

Д. А. ХАРКЕВИЧ, А. П. СКОЛДИНОВ

О ЗНАЧЕНИИ ГИДРОФОБНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДЛЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ КУРАРЕПОДОБНЫХ СРЕДСТВ

(Представлено академиком С. Е. Севериным 20 V 1974)

По имеющимся представлениям, взаимодействие миорелаксантов с холинорецепторами скелетных мышц может происходить за счет ионных, ион-дипольных, диполь-дипольных, водородных и ван-дер-ваальсовых связей. В единичных случаях химические вещества вступают с молекулами холинорецепторов в ковалентную связь, вызывая необратимый нервно-мышечный блок (например, яды некоторых змей). Вместе с тем, за последние годы большое внимание привлекают так называемые гидрофобные связи, осуществляемые за счет ван-дер-ваальсовых сил.

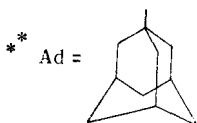
Уже в работах (1, 2) отмечается возможность получения холинолитиков путем «утяжеления» молекулы холиномиметиков (например, ацетилхолина). По существу, речь идет о присоединении к холиномиметикам гидрофобных радикалов. В дальнейшем проблема гидрофобного взаимодействия веществ с холинорецепторами неоднократно обсуждалась (см., например, (3-5)). Вместе с тем, эти сведения носят весьма предположительный и часто дискуссионный характер. Данная работа была предпринята для выяснения значения гидрофобности для механизма действия миорелаксантов *.

Механизм действия и активность веществ определяли по данным экспериментов на животных. У наркотизированных кошек исследовали влияние веществ на передачу возбуждения с седлищного нерва на икроножную мышцу и их взаимодействие с прозеринем (30—50 мкг/кг). На голубях отмечали характер паралича (вялый или спастический), возникающий после внутривенного введения испытуемых соединений. На изолированной прямой мышце живота лягушки регистрировали наличие или отсутствие *n*-холиномиметического действия (по развитию контрактуры), а также антагонизм с карбахолом. Более детальный анализ механизма действия веществ по методу кумулятивных кривых (6) в данной работе для большинства соединений не проводился. Поэтому, когда речь идет о деполаризующих или антидеполяризующих свойствах не исключается наличие элементов иного механизма взаимодействия с *n*-холинорецепторами.

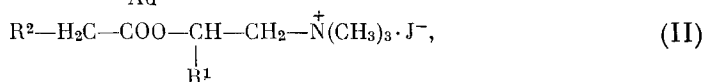
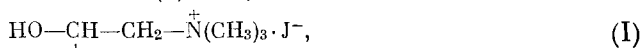
О гидрофобности судили по: поверхностной активности на границе с воздухом и межфазной активности на границе с бензолными растворами липопротеидов нервной ткани (7), степени электростатического связывания с полиакриловой кислотой (8) и снижению электрического сопротивления фосфатидилхолиновой бислоидной мембраны (9).

Для повышения гидрофобности соединения в молекулу моно- и бисчетвертичных аммониевых солей вводили 1-адамантильный радикал (Ad) **. Ранее было показано, что замещение N-метильной группы на 1-адамантильную приводит к закономерному изменению механизма действия: деполаризующие вещества превращаются в антидеполяризующие (10).

* В синтетической части этих исследований принимали участие А. П. Арендарук, Н. В. Климова, Л. Н. Лаврова, Н. В. Смирнова, В. М. Соловьев, М. И. Шмарьян; в физико-химической — А. П. Дрожжин при консультации Н. Т. Приянишниковой; в фармакологической — Д. Н. Ибадова.



