

KRYSTYNA JAKIMOWSKA

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE NIEKTÓRYCH AROMATYCZNYCH ZWIĄZKÓW BORU

Z Pracowni Farmakologicznej Instytutu Gruźlicy
z Zakładu Farmakologii Instytutu Leków w Warszawie
Kierownik: doc. dr J. Venulet

Zainteresowanie organicznymi połączeniami boru wzrasta z roku na rok. Związki alifatyczne w postaci borowodorów znalazły zastosowanie, jako materiał pędny w technice raketowej, natomiast związki aromatyczne pozostawały przez długi okres czasu zagadnieniem otwartym. Rozwój chemii tych ostatnich połączeń datuje się zaledwie od kilku lat. Pod względem farmakodynamicznym związki te stanowią grupę połączeń mało znanych. Prace na ten temat prowadzone są zaledwie w trzech ośrodkach, a kierunek i założenia, jakie stawiają sobie autorzy, są zupełnie odmienne.

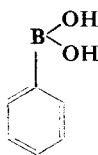
Caujolle i wsp. [1—10] prowadzą swoje doświadczenia pod kątem działania na ośrodkowy układ nerwowy, natomiast eksperymenty *Gilmana* i jego zespołu, zmierzają do wykorzystania działania przeciwnowotworowego i pozostają w związku z dużą zawartością radioaktywnego izotopu B_{10} , który stanowi 18,83% B_{11} .

Założenia *Serafinowej*, odnośnie wyboru i syntezy aromatycznych związków boru, przedstawiają jeszcze inny pogląd. Chcąc przekonać się, jaki wpływ będzie wywierać bor, wprowadzono go pod postacią $\text{—B} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}$

do związków aromatycznych znanych zarówno z punktu widzenia chemii, jak i działania biologicznego. Jako substancje macierzyste wybrano benzen, toluen i kwas benzoesowy, mając na uwadze ich małą aktywność biologiczną.

Rozważania na temat ewentualnego działania tych nowych pochodnych opierały się na założeniach teoretycznych oraz pracach *Caujolle* i współprac. [1—10], zajmujących się właściwościami farmakologicznymi kwasu fenyloborowego. Obecność boru w tych związkach pozwalała spodziewać się pewnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, przy czym powinno ono mieć charakter depresyjny. Za tym samym przemawiały także fizykochemiczne właściwości substancji wyjściowych, ze względu na powinowactwo do tkanki nerwowej (benzen, toluen).

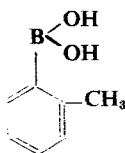
Tabela 1



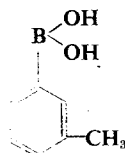
Kwas 1) fenyloborowy (T-500)
LD₅₀=221 mg/kg i. v. — myszy 2)



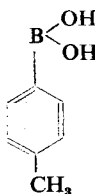
Benzen
LD₅₀=1,1 g/kg i. p. — szczury 3) (11)



Kwas 1) o-metylo-fenyloborowy (T-507)
LD₅₀=181 mg/kg i. v. — myszy 2)



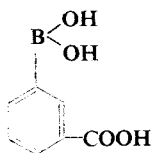
Kwas m-metylo-fenyloborowy (T-508)
LD₅₀=167 mg/kg i. v. — myszy 2)



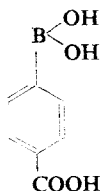
Kwas 1) -p-metylo-fenyloborowy (T-509)
LD₅₀=172 mg/kg i. v. — myszy 2)



Toluen
LD₅₀=1,0—1,7 g/kg i. p. szczury 3) (13)



Kwas 1) m-karboksy-fenyloborowy (T-510) p. o. >
> 3,0 g/kg — szczury 3)



