

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

Zdzisław KLEINROK, Edmund PRZEGALIŃSKI,
Ewa JAGIEŁŁO-WÓJTOWICZ,
Alicja KRUSZEWSKA

**Niektóre własności farmakologiczne nowych pochodnych
kwasu propionowego, dwumetyloindolu i czterowodorokarbazolu ***

Некоторые фармакологические свойства новых производных пропионовой кислоты,
диметилиндола и тетрагидрокарбазола

Some Pharmacological Properties of New Derivatives of Propionic Acid,
Dimthylindole and Tetrahydrocarbazole

W ramach badań nad nowymi związkami o spodziewanym działaniu psychotropowym (2, 3) podjęto doświadczenia w celu wstępnej oceny farmakologicznej 23 nowych pochodnych ** kwasu propionowego, dwumetyloindolu i czterowodorokarbazolu, dla których wspólnym fragmentem cząsteczki jest ugrupowanie indolowe. Nasza praca przedstawia wyniki tych badań i dotyczy następujących związków:

B₁ — Hydrazyd kwasu β -(2,3-cyklopentanoindolilo-1)-propionowego,

B₂ — Hydrazyd kwasu β -(1,2,3,4-czterowodorokarbazolilo-9)-propionowego,

B₃ — Hydrazyd kwasu β -(2,3-cykloheptanoindolilo-1)-propionowego

B₄ — Hydrazyd kwasu β -(1,2-benzo-3,4-dwuwodorokarbazolilo-9)-propionowego,

B₅ — Etylojodek estru dwutyloaminoetylowego kwasu β -(1,2-benzo-3,4-dwuwodorokarbazolilo-9)-propionowego,

B₆ — Etylojodek estru dwutyloaminoetylowego kwasu β -(2,3-cyklopentanoindolilo-1)-propionowego,

* Praca subsydiowana przez Zjednoczenie Przemysłu Farmaceutycznego „Polfa”.

** Związki zostały zsyntetyzowane przez W. E. Hanna i współprac. w Katedrze Chemii Organicznej Uniwersytetu Łódzkiego.

B₇ — Chlorowoderek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu β -(2,3-cykloheptanoindolilo-1)-propionowego,

B₈ — Cytrynian estru dwuetyloaminoetylowego kwasu β -(1,2-benzo-3,4-dwuodorokarbazolilo-9)-propionowego,

B₉ — Etylojodek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu β -(2,3-cykloheptanoindolilo-1)-propionowego,

B₁₀ — Chlorowoderek 1-(γ -imino- γ -pirolidynopropylo)-2,3-dwumetyloindolu,

B₁₁ — Chlorowoderek 1-(γ -imino- γ -piperidynopropylo)-2,3-dwumetyloindolu,

B₁₂ — Chlorowoderek 1-(γ -imino- γ -morfolinopropylo)-2,3-dwumetyloindolu,

B₁₃ — Siarczan 9-(2-aminoetylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₁₄ — Chlorowoderek 9-(2-aminoetylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₁₅ — Chlorowoderek 1-(γ -imino- γ -benzyloaminopropylo)-2,3-dwumetyloindolu,

B₁₆ — Chlorowoderek 9-(2-amidynoetylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₁₇ — Chlorowoderek 9-(γ -imino- γ -dwuetyloaminopropylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₁₈ — Chlorowoderek 9-(γ -imino- γ -izopropyloaminopropylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₁₉ — Chlorowoderek 9-(γ -imino- γ -benzyloaminopropylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₂₀ — Siarczan 9-(2-guanidynoetylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₂₂ — Hydrazyd kwasu β -(2-dwumetyloindolilo-1)-propionowego,

B₂₃ — Siarczan 9-(3-aminopropylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu,

B₂₄ — Siarczan 9-(3-guanidynopropylo)-1,2,3,4-czterowodorokarbazolu.

