

Zakład Farmakodynamiki. Instytut Patologii Klinicznej. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: doc. dr hab. Romuald Langwiński

Alicja KRUSZEWSKA, Romuald LANGWIŃSKI

**Wstępne badania farmakologiczne sześciu nowych pochodnych  
kwasu p-chlorofenoksyoctowego \***

Вступительные исследования фармакологических свойств 6 производных  
p-хлорофеноксиксусной кислоты

Preliminary Pharmacological Investigations of Six New p-chlorphenoxyacetic  
Acid Derivatives

Pochodne kwasu p-chlorofenoksyoctowego ze względu na budowę chemiczną zbliżoną do auksyn zaliczane są do pochodnych auksynowych. Same auksyny nie posiadają większego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy zwierząt, natomiast w połączeniu z dwumetyloaminoetanolem wykazują wyraźne działanie pobudzające ośrodkowy układ nerwowy (1). Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego, późniejsza nazwa Centrophoxin, został wprowadzony do leczenia w r. 1960. Jest to lek o właściwościach energizujących ośrodkowy układ nerwowy. Wcześniejsze badania Pfeiffera i wsp. (8) wykazały silne właściwości pobudzające dwumetyloaminoetanolu, który to związek autor typował jako dobry lek psychoanaleptyczny. Thuillier (12), syntetyzując i badając pochodne auksynowe, stwierdziła, że centrofenoksyna oprócz działania energizującego posiada słabe działanie miejscowo znieczulające. W celu nasilenia tego efektu farmakologicznego zmieniła ona wiązanie estrowe na amidowe, w wyniku czego otrzymała szereg amidów o zadowalającym działaniu miejscowo znieczulającym i niskiej toksyczności. Wśród tych związków wyróżnił się dwuetyloamid kwasu p-chlorofenoksyoctowego (246-ANP) wprowadzony do leczenia pod nazwą Clofexamide. Lek ten wykazuje silne działanie przeciwbólowe, porównywalne z działaniem analgetyków narkotycznych. Amidy zsyntetyzowane przez Thuillier (12) wykazywały również działanie przeciwrezerpino-we. Na wyróżnienie zasługiwał amid dwuetyloaminoetylowy kwasu p-metoksyfenoksyoctowego (Mefexamide) o symbolu 297-ANP, który aktualnie jest stosowany jako lek przeciwdepresyjny.

W r. 1964 Thuillier i wsp. (11) opublikowali dane farmakologiczne dotyczące klofeksamidu i mefeksamidu oraz trzech nowych amidów: NP-293, NP-244, NP-

\* Praca subsydiowana w ramach problemu resortowego nr 10.MZ-XII.

-1041 D. Związki te, podobnie jak kwasy auksynowe, miały regulujący wpływ na wzrost roślin, a przede wszystkim w farmakologicznych testach wykazywały działanie przeciwdepresyjne.

Karzel (5), opierając się na założeniach, że pochodne kwasu p-chlorofenoksyoctowego mogą wpływać na wzrost i długość życia komórek zwierzęcych, szczególnie nowotworowych, przebadał zsyntetyzowane przez Thuillier auksynowe pochodne NP-293, NP-244, NP-246, NP-297, NP-1080 i NP-1041 D pod kątem ich wpływu na syntezę i magazynowanie serotoniny w komórkach tucznych myszy normalnych i zmienionych nowotworowo. Autor ten stwierdził, że badane pochodne hamują syntezę lub uszkadzają magazynowanie serotoniny w komórkach tucznych myszy.

Kreppel (6) badał wpływ niektórych auksynowych pochodnych oraz imipraminy i chlorpromazyny na ośrodkowe napięcie sympatyczne. Autor ten stwierdził obniżenie ośrodkowego napięcia sympatycznego po związkach auksynowych NP-246, NP-297, a także po imipraminie, przy czym działanie to było odwracalne.

