

Katedra i Zakład Farmakologii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: doc. dr med. Zdzisław Kleinrok

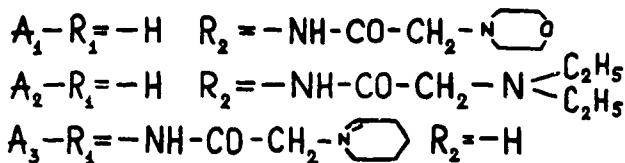
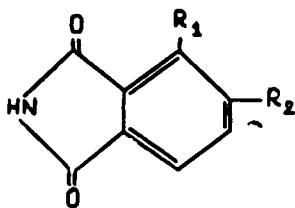
Zdzisław KLEINROK, Andrzej KSIĄŻEK, Edmund PRZEGALIŃSKI

**Niektóre własności farmakologiczne nowych pochodnych  
3- i 4-aminoacetamidowych ftalimidu**

Некоторые фармакологические свойства новых 3- и 4-аминоацетамидовых дериватов  
фталимида

Some Pharmacological Properties of New 3- and 4-aminoacetamide Derivatives of Phthalimide

Pochodne ftalimidu charakteryzują się wielokierunkowym działaniem farmakologicznym. Ostatnio Domagalina i Ochyńska (2) opisały syntezę szeregu jego nowych aminoacetamidowych pochodnych. Trzy z tych związków (ryc. 1), a mianowicie chlorowodorek 4-morfolino-acetamidoftalimidu ( $A_1$ ), chlorowodorek 4-dwuetyloaminoacetyloamino ftalimidu ( $A_2$ ) oraz chlorowodorek 3-piperydinoacetyloamino ftalimidu ( $A_3$ ) poddano badaniom farmakologicznym, szczególnie w kierunku działania ośrodkowego, a także działania miejscowo znieczulającego oraz w kierunku wpływu na układ krążenia i odchylenia.



Ryc. 1. Budowa chemiczna związków  $A_{1-3}$   
Chemical structure of the compounds  $A_{1-3}$

## METODY

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach obu płci o ciężarze ciała 18–25 g oraz na białych szczurach szczepu Wistar obu płci o ciężarze 150–200 g. Badane substancje stosowano w postaci roztworów wodnych, jedynie w trakcie oznaczania toksyczności ostrej ze względu na ograniczoną ich rozpuszczalność, stosowano zawiesiny w 0,5% wodnym roztworze tylozy. W większości testów związki te wstrzykiwano dootrzewnowo na 0,5 godz. przed doświadczeniem.

Toksyczność ostrą, wpływ na ruchliwość spontaniczną, oraz na ruchliwość zwiększoną podaniem amfetaminy, wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu, wpływ na ciepłotę ciała, badanie działania przeciwbólowego (met. „gorącej płytki”) i przeciwdrgawkowego, wpływ na zdolność utrzymywania się zwierząt na obracającym się pręcie oraz wpływ na zachowanie się ciśnienia krwi i oddychania badano posługując się metodami wcześniej opisanymi (5). Poza tym badano :

- 1) Działanie przeciwbólowe met. „writhing syndrome” (6). Myszom wstrzykiwano dootrzewnowo 3% roztwór kwasu octowego (300 mg/kg), licząc następnie liczbę epizodów „przeciągania się” w ciągu 20 min.
- 2) Wpływ na stereotypię amfetaminową (3). Oznaczono czas utrzymywania się zespołu objawów stereotypowych (węszenie, lizanie, gryzienie) u szczurów po podskórnym wstrzyknięciu DL-amfetaminy (siarczan, 10 mg/kg).
- 3) Działanie miejscowo znieczulające (1). Test ten przeprowadzono u królików, badając zdolność hamowania odruchu rogówkowego.

## WYNIKI

Toksyczność ostra. Spośród badanych związków najmniej toksyczny okazał się  $A_1$ , dla którego  $LD_{50}$  wynosi 820 (739–910) mg/kg. Toksyczność związków  $A_2$  i  $A_3$  jest znacznie większa i wynosi odpowiednio 245 (221–212) i 260 (200–338) mg/kg.

Wpływ na ruchliwość spontaniczną. Związki  $A_1$  i  $A_2$  stosowane w dawce  $1/20 LD_{50}$  pozostają bez istotnego wpływu na ruchliwość spontaniczną. Po podaniu ich w dawkach stanowiących  $1/10$  i  $1/5 LD_{50}$  obserwowano wyraźne zahamowanie ruchliwości, nie stwierdzając przy tym zależności uzyskanego efektu od zastosowanej dawki. Silniejszym działaniem charakteryzuje się związek  $A_1$ . Wyniki uzyskane dla wszystkich trzech dawek związku  $A_3$  są w tym teście statystycznie nieistotne, chociaż po podaniu dawki  $1/10 LD_{50}$  obserwowano zahamowanie ruchliwości o około 47% (tab. 1).

