

Д. А. ХАРКЕВИЧ, А. П. СКОЛДИНОВ

**О ВЛИЯНИИ ЛИПОИДОФИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ  
В МОЛЕКУЛЕ КУРАРЕПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ  
НА МЕХАНИЗМ ИХ ДЕЙСТВИЯ**

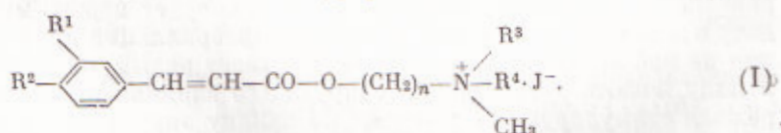
(Представлено академиком С. Е. Севериным 13 III 1970)

Выяснение роли отдельных структурных элементов в молекуле курареподобных средств дает представление, хотя и весьма приблизительное, о структуре холинорецепторов скелетных мышц, а также сведения о роли отдельных фрагментов структуры миорелаксантов в активности и продолжительности их действия и в механизме нервно-мышечного блока. Для анестезиологической практики наибольший интерес представляют антидеполяризующие миорелаксанты, так как деполяризующие средства не имеют антагонистов и, нарушая распределение ионов калия, могут вызывать целый ряд побочных эффектов.

В настоящей исследовании рассматривается возможность изменения механизма действия миорелаксантов и других холинэргических средств путем использования адамантильного радикала в качестве одной из групп, экранирующих четвертичные атомы азота. Последний был выбран из-за его объемистой, симметрично построенной и высоколипофильной структуры, с чем могут быть тем или иным путем связаны своеобразные физико-химические свойства производных адамантана.

В работе были исследованы следующие группы соединений: а) моно-четвертичные аммониевые производные коричной кислоты, б) аналоги декаметония и дитилина, в) аналоги ацетилхолина и тетраметиламмония.

При изучении моно-четвертичных аммониевых производных алкаминоновых эфиров коричных кислот (I) ранее было показано, что многие соединения этого типа обладают высокой курареподобной активностью (1):

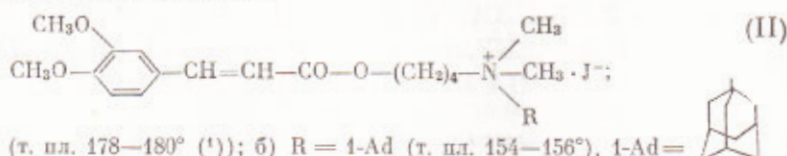



Было найдено, что наиболее эффективны соединения (I) с  $n = 4$  и  $-\text{NR}^3\text{R}^4 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , в которых  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{O}$  или  $\text{R}^1 = \text{NO}_2$  и  $\text{R}^2 = \text{H}$ . Они блокируют передачу возбуждения с седативного нерва на икроножную мышцу наркотизированной кошки в дозе 0,03—0,05 мг/кг (внутривенно). Для моно-четвертичных солей это очень высокая курареподобная активность, аналогичная таковой для наиболее эффективных курареподобных средств из группы бис-четвертичных аммониевых соединений. При изучении механизма действия этих веществ было показано, что они вызывают деполяризационный нервно-мышечный блок. Предпринимались попытки изменить механизм действия синтезированных миорелаксантов за счет модификации радикалов, экранирующих четвертичные атомы азота.

В принципе возможность изменения механизма действия моно-четвертичных миорелаксантов за счет модификации радикалов при атомах азота была уже отмечена в (2), где были изучены вещества с общей структурой.

$(C_nH_{2n+1})\overset{+}{N}(CH_3)_2X^-$  и показано, что при увеличении  $n$  до 12 вещество теряет деполаризующие свойства и начинает действовать по недеполаризиационному типу.

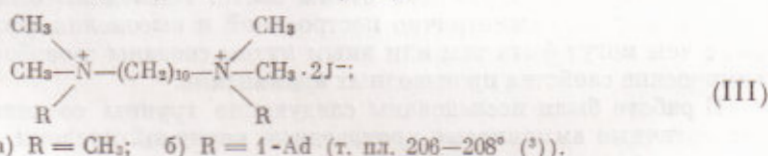
Для наиболее активного из полученных производных, а именно иодметилата  $\delta$ -диметиламмоннобутилового эфира 3,4-диметоксикоричной кислоты (IIa), было синтезировано аналогично построенное соединение (IIб), в котором одна из метильных групп при четвертичном атоме азота была заменена на 1-адамантильный радикал:



а)  $\text{R} = \text{CH}_3$  (т. пл. 178—180° (4)); б)  $\text{R} = 1\text{-Ad}$  (т. пл. 154—156°), 1-Ad = 

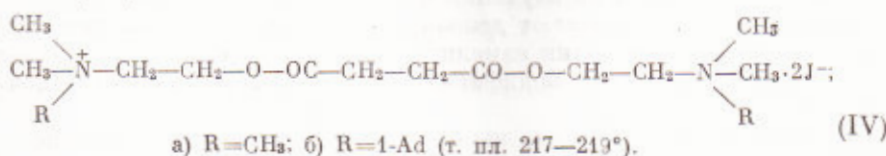
При испытании соединения (IIб) было установлено, что в отличие от триметиламмониевого аналога (IIa) оно является недеполаризующим курареподобным средством. В опытах на цыплятах в дозе 3,5—4 мг/кг внутривенно оно вызывает вялый паралич, типичный для недеполаризующих средств. Одновременно с изменением механизма действия снижается курареподобная активность вещества. Соединение (IIб) блокирует передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у наркотизированной кошки лишь в дозе 7—8 мг/кг, тогда как соответствующая триметиламмониевая соль (IIa) оказывает блокирующее действие при введении 0,03—0,05 мг/кг.

Аналогичный принцип изменения механизма действия был использован в отношении хорошо известных деполаризующих курареподобных веществ — декаметония (IIIa) и дитилина (VIб):



Синтезированный аналог декаметония (IIIб) был назван декадоном (6). Он оказался активным курареподобным препаратом. Так, в опытах на кроликах он вызывает симптом склонения головы в дозе 0,1—0,11 мг/кг внутривенно. У наркотизированных кошек блокирует нервно-мышечную передачу в дозе 0,25—0,3 мг/кг. Мышечных фибрилляций при введении декадона не наблюдается. У цыплят он вызывает вялый паралич. На прямую мышцу живота лягушки стимулирующего влияния не оказывает, предупреждая стимулирующее действие на мышцу ацетилхолина и карбохолина. В опытах на кошках наблюдается отчетливый антагонизм между прозеринном и декадоном. Все это свидетельствует о том, что декадоний в отличие от своего аналога декаметония является недеполаризующим средством.

Большой интерес представляет получение недеполаризующих курареподобных препаратов кратковременного действия, которые могли бы быть использованы для управляемой миорелаксации. Исходя из этих соображений был синтезирован адамантильный аналог дитилина (IVa), названный диадонием (IVб):



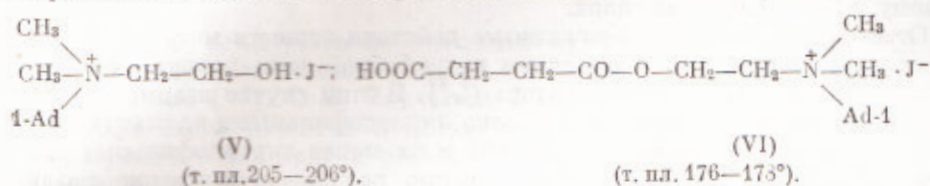
И в данном случае полученное соединение (IVб) — активный курареподобный препарат недеполаризующего типа действия. Оно вы-



зывает симптом склонения головы у кроликов в дозе 0,13—0,18 мг/кг. У наркотизированных кошек блокирует нервно-мышечную передачу в дозе 0,25—0,35 мг/кг. Эфир усиливает и пролонгирует действие диадония. Прозерин является его антагонистом.

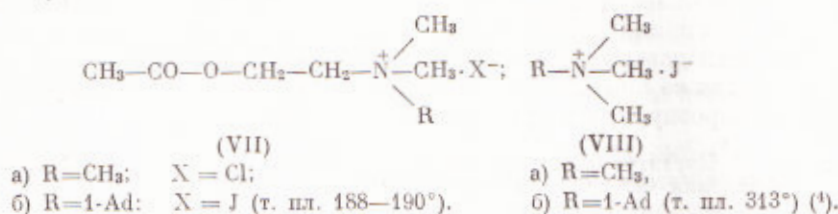
Таким образом, посредством замещения N-метильной группы на адамантильный радикал деполаризующие миорелаксанты декаметоний и дитилин были превращены в недеполяризующие средства — декадоний и диадоний.

Помимо диадония, были испытаны возможные продукты его гидролиза в организме в виде моно-четвертичных аммониевых солей (V и VI).