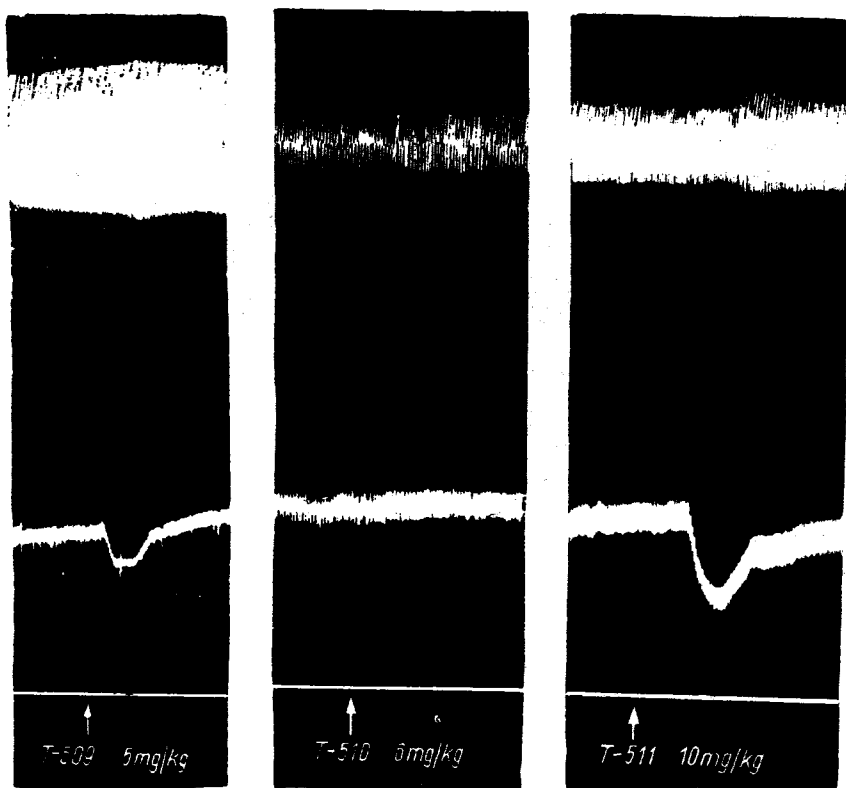
Kwas 1) p-karboksy-fenyloborowy (T-511) p. o. >
> 3,0 g/kg — szczury 3)



Kwas 1) benzoesowy
LD₅₀=1,7 g/kg i. v. szczury 3) (13)

Acid 1); Mice 2); Rats 3).

Dla czterech pierwszych pochodnych, oznaczonych symbolami T-500, T-507, T-508 i T-509, określono LD_{50} na myszach według metody Reeda i Muencha, podając preparat dożylnie i obserwując zwierzęta przez trzy dni. Dwa pozostałe związki T-510 i T-511 — ze względu na bardzo małą rozpuszczalność podawano doustnie i stwierdzono, że są bardzo mało toksyczne, gdyż dawka śmiertelna dla szczura jest wyższa niż 3 g/kg.

