .	31
Деньгина, Н. Д., Горбашева, М. П., Митрофанов, Я. И. и Латош, Н. И. Строение и фармакологическая активность некоторых диацильных производных ряда гидразина . . .	35
Жестяников, В. Д. О зависимости между строением бензимидазольных производных и их влиянием на размножение грамотрицательных бактерий . . .	37
Заводская, И. С., Крылов, С. С. и Торф, С. Ф. Курарепоподобные свойства производных сукцинилхолина . . .	40
Заугольников, С. Д., Парибок, В. П. и Рудковский, В. М. О связи между физико-химическими свойствами неэлектролитов и их химиотерапевтическим действием при глистных и протозойных инвазиях . . .	41
Каверина, Н. В. Противосудорожное свойство в ряду N-замещенных β -хлорпропиоамидов . . .	42
Кингисепп, Г. Я. и Курвиц, X. Фармакология некоторых производных фенилпиперидина . . .	44
Клинская, К. С. Зависимость между химическим строением веществ и их способностью концентрироваться почками . . .	46
Ковтуновская-Левшина, И. И. Зависимость между химической структурой и антиреонидной активностью некоторых тиреостатических препаратов . . .	46
Кораблев, М. В. Фармакологическая характеристика полисульфидов группы тиурама . . .	48
Круглов, Н. А. Сравнительная характеристика анорфина и дафтазола как антагонистов морфина . . .	50
Кулёв, Л. П., Думенова Е. М. и Саратиков, А. С. Строение и физиологическая активность некоторых азотосодержащих гетероциклических соединений . . .	51
Кяэр-Кингисепп, Э. Г. О физиологическом действии анальгезирующих смесей в связи со структурой их компонентов . . .	53
Левина, Э. Н. Различия в действии аллотропных модификаций одних и тех же соединений некоторых элементов . . .	55
Легостев, Б. И. Новые анальгезирующие средства фенантренового ряда . . .	55
Либерман, С. С. Химическое строение и холинолитическая активность в ряду сложных эфиров дифенилуksусной кислоты и ее производных . . .	57
Люблина, Е. И. О двух типах наркотического действия связанных с физико-химическими свойствами неэлектролитов . . .	59
Мартинсон, Э. Э. и Тяхепыльд, П. Я., Различие в фармакологическом и биохимическом действии отдельных барбитуратов . . .	60

Михельсон, М. Я., Мнджоян, А. Л., Хромов-Борисов, Н. В., Рыболовлев, Р. С., Зеймаль, Э. В., Горелик, А. М. и Дардымов, И. В. Влияние иодметилирования на центральное и периферическое действие некоторых холиномиметических веществ, содержащих третичный азот и изясkanie рефлекторных стимуляторов дыхания	62
Мнджоян, А. Л. Некоторые данные о роли состава и строения аминоспиртов в вопросе обеспечения холинолитических свойств аминоэфиров	63
Панов, И. В. и Беднягина, Н. П. Строение и фармакологическая активность 2-гидразинобензазолов	65
Полуэкт ов, М. Н. Связь между структурой и действием производных анабазина	66
Пост овский, И. Я., Верещагина, Н. Н. и Черткова, Э. И. К вопросу о связи между строением и противотуберкулёзным действием соединений	69
Розовская, Г. С. Об особенностях действия некоторых симпатомиметических аминов	71
Рыболовлев, Р. С. Связь между строением и действием аминоклэстеров дикарбоновых кислот жирного ряда	73
Сал ямон, Л. С. Некоторые данные к вопросу о противовоспалительном действии симпатомиметических аминов и о их конфигурации	74
Са ф р а з б е к я н, Р. Р. Некоторые данные о связи между химическим строением и фармакологическим действием в ряду производных фуранкарбоновой кислоты	77
Семенов, И. В. и Фруентов, Н. К. Сопоставление строения ряда новых фосфорорганических веществ с их способностью тормозить истинную холинэстеразу и вызывать спазм бронхов	79
Семенов, Л. Ф. Профилактика лучевой болезни и химическая структура защитных веществ	81
Сердюк, Е. Н., Петровский, Ю. А. и Сичкориз, Л. М. О влиянии производных тиазолидина на кроветворение	83
Симон, И. Б. Связь между химической структурой некоторых третичных и четвертичных аминов и их гипотензивным действием	84
Сырнева, Ю. И. О связи между строением и влиянием на адренореактивные системы некоторых ариламиноалкоголей и арилдетрагидрооксазолов	86
Харкевич, Д. А. Противогистаминная активность некоторых производных карболина	88
Шугаев, Б. Б. Зависимость между химическим строением и фармакологическим действием среди фосфорорганических соединений, построенных по типу пирофосфорной кислоты	89
Федорчук, Ю. Г. Влияние на фармакологические свойства аминоэфиров замещения кислорода сложноэфирной связи серой	91
Фелистович, Г. И. и Карлинская, Р. С., Исследование производных пиримидина с противоположным типом фармакологического действия	92
Франков, И. А. Химическое строение и фармакологическое действие в некоторых рядах фосфорорганических соединений	93
Якимович, А. А. Химическое строение и фармакологическое действие производных фенокси-диэтиламинопропанола (идэтилаты и нитропроизводные)	95

Бесплатно