Ciekawe właściwości pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego stały się bodźcem do syntezy nowych związków jak również do podjęcia badań farmakologicznych nad nimi. W niniejszej pracy przeprowadzono wstępne badania farmakologiczne sześciu nowych pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego\*\* pod względem ich działania na ośrodkowy układ nerwowy myszy. W celach porównawczych przebadano chlorowodorek estru dwumetyloaminoetylowego kwasu p-chlorofenoksyoctowego\*\*\*. Budowę chemiczną i pełne nazwy badanych związków zestawiono w tab. 1.

## METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach (18—25 g) szczepu Swiss. Badane substancje stosowano dootrzewnowo w 0,9% roztworze NaCl. Różne dawki badanych związków stosowano każdorazowo w stałej objętości, a mianowicie 10 ml/kg. Zwierzęta grup kontrolnych otrzymywały iniekcje takich samych objętości rozpuszczalnika. Grupy zwierząt liczyły 8—10 myszy. Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu testu *t* Studenta (10). Za różnice statystycznie istotne przyjęto te, dla których *P* było mniejsze od 0,05.

Toksyczność ostrą oznaczano na myszach posługując się metodą Lit-chwiolda i Wilcoxona (7). W czasie oznaczania  $DL_{50}$  obserwowano zachowanie się zwierząt w ciągu 48 godz.

Ruchliwość spontaniczną mierzono metodą fotoopornikową w ciągu 30 min. Zwierzęta otrzymywały dootrzewnowo iniekcje badanych związków w dawkach odpowiadających 1/80, 1/40, 1/20, 1/10 lub 1/5  $DL_{50}$ ; po 30 min. od chwili wstrzyknięcia myszy umieszczono w klatkach do pomiaru ruchliwości.

Wpływ na ciepłotę ciała przebadano wykonując pomiary w odbytnicy termometrem termistorowym. Przed podaniem badanych substancji dokonano 3 pomiarów w odstępach półgodzinnych, a średnią z nich uznawano za ciepłotę wyjściową. Następnie wykonywano pomiary w 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0 i 24,0 h po podaniu związków w dawkach 1/10 i 1/5  $DL_{50}$ .

\*\* Synteza badanych pochodnych została wykonana w Zakładzie Technologii Środków Lecznicych Instytutu Analizy i Technologii Farmaceutycznej Akademii Medycznej w Lublinie pod kierunkiem doc. dr. hab. T. Tkaczyńskiego.

\*\*\* Centrofenoksyna (Lucidril) została dostarczona bezpłatnie przez Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar”.

Tab. 1. Budowa chemiczna pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego  
Chemical structure of p-chlorophenoxyacetic acid derivatives

| Symbol          | Wzór strukturalny | Nazwa chemiczna   |
|-----------------|-------------------|---|
| L-1             |                   | Amid N-(γ-izopropylamino)-propylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego                       |
| L-2             |                   | Amid N-(β-izopropylamino)-etylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego                         |
| L-3             |                   | Amid N-(α-metylo-N-metylo-N-butylo-β-amino) etylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego · HCl |
| L-4             |                   | Amid N-(α-metylo-N-etylo-N-cykloheksylo-β-amino) etylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego  |
| L-5             |                   | Amid N-(α-metylo-N-metylo-N-cykloheksylo-β-amino) etylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego |
| L-6             |                   | Amid N-(α-metylo-N-metylo-N-cyklopentylo-β-amino) etylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego |
| Centrofenoksyna |                   | Ester dwumetyloaminoetylowy kwasu p-chlorofenoksyoctowego                               |

Wpływ na koordynację ruchową badano posługując się metodą Grossa i Tripoda (4). Zwierzęta po dootrzewnowej iniekcji związków w dawkach  $1/5 DL_{50}$  umieszczano na pręcie o średnicy 1 cm, obracającym się z szybkością 4 obrotów/min., na okres 2 min., sześciokrotnie w odstępach półgodzinnych. Za mysz nie utrzymującą się na pręcie uznawano taką, która spadała przynajmniej w 4 ekspozycjach.