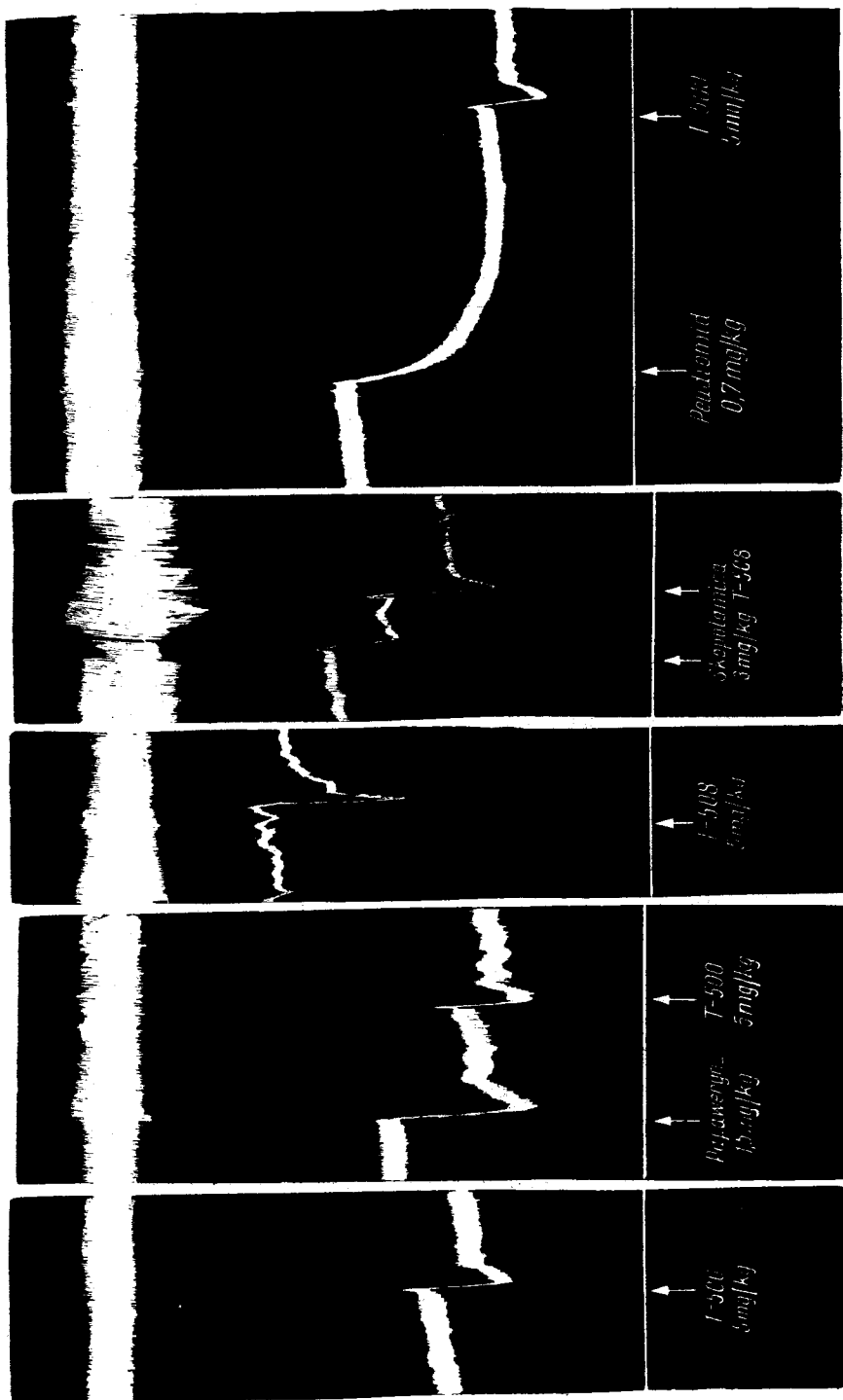


Ryc. 1 a, b, c. Królik w narkozie uretanowej. Krzywa górna — oddech; krzywa środkowa — ciśnienie krwi; krzywa dolna — linia zerowa.

Fig. 1 a, b, c. Rabbit under urethan anaesthesia. Upper curve — respiration; middle curve — blood pressure; bottom curve — zero line.