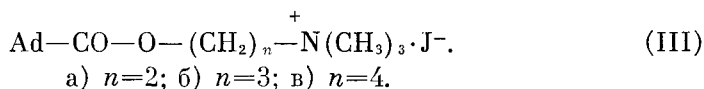
Таким путем были получены антидеполяризующие N-адамантильные аналоги тетраметиламмония, ацетилхолина, холина, моно-четвертичных аммониевых производных бензойной и коричной кислот, а также дитилина и декаметония. Во всех этих случаях 1-адамантильный радикал был связан с четвертичным атомом азота. Поэтому во взаимодействии катионных группировок веществ с анионными структурами холинорецепторов существенную роль могли играть чисто стерические факторы. Для того, чтобы их исключить, были синтезированы вещества с иной локализацией адамантильных радикалов. При этом функционально активные триметиламмониевые группировки оставались свободными. Так, были исследованы адамантильные производные холина (I) и ацетилхолина



а) $\text{R}^1=\text{Ad}$; $\text{R}^2=\text{H}$; б) $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{Ad}$.

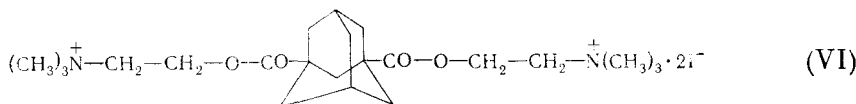
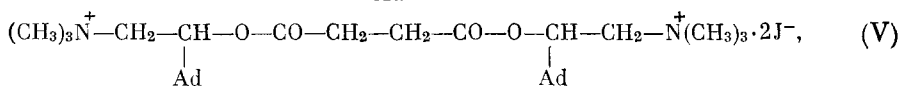
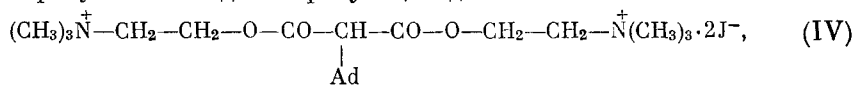
Все эти соединения относятся к антидеполяризующим веществам. Они вызывают вялый паралич у голубей в дозах: I — 17—20 мг/кг, IIa — 5—6 мг/кг, IIб — 2,5—4 мг/кг. Контрактура изолированной прямой мышцы живота лягушки при их введении в питательный раствор не возникает, но наблюдается выраженный антагонизм с карбахолином.

Сходные данные были получены для дериватов 1-адамантанкарбоновой кислоты (III)



В отличие от ацетилхолина и эти вещества следует отнести к антидеполяризующим средствам. В дозах 2—6 мг/кг соединения IIIa—в вызывают у голубей вялый паралич. На прямой мышце живота лягушки отмечается антагонизм с карбахолином.

Аналогичное обращение механизма действия было отмечено для адамантильных производных дикарбоновых кислот (IV, V, VI), которые также характеризуются антидеполяризующим действием.



В больших дозах (IV — >35 мг/кг, V — 11—13 мг/кг, VI — >20 мг/кг) они блокируют передачу возбуждения с седалищного нерва на икроножную мышцу у кошек. Их антагонистом является прозерин. У голубей они вызывают паралич (IV — в дозе 10—12 мг/кг, V — 7—7,5 мг/кг, VI — 4—4,5 мг/кг), на прямой мышце живота лягушки устраняют стимулирующее действие карбахолина.

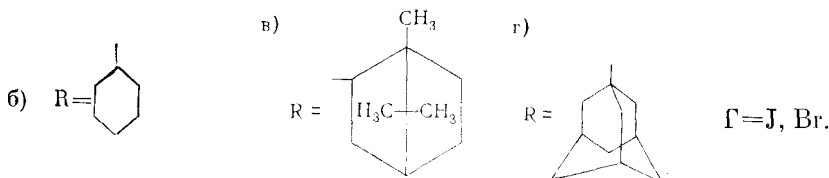
Из полученных результатов следует, что введение 1-адамантильного радикала в любую часть молекулы деполяризующих средств сопровождается их превращением в антидеполяризующие средства. Причиной этого, по-видимому, является высокая гидрофобность адамантильного радикала, обеспечивающего дополнительные точки фиксации веществ на холиноре-

центре. Для подтверждения этого положения были испытаны серии соединений с градуированным увеличением гидрофобности.