METODY

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach obu płci, o ciężarze ciała 18—25 g. Jedynie wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie badano na białych szczurach, szczepu Wistar, obu płci, o ciężarze ciała 200—300 g. Badane substancje w testach przeprowadzonych na myszach wstrzykiwano dootrzewnowo. Związki rozpuszczalne (B_{7—20}) stosowano w postaci roztworów w 0,9% wodnym roztworze NaCl, pozostałe (B_{1—6} i B_{22—24}) — w postaci zawiesin w 0,5% wodnym roztworze tylozy, podając je zawsze na 1 godz. przed testem. Wartości LD₅₀ i ED₅₀ obliczano wg Litchfielda i Wilcoxa (4).

Toksyczność ostra. Toksyczność ostrą oceniano jako LD₅₀ po podaniu kilku dawek każdej z badanych substancji grupom myszy, liczącym po 8 zwierząt. Obserwacje prowadzono przez 48 godzin.

Wpływ na odruch postawy badano w trakcie oznaczania toksyczności ostrej. Za reakcję pozytywną przyjmowano zniesienie odruchu postawy na okres co najmniej 2 minut.

Wpływ na ruchliwość spontaniczną. W tekście tym posługiwano się metodą fotokomórkową. Myszy umieszczano w klatkach pojedynczo na okres 30 minut. Każda grupa liczyła 8 zwierząt. Siłę działania badanych substancji oceniano określając wartość ED_{50} (dawka zmniejszająca ruchliwość o 50% w stosunku do ruchliwości zwierząt grupy kontrolnej).

Wpływ na działanie podprogowej dawki heksobarbitalu. Test ten wykonano tylko dla związków B_{1-4} i B_{22} . Heksobarbital (sól sodowa, roztwór wodny) podawano dootrzewnowo w dawce podprogowej (35 mg/kg), nie znośzącej u zwierząt kontrolnych odruchu postawy. Każda grupa liczyła 8 myszy. Siłę działania badanych związków oceniano określając wartość ED_{50} (dawka powodująca zniesienie odruchu postawy u 50% zwierząt).

Wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu. Heksobarbital (sól sodowa, roztwór wodny, 80 mg/kg) wstrzykiwano dootrzewnowo. Każda grupa liczyła 8 myszy. Za kryterium działania przyjmowano czas trwania narkozy, tj. czas upływający od zaniku do powrotu odruchu postawy. Siłę działania badanych związków oceniano określając wartość HD_{100} (dawka powodująca przedłużenie narkozy heksobarbitalowej o 100%).

Wpływ na ciepłotę ciała zwierząt normotermicznych. Ciepłotę ciała mierzono w odbytnicy termometrem termistorowym. Przed podaniem badanych substancji dokonywano 3 pomiarów w odstępach półgodzinnych, a średnią z nich uznawano za temperaturę wyjściową. Następnie mierzono ciepłotę w 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6 i 24 godz. po podaniu. Każda grupa liczyła 8 myszy.

Wpływ na zdolność utrzymywania się zwierząt na obracającym się pręcie. Test ten wykonywano wg metody Grossa i współprac. (1). Szybkość obrotów pręta wynosiła 3/min. Zwierzęta badano co 0,5 godz. po podaniu badanych związków. Czas pojedynczej obserwacji wynosił 2 min. Każda grupa liczyła 6 myszy.

Wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie. Szczury usypiano uretanem etylowym (1,4 g/kg i.p.). Ciśnienie krwi mierzono sposobem krwawym — w tętnicy szyjnej, którą łączono z manometrem rtęciowym Condona. Oddychanie rejestrowano przy pomocy bębienka Marey'a połączonego z rurką tracheotomijną wprowadzoną do tchawicy. Badane substancje wstrzykiwano do żyły szyjnej w dawkach stanowiących część LD_{50} obliczonej dla myszy.