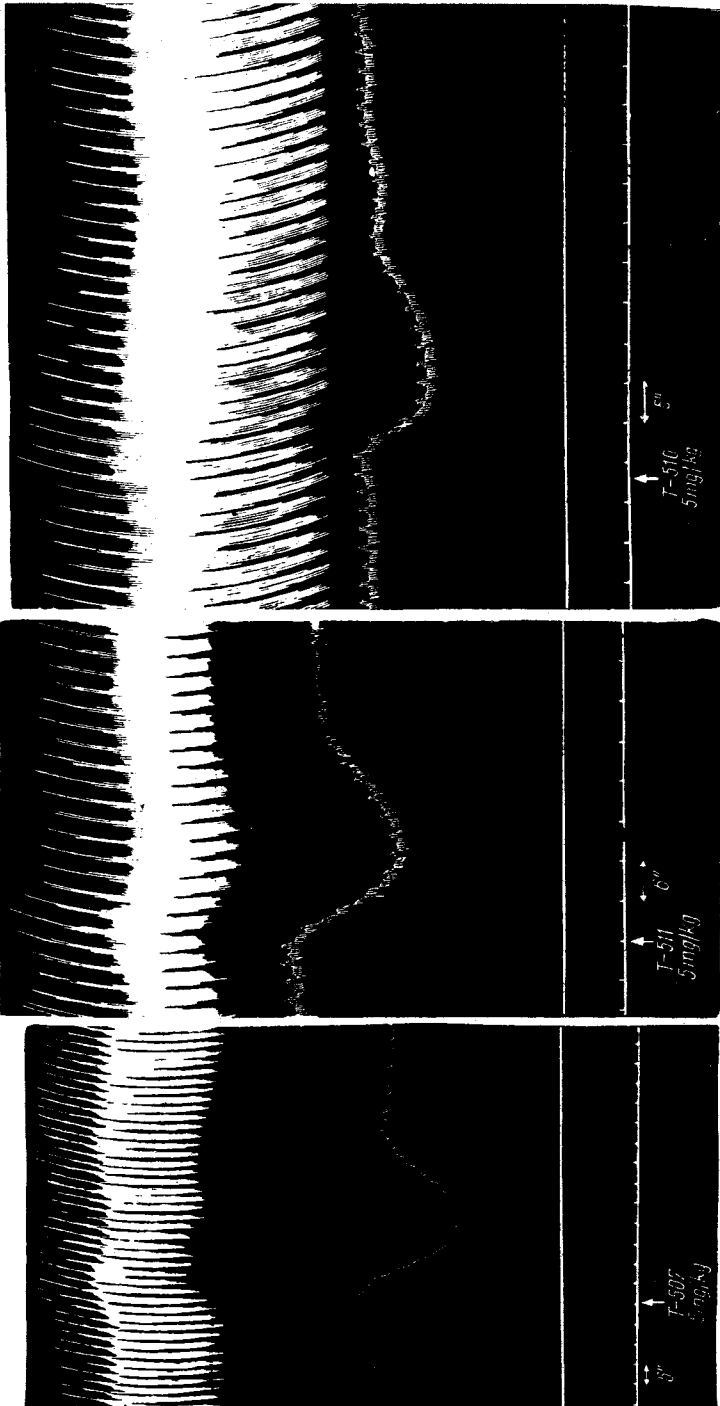
Następnie przekontrolowano wpływ tych preparatów na ciśnienie tętnicze i oddech królika w narkozie uretanowej. Stwierdzono krótkotrwałe i niezbyt głębokie spadki ciśnienia krwi. W oddechu zmian nie zaobserwowano (ryc. 1).

Analizując przyczynę wywołującą spadki ciśnienia krwi, wykonano szereg eksperymentów, blokując kolejno mechanizmy odpowiedzialne za obniżenie ciśnienia. Podawano atropinę, skopolaminę, antystynę, fenergan,