Badanie własności przeciwbólowych wykonano posługując się metodą „gorącej płytki” wg Eddy’ego i Leimbacha (2). Myszy umieszczano pojedynczo na płytce o temp.  $56^{\circ}C$  i notowano czas wystąpienia pierwszej reakcji obronnej (lizanie łap, podskok lub wyskok). Pomiarów dokonywano w 0,5 h przed podaniem, następnie w 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 h po podaniu dootrzewnowym badanych związków w dawkach odpowiadających  $1/40$ ,  $1/20$ ,  $1/10$  i  $1/5 DL_{50}$ .

Wpływ na czas trwania narkozy heksobarbitalowej badano 30 min. po dootrzewnowym podaniu substancji w dawkach stanowiących  $1/160$ ,  $1/80$ ,  $1/40$ ,  $1/20$ ,  $1/10$  i  $1/5 DL_{50}$ , wstrzykując dootrzewnowo heksobarbital w dawce 80 lub 95 mg/kg. Za kryterium działania przyjmowano czas trwania narkozy, tj. czas upływający od zaniku do powrotu oduruchu postawy.

Wpływ na drgawki pentetrazolowe badano podając substancje dootrzewnowo w dawkach odpowiadających  $1/5 DL_{50}$  0,5 h przed podskórnym podaniem pentetrazolu w dawce drgawkowej (120 mg/kg) i dawce progowej (90 mg/kg). Zwierzęta umieszczano pojedynczo w szklanych cylindrach i notowano przez okres 1,0 h liczbę zwierząt reagujących drgawkami klonicznymi, tonicznymi oraz liczbę zwierząt padłych.

Wpływ na ptozę rezerpinową przebadano metodą stosowaną przez Goureta i wsp. (3). 0,5 h po podaniu dootrzewnowym badanych związków w dawkach stanowiących  $1/5 DL_{50}$  i imipraminy w dawce 20 mg/kg wstrzykiwano rezerpinę i.p. w dawce 2 mg/kg. Ptozę oceniano wg skali Rubina i wsp. (9) 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 i 4,0 h od momentu podania rezerpiny, bezpośrednio po ujęciu zwierzęcia za ogon, oceniając oddzielnie lewe i prawe oko.

## WYNIKI

Toksyczność ostra (jako  $DL_{50}$ ) badanych związków wahała się w granicach od 31 mg/kg (L-2) do 490 mg/kg (L-1), podczas gdy  $DL_{50}$  centrofenoksyny wynosiła 780 mg/kg. Objawy po podaniu badanych związków w dawkach zbliżonych do toksycznych przedstawiono w tab. 2.

Nowe związki i centrofenoksyna odznaczały się działaniem zmniejszającym ruchliwość spontaniczną myszy (tab. 3). Najsilniejsze działanie wykazywały związki L-1 i L-2 zastosowane w dawkach  $1/20$ — $1/10 DL_{50}$ . Związki L-5, L-6 i centrofenoksyna wywierały istotne działanie depresyjne na ruchliwość po zastosowaniu ich w dawkach  $1/10 DL_{50}$ . Związek L-4 istotnie obniżał ruchliwość dopiero po zastosowaniu go w dawce  $1/5 DL_{50}$ , natomiast związek L-3 nie wykazywał istotnego działania w tym teście.

Ciepłota ciała myszy normotermicznych nie ulegała większym zmianom po podaniu badanych związków i centrofenoksyny. Jedynie związki

Tab. 2. Toksyczność ostra pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego wyrażona jako DL<sub>50</sub>Acute toxicity of p-chlorophenoxyacetic acid derivatives expressed as DL<sub>50</sub>

