

ИЗУЧЕНИЕ 1-ФЕНОКСИ-3-АМИНОПРОПАНОЛОВ-2 НА β -АДРЕНОБЛОКИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ

И.Ш.Гусейнов, С.Б.Зейналов, Ф.А.Кулиев, М.И.Абдуллаева, С.Б.Касумова

Институт химических проблем Национальной АН Азербайджана

Исследованы синтезированные феноксиаминопропанолаы как биологически активные вещества. Изучена фармакологическая способность действия, в частности β -адреноблокирующая активность производных феноксиаминопропанолаы пространственно-затрудненных фенолаы.

Исследования аминопроизводных пространственно-затрудненных фенолаы в биоорганической химии широко используются при решении многих важных проблем медицины. Интенсивное и всестороннее развитие химии пространственно-затрудненных фенолаы обусловлено большим практическим значением этих веществ. В отличие от других производных фенолаы аминопроизводные пространственно-затрудненных фенолаы легко вступают в контакт с радикалами, образуя малоактивные феноксильные радикалы. Поскольку эти радикалы, в основном составляют основу ядра биохимической активности многих аминопроизводных пространственно-затрудненных фенолаы, в последнее время их много используют в экспериментальной биологии для подавления роста злокачественных опухолей, для повышения устойчивости к гипоксии в условиях нехватки кислорода и т.д.[1].

Такие, аминопроизводные как 1-фенокси-3-аминопропанолаы-2, будучи эффективными антиоксидантами свободно-радикальных процессов, обладая высокой биологической активностью, способны прекрасно влиять на регулирование многих биологических процессов. Низкая токсичность 1-фенокси-3-аминопропанолаы-2 пространственно-затрудненных фенолаы делают их привлекательными в лечебной практике, поскольку их биологическая активность обусловлена ярко выраженной избирательностью, низкой токсичностью и боль-

шой разностью терапевтической и токсической доз [2].

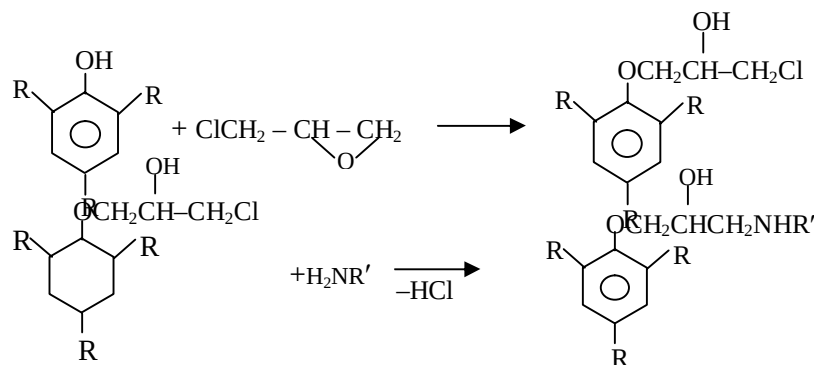
Установление обменного взаимодействия между молекулами 1-фенокси-3-аминопропанолаы-2 пространственно-затрудненных фенолаы и биорадикалами дает возможность объяснить воздействие вышеуказанных антиоксидантов на β -адреноблокирующую активность клеток организма.

Активная химическая и биологическая способность 1-фенокси-3-аминопропанолаы-2 пространственно-затрудненных фенолаы, обусловленная пространственным экранированием гидроксильной группы, представляет интерес для фармакологии и биохимии. Они становятся объектом всестороннего изучения, как биохимиков, так и фармакохимиков [3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В настоящей работе мы изучали биохимические свойства, в частности β -адреноблокирующую активность 1-фенокси-3-аминопропанолаы-2 пространственно-затрудненных фенолаы.

Соединения, взятые для изучения β -адреноблокирующей активности, были синтезированы нами по реакции оксихлорпропилирования 2,6-ди-трет-бутил-4-метил и 2,4,6-три-трет-бутилфенолаы с эпихлоргидрином по фенольной группе с последующим взаимодействием с аминами различного строения [1,4,5]. Их строение доказано методами ПМР, ИК- и масс-спектрологии:



где $R = \text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{C}_9\text{H}_{19}, \quad R' = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}.$

Из литературных материалов известно, что испытанные в настоящей работе соединения являются эффективными β -адреноблокаторами и используются как психотропные средства [6].

Многие из них, такие как проктопол, ацетобутол, толиполол, обладают выраженной кардиоселективной β -адреноблокирующей активностью [7-10].

Практический интерес в данной области представляют соединения, полученные на основе пространственно-затрудненных фенолов. С этой целью испытания проводились в Азербайджанском медицинском университете. β -адреноблокирующую активность изучали на крысах, наркотизированных этаминалом натрия (120 мг/кг внутривенно), а также определяли в другой серии опытов на наркотизированных уретаном (1,78 мг/кг внутривенно) крысах по степени ингибирования тахикардии и гипотензии, вызванного β -адре-

ностимулятором изадрином (доза последнего для стимуляции β -рецепторов 0,1–0,215 мг/кг внутривенно) и АД измеряли в области сонной артерии с помощью электроманометра, β -адреноблокирующую активность веществ сравнивали с соответствующей активностью пропранолола.

Изучение продолжительности β -адреноблокирующего действия проводили на наркотизированных собаках, которым за 4 дня под общим наркозом вставляли в общую сонную артерию и наружную яремную вену катетеры, а на лапы помещали булавочные электроды. Вещества вводили в дозе 0,5 мг/кг внутривенно и в желудок через фистулу.