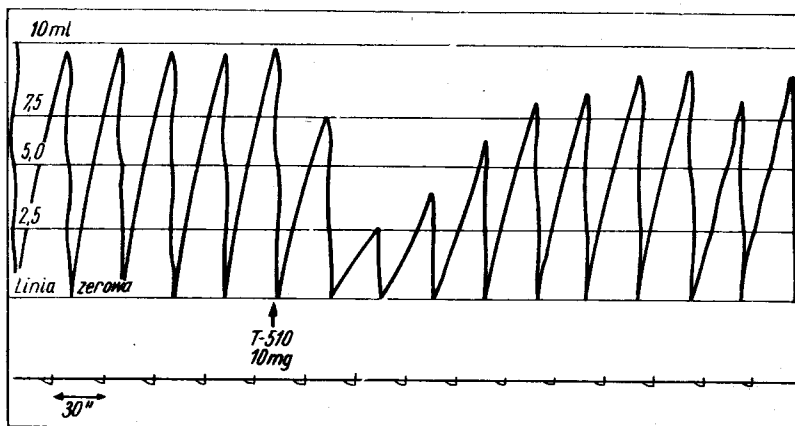
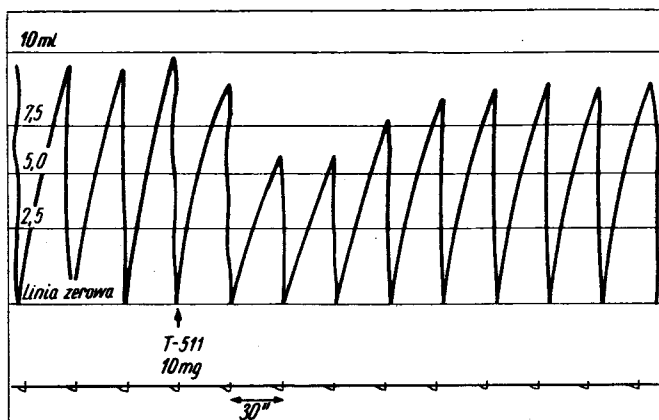
Ryc. 2 a, b, c, d, e. Kot w narkozie uretanowej. krzywa górna — oddech; krzywa środkowa — ciśnienie krwi; krzywa dolna — linia zerowa. Upper curve — respiration; mid middle curve — blood pressure; bottom curve — zero line.

Fig. 2 a, b, c, d, e. Cat under urethan anaesthesia. Upper curve — respiration; mid middle curve — blood pressure; bottom curve — zero line.



Ryc. 3 a, b, c. Kot w narkozie uretanowej. Krzywa pierwsza od góry — kardiometr; krzywa druga od góry — ciśnienie krwi; krzywa trzecia — linia zerowa; krzywa czwarta — czas odcinany do 6 sekund.
 Fig. 3 a, b, c. Cat under urethan anaesthesia. Uppermost curve — cardiometer; second curve — blood pressure; third curve — zero line; fourth curve — time marked every six seconds.

pendiomid, trazentynę i papawerynę, a następnie badano pochodne boru. Żaden z wymienionych środków nie zapobiegał wystąpieniu spadku ciśnienia tętniczego wywołanego przez pochodne boru. Jedynie po niektórych z nich (T-507 i T-510) działanie hipotensyjne było słabiej zaznaczone (ryc. 2).



Ryc. 4. Perfuzja kończyn tylnych szczura.

Fig. 4. Perfusion of a rat's hind extremities.

W celu dokładniejszego zanalizowania punktu uchwytu, wykonano badania na sercu kota *in situ*, posługując się kardiometrem Hendersona (ryc. 3).

Działanie wszystkich pochodnych boru jest jakościowo podobne. Bezpośrednio po iniekcji preparatu następuje krótkotrwały wzrost ciśnienia, po którym obserwuje się spadek. Krzywa kardiometryczna wykazuje

zwiększenie napięcia mięśnia serca przy jednoczesnym lepszym jego wypełnieniu w rozkurczu. Objętość wyrzutowa i minutowa nie ulega zmianom. Spadek ciśnienia nie znajduje odbicia na krzywej kardiometrycznej.

Jako uzupełnienie badań, odnośnie wpływu związków boru na układ krążenia, wykonano perfuzję kończyn dolnych szczura. Kaniulę wprowadzano do *aorta descendens* poniżej tętnic nerkowych, a objętość płynu wypływającego z *v. cava inf.* — rejestrowano (ryc. 4). Eksperymenty te wykazały, że kwas fenyloborowy i jego trzy metylo-pochodne, po chwilowym skurczu naczyń powodują ich rozszerzenie. Efekt ten nie utrzymuje się długo, jednak obserwacje te pokrywają się z wynikami doświadczeń przeprowadzonych na całym zwierzęciu. Występujący w toku perfuzji począt-

Tabela 2.