Wpływ na ciepłotę ciała. Wszystkie badane substancje (stosowane w dawkach  $1/10$  i  $1/5 LD_{50}$ ) obniżają ciepłotę ciała u myszy normotermicznych. Stosunkowo najsilniejszy efekt obserwowano dla pochodnej  $A_1$ . W obydwu stosowanych dawkach obniża ona ciepłotę ciała o około  $2^{\circ}C$ , przy czym działanie to utrzymuje się do 2 godzin od chwili podania. Związek  $A_3$  oznacza się znacznie słabszym efektem hipotermicznym. W zależności od użytej dawki powoduje on spadki ciepłoty o około  $0,8^{\circ}C$  lub o około  $1,7^{\circ}C$ , utrzymujące się tylko przez okres 0,5 do 1 godziny. Dla związku  $A_2$  działanie hipotermiczne (spadek o około  $1,5^{\circ}C$  w 0,5 godz. po podaniu) obserwowano tylko po większej ze stosowanych dawek ( $1/5 LD_{50}$ ).

Wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu. Jedynie związek A<sub>1</sub> w dawce 1/10 LD<sub>50</sub> przedłuża o około 50% narkozę heksobarbitalową. Pozostałe dwa związki nie wykazują w tym teście istotnego działania.

Tab. 1. Wpływ związków A<sub>1</sub>—<sub>3</sub> na ruchliwość spontaniczną u myszy  
Influence of the compounds A<sub>1</sub>—<sub>3</sub> on the spontaneous locomotor activity in mice

Związek	Dawka w mg/kg	Liczba zwierząt w grupie	Średnia ilość ruchów w % w stosunku do kontroli	p
—	—	19	100,0	—
	41	10	82,4	> 0,7
A <sub>1</sub>	82	10	19,7	< 0,01
	164	10	15,0	< 0,01
	12,2	10	123,9	> 0,7
A <sub>2</sub>	24,5	9	32,2	< 0,02
	49	10	31,9	< 0,02
	13	10	102,1	> 0,9
A <sub>3</sub>	26	9	52,2	> 0,1
	52	9	79,0	> 0,5

Działanie przeciwbólwe metodą „gorącej płytki”. Żadna z badanych substancji podana w dawce 1/10 LD<sub>50</sub> nie wykazuje w tym teście istotnego działania. Natomiast po podaniu tych związków w większej dawce (1/5 LD<sub>50</sub>) obserwowano statystycznie istotne przedłużenie czasu wystąpienia reakcji obronnych na zastosowany bodziec termiczny. Dla związku A<sub>1</sub> efekt ten utrzymuje się przez okres 1 godz., a dla związku A<sub>2</sub> i A<sub>3</sub> tylko 0,5 godz. od chwili podania.

Działanie przeciwbólwe metodą „writhing syndrome”. Związki A<sub>2</sub> i A<sub>3</sub> zastosowane w dawkach 1/10 i 1/5 LD<sub>50</sub> działają z podobną siłą wyraźnie zmniejszając liczbę „epizodów przeciągania się”. W dawce 1/20 LD<sub>50</sub> są one w tym teście nieefektywne. Działanie przeciwbólwe substancji A<sub>1</sub> pojawia się dopiero po wstrzyknięciu jej w dawce 1/5 LD<sub>50</sub> (tab. 2).

Wpływ na zachowanie się ciśnienia krwi i oddychania. Wszystkie trzy badane substancje, stosowane w dawkach stanowiących 1/80 lub 1/40 LD<sub>50</sub> (obliczonej dla myszy), obniżają ciśnienie tętnicze krwi o około 20—30 mm Hg, przy czym zmiany te utrzymują się od 1 do 4 min. Równocześnie nie obserwowano żadnych charakterystycznych zmian w oddychaniu. Po zastosowaniu dawki 1/20 LD<sub>50</sub> obserwowano 20 do 40% śmiertelności wśród zwierząt. Dawki stanowiące 1/10 LD<sub>50</sub> były z reguły śmiertelne dla wszystkich użytych do doświadczeń zwierząt.

W pozostałych testach nie stwierdzono wpływu badanych substancji ani na działanie amfetaminy (hiperaktywność motoryczną, stereotypia), ani na zdolność utrzymywania się myszy na obracającym się przecie. Nie stwierdzono też działania przeciwdrgawkowego ani miejscowo znieczulającego.