WYNIKI

Toksyczność ostra. Uzyskane wyniki przedstawiono w tab. 1. Spośród badanych związków najbardziej toksyczny okazał się B_{19} ($LD_{50} = 44$ mg/kg). Podobną toksycznością odznaczają się pochodne B_{10} , B_{11} , i B_{15-18} , dla których LD_{50} waha się w granicach od 51 mg/kg (B_{16}) do 79 mg/kg (B_{11}). Najmniejszą toksycznością odznacza się związek B_8 ($LD_{50} = 785$ mg/kg). Toksyczność pozostałych pochodnych wyrażona jako LD_{50} wahała się w granicach od 145 mg/kg (B_{22}) do 320 mg/kg (B_2 i B_{13}).

Wpływ na odruch postawy. Spośród badanych związków jedynie pochodne B_{1-4} i B_{22-24} znoszą odruch postawy u myszy. Efekt ten pojawia się jednak dopiero po zastosowaniu dawek zbliżonych do śmiertelnych, na co wskazują obliczone wartości ED_{50} niewiele odbiegające od odpowiednich dawek toksycznych (LD_{50}) (tab. 1).

Wpływ na ruchliwość spontaniczną. Związki B_{1-4} , $B_{16,17}$ i $B_{23,24}$ hamują ruchliwość spontaniczną u myszy. Stosunkowo najsilniejszym działaniem w tym teście odznaczają się pochodne B_3 i B_{24} , dla których ED_{50} stanowi ok. $1/10 LD_{50}$. Dla związków B_4 i B_{16} dawka hamująca ruchliwość o 50% (ED_{50}) stanowi $1/5 LD_{50}$, dla pochodnych B_{1-3} i B_{17} — leży powyżej $1/5 LD_{50}$. Pozostałe pochodne mimo stosowania ich w dawkach aż do $1/5 LD_{50}$ nie wpływają w sposób istotny na ruchliwość spontaniczną (tab. 1).

Wpływ na działanie podprogowej dawki heksobarbitalu. Z badanych w tym teście 5 związków (B_{1-4} i B_{22}) wszystkie potęgują działanie podprogowej dawki tego narkotyku, odznaczając się przy tym wysokimi współczynnikami terapeutycznymi (stosunek $LD_{50} : ED_{50}$). Współczynniki te wahają się od 66 (B_4) do 285 (B_3) (tab. 1).

Wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu. Poza pochodnymi B_{11} i B_{18} , wszystkie pozostałe związki potęgują działanie heksobarbitalu zastosowanego w dawce narkotycznej. Najsilniejszym efektem odznaczają się tu pochodne B_{1-4} i B_{22} , dla których wartości HD_{100} stanowią $1/160-1/40 LD_{50}$. Pozostałe związki działają w tym teście znacznie słabiej, przy czym dawki przedłużające o 100% narkozę heksobarbitalową stanowią dla nich $1/10-1/5 LD_{50}$ (tab. 1).

Wpływ na ciepłotę ciała zwierząt normotermicznych. Związki B_7 , B_8 , B_{12} , B_{13} , B_{18} i B_{19} mimo stosowania ich w dawkach do $1/5 LD_{50}$ pozostają bez wpływu na ciepłotę ciała u myszy. Pochodne B_{10} , B_{11} , B_{14} , B_{15} , B_{17} i B_{22} odznaczają się bardzo słabym działaniem hipotermicznym — po podaniu ich w dawkach stanowiących $1/5 LD_{50}$ obserwowano spadki ciepłoty o $0,5-1^{\circ}C$. Silniejszy efekt hipotermiczny uzyskano dla związków B_{1-6} , B_9 , B_{20} , B_{23} i B_{24} . Pochodne te zastosowane w dawkach stanowiących $1/5 LD_{50}$ obniżają temperaturę o $1,5-3^{\circ}C$. Wreszcie najsilniejszym działaniem w tym teście odznaczał się związek B_{16} , który podany również w dawce odpowiadającej $1/5 LD_{50}$ obniżał ciepłotę ciała o $4^{\circ}C$.

Wpływ na zdolność utrzymywania się zwierząt na obracającym się pręcie. Jedynie związki B_1 , B_2 i B_3 powodują zaburzenia motoryki u myszy. Obliczone dla nich wartości ED_{50} (dawka zaburzająca zdolność utrzymywania się na obracającym się pręcie u 50% zwierząt) stanowią ok. $1/7$ odpowiednich dawek toksycznych (LD_{50}). Pozostałe pochodne mimo stosowania ich w dawkach do $1/5 LD_{50}$ pozostały w tym teście bez wpływu.

Wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie. Badane związki podawano w dawkach odpowiadających $1/160-1/5 LD_{50}$ obliczonej dla myszy, aż do uzyskania efektu śmiertelnego. Wszystkie pochodne stosowane w dawkach poniżej śmiertelnych wywołują krótkotrwałe (1—3 mi-

Tab. 1. Toksyczność ostra oraz wpływ związków B₁₋₂₀ i B₂₂₋₂₄ na odruch postawy, ruchliwość spontaniczną oraz działanie podprogowej i narkotycznej dawki hekso-barbitalu

Acute toxicity and the influence of the compounds B₁₋₂₀ and B₂₂₋₂₄ on the righting reflex, the spontaneous locomotor activity and the effect of subthreshold and narcotic doses of hexobarbital

Związek	LD ₅₀ mg/kg i.p.	Wpływ na odruch postawy ED ₅₀ mg/kg i.p.	Wpływ na ruchliwość spontaniczną ED ₅₀ mg/kg i.p.	Wpływ na działanie podprogowej dawki hekso-barbitalu ED ₅₀ mg/kg i.p.	Wpływ na działanie narkotycznej dawki hekso-barbitalu HD ₁₀₀ mg/kg i.p.
B ₁	170 (150,4— 192,1)	170	>34	3,0	4,2
B ₂	320 (251,9— 406,4)	220	>64	1,6	2,0
B ₃	285 (180,0— 484,5)	230	>57	1,0	<1,8
B ₄	265 (215,4— 316,9)	180	53	4,0	6,6
B ₅	158 (139,8— 177,5)	a	b	—	15,8
B ₆	155 (135,9— 176,7)	a	b	—	31,0
B ₇	187 (171,5— 203,8)	a	b	—	>37,4
B ₈	785 (560,7—1099,0)	a	—	—	—
B ₉	163 (114,8— 231,5)	a	b	—	16,3
B ₁₀	64 (52,9— 77,4)	a	b	—	6,4
B ₁₁	79 (57,2— 109,0)	a	b	—	b
B ₁₂	162 (135,0— 194,0)	a	b	—	16,2
B ₁₃	320 (248,1— 412,8)	a	b	—	32,0
B ₁₄	310 (227,9— 421,6)	a	b	—	15,5
B ₁₅	56 (47,9— 65,5)	a	b	—	5,6
B ₁₆	51 (43,5— 59,8)	a	10	—	3,8
B ₁₇	54 (48,2— 60,5)	a	>11	—	5,4
B ₁₈	66 (51,9— 83,8)	a	b	—	b
B ₁₉	44 (36,6— 61,2)	a	b	—	6,6
B ₂₀	200 (188,7— 212,0)	a	b	—	30,0
B ₂₂	145 (124,0— 166,7)	110	b	0,7	0,8
B ₂₃	230 (179,1— 292,1)	200	23	—	11,5
B ₂₄	180 (121,9— 217,0)	180	14	—	18,0

a — brak wpływu na odruch postawy, b — brak wpływu mimo stosowania dawek stanowiących 1/5 LD₅₀.

nuty) i niewielkie (do 25 mm Hg) spadki ciśnienia krwi, bez wyraźnych zmian w oddychaniu.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DyskusJA

Z badanej serii 23 nowych pochodnych kwasu propionowego, dwumetyloindolu i czterowodorokarbazolu charakteryzujących się obecnością ugrupowania indolowego jako wspólnego dla nich fragmentu cząsteczki, jedynie substancje B_{1-14} i B_{22} odznaczają się pewnym działaniem farmakologicznym, ocenianym głównie w kierunku ich wpływu na ośrodkowy układ nerwowy.