| Substancja      | DL <sub>50</sub><br>(mg/kg i.p.) | Objawy po wstrzyknięciu dawek toksycznych  |
|-----------------|----------------------------------|--|
| L-1             | 490<br>(335,6—715,4)*            | Dawka 400 mg/kg powoduje sedację, powyżej tej dawki pobudzenie utrzymujące się do 3 h. Zwiększone napięcie mięśniowe i brak poruszania się utrzymują się do 30 min. Objaw Strauba, strach, zwiększona wrażliwość na dotyk. Oddychanie utrudnione, koordynacja ruchowa zaburzona. Zwierzęta padały w drgawkach tonicznych po 15 min. od momentu podania |
| L-2             | 31<br>(27,2—35,3)                | Pobudzenie utrzymujące się przez 3 h, agresywność, objaw Strauba, węszenie, drżenia, wytrzeszcz, strach, napięcie mięśniowe i wrażliwość na dotyk zwiększone, oddychanie utrudnione, koordynacja ruchowa zaburzona. Śmierć poprzedzają napady drgawek klonicznych. Zwierzęta padały w 15—30 min. od momentu iniekcji                                   |
| L-3             | 310<br>(289,7—331,7)             | Początkowo sedacja, drżenia, drgawki, wrażliwość na dotyk i napięcie mięśniowe obniżone. Koordynacja ruchowa zaburzona, oddychanie utrudnione. Drgawki kloniczno-toniczne powodują śmierć zwierząt. Myszy padały 15 min. od momentu podania  |
| L-4             | 310<br>(267,2—359,6)             | Sedacja utrzymująca się 1—3 godz. Wrażliwość na dotyk zmniejszona, napięcie mięśniowe zwiększone, objaw Strauba. Oddychanie utrudnione, piloerekcja, drżenia, drgawki. Myszy padały 15—30 min. od momentu podania  |
| L-5             | 175<br>(152,8—200,4)             | Sedacja utrzymująca się do 3 godz. Napięcie mięśniowe i wrażliwość na dotyk zmniejszone, oddychanie utrudnione. Piloerekcja i objaw Strauba. Po niektórych dawkach drżenia i drgawki. Zaburzenie koordynacji ruchowej i obniżona ciepłota ciała. Myszy padały w ciągu 15 min. od momentu podania   |
| L-6             | 180<br>(150,0—216,0)             | Zniesienie odruchu postawy utrzymuje się do 30—60 min., a następnie sedacja utrzymująca się do 3 h. Oddychanie utrudnione, wrażliwość na dotyk i napięcie mięśniowe zmniejszone, piloerekcja, objaw Strauba. Myszy padały w ciągu 15 min. od momentu podania   |
| Centrofenoksyna | 780<br>(705,9—861,9)             | Duża sedacja, utrzymująca się do 3 h od momentu podania, agresywność, objaw Strauba, napięcie mięśniowe i wrażliwość na dotyk zwiększone. W dawkach powyżej 500 mg/kg zaburzenie koordynacji ruchowej, ciepłota ciała obniżona. Ptoza po dawkach 800—1000 mg/kg. Zwierzęta padały między 24 a 48 h po iniekcji   |

\* W nawiasach podano granice ufności dla 95%.

\* The confidence limits are given in brackets for 95%.

L-4, L-5 i L-6 zastosowane w dawce 1/5 DL<sub>50</sub> krótkotrwale (0,5—1 h) obniżały ciepłotę ciała. Pozostałe związki nieznacznie i niejednokierunkowo wpływały na ciepłotę ciała myszy. Po zastosowaniu dawek odpowiadających 1/10 DL<sub>50</sub> nie obserwowano statystycznie istotnych zmian w ciepłocie ciała myszy.

Tab. 3. Wpływ pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego na ruchliwość spontaniczną oraz działanie heksobarbitalu u myszy (grupy po 8—10 zwierząt)

The influence of p-chlorophenoxyacetic acid derivatives on spontaneous motor activity and hexobarbital narcosis in mice (8—10 in the group)