Tab. 2. Działanie przeciwbólowe („writhing syndrome”) związków A<sub>1-3</sub>  
Analgesic activity (“writhing syndrome”) of the compounds A<sub>1-3</sub>

Związek	Dawka w mg/kg	Liczba zwie- rząt w grupie	Średnia ilość epi- zodów „przeciaga- nia się” w % w stosunku do kon- troli	p
—	—	29	100	—
A <sub>1</sub>	82	10	101,7	> 0,9
	164	10	43,8	< 0,001
A <sub>2</sub>	12,2	9	99,3	> 0,9
	24,5	10	63,4	< 0,001
	49	10	40,1	< 0,001
A <sub>3</sub>	13	10	93,6	> 0,8
	26	10	59,3	< 0,001
	52	10	47,9	< 0,001

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Badane przez nas trzy pochodne ftalimidu zsyntetyzowane zostały z myślą o możliwości ich działania miejscowo znieczulającego (2). Ponieważ jednak dane z piśmiennictwa wskazują, że N-pochodne ftalimidu bądź tetrahydroftalimidu mogą odznaczać się działaniem sedatywnym (4, 7), dlatego też prowadzone przez nas farmakologiczne badania wspomnianych związków obejmowały zarówno poszukiwania ewentualnego działania miejscowo znieczulającego, jak i wpływu na ośrodkowy układ nerwowy.

Z przedstawionych obserwacji wynika, że badane związki — mimo stosowania ich w stężeniach 2% — pozbawione są działania miejscowo znieczulającego w zastosowanym teście. Działania takiego nie wykazano nawet dla związku A<sub>2</sub>, który można uważać za analog ksylokainy. Stwierdzono natomiast, że związki te wykazują słabe działanie deprymujące na ośrodkowy układ nerwowy oraz odznaczają się pewną aktywnością przeciwbólową. Na ich ośrodkowe działanie deprymujące wskazuje zdolność hamowania ruchliwości spontanicznej, obniżenia ciepłoty ciała, chociaż równocześnie nie obserwowano ich istotnego wpływu (poza związkiem A<sub>1</sub>) na działanie heksobarbitalu zastosowanego w dawce narkotycznej. Należy przy tym pod-

kreślić, że wymienione wyżej efekty uzyskiwano po podaniu badanych związków w dawkach nie zaburzających motoryki zwierząt.

Przy zastosowaniu metody „writhing syndrome” (wyniki statystycznie istotne uzyskano z reguły dla dawek stanowiących 1/10 LD<sub>50</sub>), działanie przeciwbólowe zaznacza się silniej niż w teście „gorącej płytki”, kiedy to istotne przedłużenie czasu wystąpienia reakcji obronnych notowano dopiero po podaniu dawek odpowiadających 1/5 LD<sub>50</sub>.

Badane związki nie wykazują własności przeciwdrgawkowych, a ich wpływ na ciśnienie tętnicze krwi jest niewielki i krótkotrwały. Reasumując, wydaje się, że:

1) Badane związki wykazują słabą aktywność biologiczną (ośrodkowe działanie deprymujące oraz działanie przeciwbólowe) nie rokującą im możliwości zastosowania praktycznego.

2) Możliwości znalezienia związków obdarzonych działaniem miejscowo znieczulającym w grupie aminoacetamidowych ftalimidu są niewielkie.

3) Istnieje możliwość poszukiwania dalszych pochodnych 3- i 4-aminoacetamidowych ftalimidu obdarzonych silniejszym działaniem przeciwbólowym.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Danek A., Madej A., Mach W.: *Dissert. Pharmacol.* **18**, 415—421, 1966.
2. Domagalina E., Ochyńska J.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* (w druku).
3. Herman Z. S.: *Psychopharmacologia*, **11**, 136—142, 1967.
4. Kleinrok Z., Malec D., Langwiński R., Łastowski Z., Jagiełło E.: *Acta Pol. Pharm.* (w druku).
5. Kleinrok Z., Przegaliński E., Osiak-Wydra A., Piaskowska A., Ziaja Z., Biliński S.: *Annal. Univ. M. Curie Skłodowska Lublin, Sec. D* **26**, 127—135, 1971.
6. Witkin L. B., Heubner C. F., Galdi F., O. Keefe E., Spitaletta P., Plummer A. J.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **133**, 400—408, 1961.
7. Wuest H. M., Sigg E. B., Fratta I.: *Life Sci.* **3**, 721—724, 1964.

Otrzymano 15.IV.1971

#### РЕЗЮМЕ

Провели фармакологические исследования (местноанестезирующее и центральное действие, влияние на кровяное давление и дыхание) 3-х новосинтезированных 3- и 4-аминоацетамидовых дериватов фталимида.

Доказано, что исследованные соединения не обладают местноанестезирующими свойствами, но характеризуются слабым депрессивным действием на центральную нервную систему, а также слабым болеугнетающим действием. Их влияние на кровяное давление оказалось небольшое.

## SUMMARY

Pharmacological investigations of the three newly synthesized 3- and 4-aminoacetamide derivatives of phthalimide were performed in order to show their local anaesthetic activity, central action and influence on blood pressure and respiration.

It was found that the compounds examined have no local anaesthetic properties, but have a weak depressive effect on the central nervous system and some analgesic activity. Their influence on blood pressure is very small.