Przejawia się ono przede wszystkim zdolnością potęgowania działania heksobarbitalu, przy czym za ośrodkowym mechanizmem tego efektu przemawia fakt, że pojawia się on po zastosowaniu tego narkotyku nie tylko w dawce narkotycznej, ale i podprogowej. Należy przy tym zwrócić uwagę na siłę działania wspomnianych 5 pochodnych w obydwu testach — obliczone odpowiednio HD_{100} i ED_{50} są wielokrotnie niższe tak od dawek toksycznych (LD_{50}), jak i od dawek powodujących zaburzenia motoryki (w odniesieniu do pochodnych B_{1-3}). Poza działaniem pronarkotycznym powyższe związki wykazują słabe działanie hipotermiczne oraz wykazują zdolność hamowania ruchliwości spontanicznej u myszy, choć w przypadku pochodnych B_{1-3} ten ostatni efekt uwidacznia się dopiero po zastosowaniu dawek, które równocześnie powodują zaburzenia motoryki.

Większość pozostałych badanych pochodnych wykazuje słabe działanie synergistyczne w stosunku do heksobarbitalu zastosowanego w dawce narkotycznej, niektóre z nich odznaczają się słabym efektem hipotermicznym, a związki B_9 , B_{16} , B_{17} , B_{23} i B_{24} hamują także w pewnym stopniu ruchliwość spontaniczną. Jednakże efekty te są bardzo słabo zaznaczone i pojawiają się z reguły dopiero po zastosowaniu dawek stanowiących $1/10$ — $1/5$ LD_{50} . Żaden z badanych związków nie odznacza się istotnym wpływem na układ krążenia i oddychania.

Porównując budowę chemiczną poddanych wstępnej ocenie farmakologicznej pochodnych, należy zwrócić uwagę na fakt, że wszystkie związki odznaczające się stosunkowo największą aktywnością biologiczną (potęgujący wpływ na działanie heksobarbitalu) są hydrazydami kwasu propionowego, przy czym charakter podstawnika heterocyklicznego wydaje się nie mieć tutaj większego znaczenia.

Z uwagi na znaczne potęgowanie działania heksobarbitalu przez wyżej wspomniane hydrazydy kwasu propionowego wydają się celowe dalsze poszukiwania innych pochodnych o zbliżonej budowie chemicznej.

PIŚMIENICTWO

1. Gross F., Tripod J., Meier R.: Schweiz. Med. Wschr., 85, 305—309, 1955.
2. Kleinrok Z., Przegaliński E., Żebrowska-Łupina I., Borzęcki Z., Szurska H., Wielosz M., Szurska G.: Dissert. Pharm. Pharmacol., 23, 113—119, 1971.
3. Kleinrok Z., Przegaliński E., Żebrowska-Łupina I., Borzęcki I., Wielosz M., Góral W.: Dissert. Pharm. Pharmacol., w druku.
4. Litchfield J. T., Wilcoxon F.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 96, 99—113, 1949.

Otrzymano 11 IV 1973.

РЕЗЮМЕ

Были проведены фармакологические исследования 23 новосинтезированных производных пропионовой кислоты, диметилиндола и тетрагидрокарбазола, главным образом в направлении их центрального действия. Доказано, что соединения B_{1-4} и B_{22} (гидразиды пропионовой кислоты) обладают депрессивным влиянием на центральную нервную систему, проявляющимся в потенциализации действия гексобарбитала, применяемого в подпороговой и наркотической дозе, в слабом гипотермическом действии и торможении спонтанной подвижности. Все остальные производные не оказывают существенного влияния на центральную нервную систему.

SUMMARY

Pharmacological investigations of 23 newsynthesized derivatives of propionic acid, dimethylindole and tetrahydrocarbazole have been performed to show their influence especially on the central nervous system.

It was ascertained that compounds B_{1-4} and B_{22} (Hydrazides of propionic acid) had a depressive effect on the central nervous system. They potentiated the action of hexobarbital given in subthreshold and narcotic doses, had a weak hypotermic effect and inhibited the spontaneous mobility. All other compounds seem to have no significant effect on the central nervous system.