Тестирование состояния β -рецепторов проводили с помощью изадрина в дозе 1 мг/кг внутривенно до и после введения исследуемых соединений. Данные по β -адреноблокирующей активности приведены в таблице 1.

Таблица 1. β -адреноблокирующая активность производных 1-(2,4,6-три-трет-бутил, 2,6-ди-трет-бутил-4-метил)фенокси-3-аминопропанола-2

№	Соединения	Амины	β -адрено- блокирующая ак- тивность, ED ₅₀ мг/кг	Относительная активность к пропранололу
1	1a	Диэтиламин	6.78	0.0087
2	1б	Диэтиламин	6.24	0.0099
3	2a	Димэтиламин	7.04	0.0010
4	3a	Морфолин	5.54	0.0066
5	3б	Морфолин	5.37	0.0048
6	4a	Пиперидин	4.83	0.008
7	4б	Пиперидин	4.06	0.093
8	5a	Бутиламин	0.13	0.91
9	6a	Анилин	2.68	0.34
10	6б	Анилин	0.87	0.64
11	7a	N-метиланилин	5.44	0.0076
12	7б	N-этиланилин	5.88	0.0054
13	8a	Бензиламин	1.23	0.077
14	8б	Дифениламин	3.97	0.035
15	9б	Пиперазин	0.05	0.5

где а – 2,4,6-три-трет-бутилфенол

б – 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол

Как видно из данных таблицы, почти все указанные соединения приближаются по своей активности к пропранололу. Причем, в соединениях аминопроизводных 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола замена метильного ради-

кала на трет-бутильный радикал способствует увеличению адреноблокирующей активности.

Соединения с третичной аминогруппой уступают по активности соединениям со вторичной аминогруппой, что видно из сравнения

пиперидинового фрагмента с анилиновым. Последний вызывает уменьшение фенамин-потенцирующего действия, которое проявляется лишь в узком диапазоне доз (около 1 мг/кг). Соединение, содержащее пиперазиновый остаток, было изучено по тестам, применяемым для оценки антидепрессивных свойств.

Фармакологические исследования показали, что испытуемое соединение обладает способностью потенцировать стереотипное поведение, называемое фенамином. Соединение в дозе 0,5 мг/кг дает эффект у 33% животных, в дозах 1 и 2,5 мг/кг у 66% животных и превосходит по активности амитриптилин и имипрамин, но уступает фторацетину.

Таким образом, испытания показали, что синтезированные нами соединения - феноксиаминопропанолы пространственно-затрудненных фенолов вполне могут быть использованы как β -адреноблокаторы, превосходящие по всем показателям действующий пропранолол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1-FENOKSI-3-AMINOPROPANOL-2 TÖRƏMƏLƏRİNİN β -ADRENOBLOKLAŞDIRMA AKTİVLİYİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ

İ.Ş.Hüseynov, S.B.Zeynalov, F.Ə.Quliyev, M.İ.Abdullayeva, S.B.Qasımova

Ekranlaşmış fenolların 1-fenoksi-3-aminopropanol-2 kimi birləşmələri bioloji aktiv maddələr kimi mühüm xassələrə malikdirlər. Bu işdə həmin maddələrin farmakoloji xassələri – bir çox bioloji proseslərə təsir etmə xüsusiyyətləri – əlverişli şəkildə onların β -adrenobloklaşdırma aktivliyi tibbdə çoxdan işlədilən oxşar birləşmələrlə müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. Bu birləşmələrin analogları ilə müqayisədə üstünlükləri qeydə alınmış və onların fəaliyyətdə olan əvəzedicisi kimi işləmə biləcəyi ehtimalının real olduğunu təsdiqlənmişdir.

STUDY INTO INFLUENCE OF 1 PHENOXY – 3 – AMINOPROPANOLS – 2 ON β – ADRENOBLOCK ACTIVITY

I.Sh.Guseynov, S.B.Zeynalov, F.A.Guliyev, M.I.Abdullayeva, S.B.Qasimova

Synthesized phenoxypropanols as biologically – active substances have been investigated. Their pharmacological ability of action specifically β – adrenoblock activity of phenoxy aminopropanols of expanse embarrassing phenols deviated studied.

1. Ершов В.В., Никифоров Г.А., Володкин А.А. Пространственно-затрудненные фенолы. Москва: Химия. 1972. С. 328.
2. Эмануэль Н.М., Ляковская Ю.Н. Торможение процессов окисления жиров. Пищепромиздат. 1961. С. 65.
3. Голант Б.Я., Петров Н.А. Повышение стойкости жиров и жиросодержащих продуктов. Пищепромиздат. 1958. С. 130.
4. Зейналов С.Б. Эфиры алициклического ряда. Б.: Элм. 1996. С.106.
5. Зейналов С.Б., Кязимова Т.Н., Шарифова С.К. Эпихлоргидрин. Б.: Элм. 2000. С.56.
6. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. М.: Медицина. 1976. Т.1. №2. С.826.
7. Рубцов М.В., Бойчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина. 1971. 328 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина. 1995. Т.I и II.
9. Ключева М.А. Лекарственные средства. М.: Русская книга. 1993. С.211.
10. Беликов В.Г. Учебное пособие по фармацевтической химии. II-е издание. М.: Медицина. 1996. 522 с.