Potencjalizacja narkozy etanolowej 1)

Czas trwania snu (w min.) 2)

Kontrola 3)	T-500	T-507	T-508	T-509	T-510	T-511
28,5	39,1	42,7	38,5	36,4	26,4	25,6

Przedłużenie czasu snu w porównaniu z grupą kontrolną 4)

—	10,5	13,8	10,5	8,2	—	—
—	(36,8%)	(48,4%)	(36,8%)	(28,8%)	—	—

Potentialization of ethanol anaesthesia 1); Sleep duration (in min.) 2); Control 3); Prolongation of sleep as compared to the control group 4).

kowy skurcz i następowy rozkurcz naczyń, są w zgodzie z zachowaniem się krzywej ciśnienia i przemawiają za tym, że u źródeł wahań leży mechanizm naczyniowy. Wzrost objętości serca jest prawdopodobnie następstwem zwiększonego dopływu krwi do tego narządu, na skutek skurczu naczyń na obwodzie. Dwa pozostałe związki zawierające grupę karboksylową zwiększają napięcie ścian naczyniowych, co jednak nie znajduje odbicia w zachowaniu się ciśnienia i krzywej kardiometrycznej.

Ponieważ eksperymenty *Caujolle* [3] i cytowane przez niego obserwacje wskazują, że aromatyczne pochodne boru posiadają pewne powinowactwo do tkanki nerwowej, wykonano dwa rodzaje doświadczeń, które mogłyby przekonać o wpływie tej grupy związków na ośrodkowy układ nerwowy.

1. Potencjalizacja narkozy etanolowej i ewipanowej.
2. Znoszenie odruchów warunkowych.

Badania w pierwszym typie eksperymentów wykazały, że cztery z spośród sześciu preparatów posiadają pewne działanie potencjalizujące narcozę, występuje ono jednak po dosyć znacznych dawkach.

Tabela 3.

Potencjalizacja narcozy ewipanowej 1)						
Czas trwania snu (min.) 2)						
kontrola 3)	T-500	T-507	T-508	T-509	T-510	T-511
25	39	53	36	29	22	33
Przedłużenie czasu snu w porównaniu z grupą kontrolną 4)						
—	14	28	11	4	—	—
—	(56%)	(112%)	(44%)	(16%)	—	—

Potentialization of evipan anaesthesia 1); Duration of sleep (min.) 2); Control 3); Prolongation of sleep as compared to the control group 4).

W doświadczeniach polegających na hamowaniu odruchów warunkowych, badane substancje w zastosowanych dawkach nie wywierają żadnego efektu.

Obecność boru w omawianych związkach skłoniła również do przeprowadzenia badań bakteriologicznych. Preparaty w stosunku do takich szczepów, jak *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebs. pneum.*, *S. Typhi*, *Sh. Flexneri* oraz prątki gruźlicy szczepu zjadliwego H₃₇Rv — nie wykazują działania hamującego wzrost drobnoustrojów.

Jak wynika z dotychczasowych eksperymentów, mała aktywność farmakologiczna przebadanych pochodnych wskazuje, że ugrupowanie -B $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{matrix}$ nie nadaje im większej aktywności biologicznej, tak w odniesieniu do drobnoustrojów, jak i do organizmu zwierzęcego. Otwartym pozostaje oczywiście zagadnienie wpływu boru na działanie innych związków aromatycznych, poprzez wbudowanie grupy -B $\begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ do łańcucha bocznego lub przez wymianę jakiegoś podstawnika przy pierścieniu. Szczególnie interesującym wydaje się wpływ wprowadzenia boru do związków farmakologicznie czynnych. Porównanie działania takich pochodnych z ich substancjami macierzystymi, mogłoby dać znacznie pełniejszą odpowiedź co do roli biologicznej tego pierwiastka.

Dalsze prace nad tym zagadnieniem są w toku.