В ряду моно-четвертичных солей (VII) деполаризующее действие отмечается при $n=1-8$. Начиная с $n=10$ и выше, вещества приобретают антидеполяризующие свойства. Однако считают (¹¹), что эта трансформация происходит при $n=12$. По-видимому, переход одного типа действия в другой наступает постепенно. Промежуточные вещества, очевидно, имеют смешанный механизм действия. Так, по (¹²) соединение VII с $n=7$ относится к деполаризационно-неконкурентным средствам

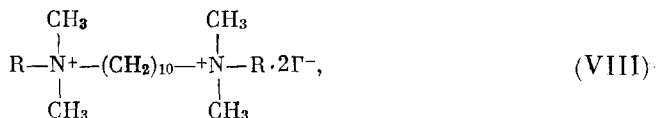


а) $\text{R}=\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n=1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20$);



При замещении у тетраметиламмония N-метильной группы на N-борнильный (VIIв) или N-адамантильный (VIIг) радикалы механизм действия изменяется, тогда как N-циклогексильное производное (VIIб) сохраняет холиномиметические свойства.

У бис-четвертичных производных (VIII) превращение деполаризующих веществ в антидеполяризующие происходит при $n=4$. По данным (¹³), уже при замене у декаметония по одной N-метильной группе на *n*-пропильные радикалы ($n=3$), вещества приобретают смешанный тип действия (конкурентно-деполяризующий). Введение гептильных радикалов ($n=7$) приводит к образованию вещества с конкурентными свойствами

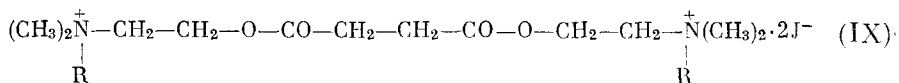


а) $\text{R}=\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n=1, 2, 4, 6, 8, 10$); б) $\text{R}=\text{циклогексил}$; в) $\text{R}=\text{Ad}$. $\Gamma=\text{J}, \text{Cl}$

Присоединение к обоим четвертичным атомам гидрофобных циклических радикалов ($\text{R}=\text{циклогексил}$ или 1-адамантил) также приводит к образованию веществ с антидеполяризующим типом действия.

Таким образом, в ряду моно- и бис-четвертичных соединений при определенном повышении гидрофобности N-алкильных или N-алициклических радикалов характер взаимодействия веществ с *n*-холинорецепторами закономерно изменяется: холиномиметики превращаются в холинолитики.

С целью дальнейшего анализа этого положения был использован ряд физико-химических методов, позволяющих непосредственно определять гидрофобность соединений (см. методы исследования). Наиболее подробно были исследованы две пары веществ: дитилин (IXа) и диадоний (IXб), декаметоний (VIIIа; $n=1$; $\Gamma=\text{J}$) и декадоний (VIIIв; $\Gamma=\text{J}$)



а) $\text{R}=\text{CH}_3$; б) $\text{R}=\text{Ad}$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что деполаризующие (IXа, VIIIа) и антидеполяризующие (IXб, VIIIв) соединения неодинако-

во влияют на исследованные параметры. По ряду свойств, определяемых их гидрофобностью, вещества можно расположить в следующие ряды.

1) Поверхностная активность на границе с воздухом: декадоний > диадоний >> декаметоний > дитилин;

2) Межфазная активность на границе с бензольными растворами липопротеидов нервной ткани: диадоний >> декадоний >> декаметоний > дитилин;

3) Степень электростатического связывания с полиакриловой кислотой: декадоний > диадоний > декаметоний > дитилин;

4) Снижение электрического сопротивления фосфолипидной мембраны: декадоний > диадоний > декаметоний > дитилин.