Оба соединения, так же как и диадоний, относятся к недеполяризующим средствам. Они уступают диадоню по миопаралитической активности в 20—40 раз.

Для того чтобы выяснить, как влияет введение адамантильного радикала на механизм действия других холиномиметиков, были синтезированы адамантильные производные ацетилхолина (VIIa) и тетраметиламмония (VIIIa).



Как известно, ацетилхолин (VIIa), являющийся медиатором, вызывает деполаризацию всех клеточных мембран, которые имеют холинорецепторы. При замещении у него одной метильной группы на адамантильный радикал полученное вещество (VIIб) утрачивает деполаризующие свойства. При его внутривенном введении цыплятам (40—45 мг/кг) возникает вялый паралич, тогда как ацетилхолин-хлорид вызывает спастический паралич.

Аналогичные зависимости были отмечены для тетраметиламмоний-иодида (ТМА) (VIIIa) и его адамантильного производного (VIIIб). ТМА является довольно сильным стимулятором вегетативных ганглиев. У цыплят он вызывает спастический паралич. Адамантильное производное ТМА (VIIIб) в дозе 30—50 мг/кг вызывает вялый паралич. Следовательно, адамантильные аналоги ацетилхолина и ТМА относятся к недеполяризующим веществам.

Таким образом, для всех испытанных холиномиметиков отмечается общая закономерность. Она заключается в том, что замещение в их молекуле метильной группы у четвертичных атомов азота на липофильный адамантильный радикал сопровождается изменением механизма их действия: из деполаризующих средств они превращаются в недеполяризующие.

Учитывая чисто стерические факторы, связанные со значительной величиной адамантильных радикалов, нельзя, однако, не связать наблюдаемые превращения в механизме действия веществ с их высокой липофильностью. Это может иметь особое значение, если принять во внимание строение клеточных мембран. Можно думать, что важным

моментом являются условия фиксации веществ на субсинаптической мембране. Так, нельзя исключить возможность проникновения адамантильных производных в липоидный слой. Однако более вероятным кажется другое предположение. Оно сводится к тому, что гидрофобные структуры задерживаются гидратированной оболочкой, через которую проникают только полярные органические группировки. Такое предположение имеет определенные основания, так как в работах с мечеными соединениями<sup>(5)</sup> было показано, что недеполяризующий курарин фиксируется на поверхности мембраны точно в области концевых пластинок, а менее липоидофильный депполяризующий декаметоний — более диффузно и, по-видимому, в более глубоких слоях.

Отмеченные различия в механизме действия веществ могут быть также связаны с возможным наличием гидрофобной зоны вокруг активного (анионного) центра холинорецептора<sup>(6,7)</sup>. В этом случае взаимодействие с холинорецепторами веществ с высоко липоидофильными адамантильными радикалами (диадоний, декадоний) и их менее липоидофильных аналогов (дитилин, декаметоний) несомненно должно существенно различаться.

Обычно превращение холиномиметиков в холинолитики (т. е. депполяризующих веществ в недеполяризующие) связывают с «утяжелением» радикалов, экранирующих атомы азота. В настоящем исследовании сделана попытка вложить содержание в этот принцип. Не исключено, что наличие липоидофильных структур является одним из важных факторов, определяющих механизм действия холинэргических веществ.

С целью более детального выяснения значений липофильных факторов для механизма действия миорелаксантов в настоящее время проводятся исследования ряда соединений с градирующей липоидофильностью, а также с введением липофильных радикалов не только в катионную группировку, но и в другие части молекулы.

Институт фармакологии  
Академии медицинских наук СССР  
Москва

Поступило  
13 III 1970

Первый Московский медицинский институт  
им. И. М. Сеченова

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Д. А. Харкевич, А. П. Арндарук и др., Фармакол. и токсикол., № 5, 562 (1965). <sup>2</sup> E. Philippot, M. G. Dallemagne, Arch. Exp. Path. and Pharmacol., 220, 100 (1953). <sup>3</sup> Н. И. Васетченкова, М. И. Шмарьян и др., Авт. свид. СССР № 224714; Бюлл. изобр., № 22 (1968). <sup>4</sup> Англ. пат. 1006885; Chem. Abstr., 64, 15769 (1966). <sup>5</sup> P. G. Waser, Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 5, 274, 431 (1962); Ann. N. Y. Acad. Sci., 144, 737 (1967). <sup>6</sup> R. B. Barlow, Introduction to Chemical Pharmacology, Sec. Ed., 1964. <sup>7</sup> М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, В кн. Итоги науки, сер. биол., 7, М., 1969.