К. Якимовска

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ БОРА

Содержание

В сообщении говорится о вступительных фармакологических исследованиях шести производных бора, являющихся представителями простейших ароматических соединений, содержащих группу $\text{B} \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$ фенолборной кислоты, орто-мета- и пара-метилфенолборной кислоты, а также мета- и пара-карбоксифенолборной кислоты. LD_{50} для первых четырех соединений колеблется в границах 167—221 mg/kg i. v. для мыши, остальные два препарата, принимая их внутрь, являются почти нетоксическими, так как смертельная доза превышает 3,0 g/kg для крыс. При проведении опыта на наркотизированном животном производные бора вызывают небольшое и кратковременное снижение давления крови. Последующие эксперименты: перфузия задних конечностей крысы и кардиометр Гендерсона говорят за присутствием сосудистого механизма, ответственного за снижение давления. Вопреки ожиданиям, исследуемые соединения бора не действуют на центральную нервную систему, что было установлено при исследованиях потенциализации наркоза и уничтожения условных рефлексов. Наличие бора в указанных препаратах не повлияло также на бактериостатические свойства рассматриваемых соединений. Работы по исследованию биологической роли этого элемента продолжаются.

K. Jakimowska

THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SOME BORON COMPOUNDS

Summary

The communication covers preliminary pharmacological investigations on six boron derivatives representing the simplest aromatic compounds possessing the group $\text{B} \begin{matrix} \text{OH} \\ \diagup \\ \text{OH} \end{matrix}$: borophenylic, ortho-, meta- and para-methylborophenylic, and meta- and para-carboxyborophenylic acids. For the first four compounds, LD_{50} was for mice 167—221 mg./kg., i. v. whereas the toxicity of the remaining two preparations was on oral administration almost nil, as the median lethal dose was for rats more than 3.0 g/kg. In acute experiments on an anaesthetized animal, boron derivatives caused a slight and brief hypotensive effect. Further experiments — involving perfusion of a rat's hind extremities and Henderson's cardiometer — suggest a vascular mechanism as responsible for blood pressure fall. Unlike expected, the compounds investigated had no effect on the central nervous system, as was shown by experiments on potentialization of anaesthesia and extinction of conditional reflexes. Nor did the boron present in these compounds affect their bacteriostatic properties. Further studies on the biological properties of this element are in progress.

PIŚMIENICTWO

1. *Caujolle F., Couturier P., Delas R., Gayrel P., Stanislas E.*: Toulouse Med., 1948, 49, 50
2. *Caujolle F., Gayrel P., Roux G., Moscarella C.*: Bull. Acad. Natl. Med., 1951, 135, 314.
3. *Caujolle F., Franck C., Gayrel P., Roux G.*: Therapie, 1951, 6, 366.
4. *Caujolle F., Gayrel P., Roux G.*: Congress A. F. A. S., Tunis, 1951.
5. *Caujolle F., Delas R., Gayrel P., Lagreu R.*: Ann. Pharm. Franc., 1954, 12, 113.
6. *Caujolle F., Roux G., Moscarella C.*: Bull. Acad. Natl. Med., 1954, 118, 267.
7. *Caujolle F., Gayrel P.*: Compt. Rend., 1955, 240, 1374.
8. *Caujolle F., Gayrel P., Rolland R.*: Bull. Acad. Natl. Med., 1957, 141, 429.
9. *Caujolle F., Gayrel P., Izard G.*: Bull. Acad. Natl. Med., 1956, 140, 11.
10. *Caujolle F., Gout-Tarbouriech Y., Gout R.*: C. R. Acad. Sc., 1959, 248, 751.
11. *Ellinger A.*: Hefter's Hdb., 1923, 1, 74.
12. *Gilman H., Moore L. O.*: J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 3609.
13. *Ross-Hart.*: J. Pharmacol., 1947, 89, 205.
14. *Serafinowa B., Mąkosza M., Jakimowska K.*: X Zjazd Pol. Tow. Chem., Warszawa, 1959.

Otrzymano: 5. IV. 1960.

Adres autora: Warszawa, ul. Chełmska 30/34