Следовательно, антидеполяризующие препараты декадоний и диадоний во всех случаях оказывали более выраженный эффект, что связано с наличием в их молекуле гидрофобных адамантильных радикалов.

При изучении степени связывания моно-четвертичных аммониевых соединений (VIIa) с полиакриловой кислотой было показано, что изменение механизма действия, происходящее при $n=10$, связано со значительным повышением гидрофобности веществ. В данном случае стабилизация комплекса моно-четвертичных ионов с полиакриловой кислотой обеспечивается гидрофобными связями их радикалов. Чем выше гидрофобность радикала C_nH_{2n+1} , тем больше сродство алкилтриметиламмониевого соединения к полиакриловой кислоте. Для бис-четвертичных аммониевых соединений (VIIIa) увеличение числа n также способствовало гидрофобному взаимодействию веществ с полиакриловой кислотой.

Аналогичные результаты наблюдались и для N -циклических производных четвертичных солей. Антидеполяризующие вещества (VIIв; г; VIIIб, в) характеризовались большей степенью связывания с полиакриловой кислотой, чем деполяризующие (VII, $R=CH_3$; VIIб; VIII, $R=CH_3$).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что от степени гидрофобности радикалов зависит механизм нервно-мышечного блока. Антидеполяризующее действие веществ, по-видимому, связано с тем, что гидрофобные структуры обеспечивают дополнительные точки фиксации препаратов на n -холинорецепторах и тем самым препятствуют конформационным изменениям рецепторного белка. Помимо теоретического интереса, эти данные имеют и прикладное значение, способствуя направленному синтезу курареподобных средств с желаемым механизмом действия. Исходя из этих принципов, были получены новые миорелаксанты, содержащие N -адамантильные радикалы — диадоний и декадоний (¹⁴, ¹⁵), показавшие при их экспериментальном и клиническом исследовании выраженную антидеполяризующую активность.

Научно-исследовательский институт фармакологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
23 VII 1974

Первый Московский медицинский институт
им. И. М. Сеченова

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ D. Bovet, F. Bovet-Nitti, Structure et activite pharmacodynamique des medicaments du systeme nerveux vegetatif, Bale, 1948. ² С. В. Анчиков, М. Л. Беленький, Фармакол. и токсикол., т. 15, 6, 18 (1952). ³ C. J. Cavallito, Ann. N. Y. Acad. Sci., v. 144, 2, 900 (1967). ⁴ М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, Ацетилхолин, «Наука», 1970. ⁵ Д. А. Харкевич, А. П. Сколдинов, Журн. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, т. 15, 2, 145 (1970). ⁶ E. I. Ariens, Molecular Pharmacology, v. 1, 1964. ⁷ Н. Т. Прянишникова, В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств, М., 1973, стр. 262. ⁸ М. М. Фельдштейн, Исследование взаимодействия ионогенных поверхностноактивных веществ с синтетическими полипептидами в водных растворах. Автореф. канд. дисс. М., 1972. ⁹ А. В. Бабаков, Л. Н. Ермишкин, Е. А. Либерман, Эволюцион. биохим. и физиол., т. 102, 123 (1966). ¹⁰ Д. А. Харкевич, А. П. Сколдинов, ДАН, т. 198, № 4, 985 (1971). ¹¹ M. J. Dallemagne, E. Phillipot, Arch. Inst. Physiol., v. 59, 3, 357 (1951). ¹² J. M. Rossum, E. J. Ariens, G. N. Linsson, Biochem. Pharmacol., v. 1, 193 (1958). ¹³ J. M. Rossum, E. I. Ariens, Arch. int. Pharmacodyn., v. 118, 3-4, 393 (1959). ¹⁴ Д. А. Харкевич, Фармакол. и токсикол., т. 4, 395 (1970). ¹⁵ Д. А. Харкевич, Фармакол. и токсикол., т. 5, 531 (1970).