| Substancja           | Dawka<br>w mg/kg<br>i.p. | Część<br>DL <sub>50</sub> | Srednia<br>liczba<br>ruchów<br>w % wart.<br>grupy<br>kontrolnej | P      | Sredni<br>czas<br>trwania<br>snu<br>w % wart.<br>grupy<br>kontrolnej | P     |
|----------------------|--------------------------|---------------------------|---|--------|--|-------|
| L-1                  | 12,25                    | 1/40                      | 103,0 ±9,4  | >0,8   | — —  | —     |
|                      | 24,5                     | 1/20                      | 40,9 ±12,3  | <0,01  | — —  | —     |
|                      | 49,0                     | 1/10                      | 54,2 ±6,0   | <0,001 | 147,8 ±20,3  | >0,1  |
|                      | 98,0                     | 1/5                       | — —   | —      | 90,3 ±12,1   | >0,4  |
| L-2                  | 0,775                    | 1/40                      | 119,4 ±7,8  | >0,1   | — —  | —     |
|                      | 1,55                     | 1/20                      | 52,3 ±11,9  | <0,01  | 142,9 ±21,0  | >0,2  |
|                      | 3,1                      | 1/10                      | 49,4 ±17,7  | <0,01  | 48,4 ±12,7   | <0,01 |
| L-3                  | 7,75                     | 1/40                      | — —   | —      | 90,5 ±20,0   | >0,6  |
|                      | 15,5                     | 1/20                      | — —   | —      | 66,7 ±12,9   | <0,05 |
|                      | 31,0                     | 1/10                      | 79,0 ±11,4  | >0,1   | 200,0 ±8,6   | <0,01 |
|                      | 62,0                     | 1/5                       | 80,1 ±12,9  | >0,2   | — —  | —     |
| L-4                  | 31,0                     | 1/10                      | 78,1 ±11,1  | >0,05  | 87,5 ±11,9   | >0,3  |
|                      | 62,0                     | 1/5                       | 25,7 ±15,2  | <0,001 | 150,0 ±4,5   | <0,01 |
| L-5                  | 8,75                     | 1/20                      | 66,6 ±16,3  | >0,1   | — —  | —     |
|                      | 17,5                     | 1/10                      | 56,8 ±4,8   | <0,001 | 83,3 ±15,5   | >0,3  |
|                      | 35,0                     | 1/5                       | — —   | —      | 122,7 ±9,6   | >0,2  |
| L-6                  | 9,0                      | 1/20                      | 64,2 ±14,6  | >0,05  | — —  | —     |
|                      | 18,0                     | 1/10                      | 62,8 ±13,0  | <0,01  | 87,5 ±10,9   | >0,3  |
|                      | 36,0                     | 1/5                       | — —   | —      | 195,5 ±16,0  | <0,02 |
| Centrofe-<br>noksyna | 9,75                     | 1/80                      | — —   | —      | 95,2 ±6,5  | >0,7  |
|                      | 19,5                     | 1/40                      | — —   | —      | 57,1 ±19,2   | <0,02 |
|                      | 39,0                     | 1/20                      | 97,9 ±5,4   | >0,8   | 180,9 ±9,5   | <0,01 |
|                      | 78,0                     | 1/10                      | 62,3 ±12,4  | <0,01  | 269,6 ±16,8  | <0,01 |

Srednie wartości bezwzględne grup kontrolnych wynosiły: 242—412 ruchów/30 min. i 21—31 min.

Average absolute values for control groups: 242—412 movements per 30 min. and 21—31 min.

Wszystkie przebadane związki łącznie z centrofenoksyną zastosowane w dawkach 1/5 DL<sub>50</sub> nie zaburzały koordynacji ruchowej myszy w teście „pręta obrotowego”.

Wśród przebadanych pochodnych jedynie związek L-5 oraz w mniejszym stopniu związek L-3 wykazywały pewne właściwości przedłużające statystycznie istotnie reaktywność myszy na stosowany bodziec termiczny.

Antagonizm z heksobarbitem stwierdzono w przypadku związku L-2 (1/10 DL<sub>50</sub>) i centrofenoksyny (1/40 DL<sub>50</sub>) tab. 3. Większe dawki centrofenoksyny (1/20 i 1/10 DL<sub>50</sub>) wykazywały synergizm z heksobarbitem, natomiast 1/20 DL<sub>50</sub> związku L-2 praktycznie nie wpływała na działanie heksobarbitalu. Związek L-3 zastosowany w dawce 1/10 DL<sub>50</sub> wydłużał

czas trwania narkozy, natomiast zastosowany w dawce 1/20 DL<sub>50</sub> skracał czas trwania narkozy heksobarbitalowej. Związki L-4 i L-6 w dawkach 1/5 DL<sub>50</sub> wykazywały synergizm z heksobarbitem, a pozostałe związki tej grupy praktycznie nie wpływały na czas trwania narkozy heksobarbitalowej.

Słabo zaznaczone działanie ochronne w stosunku do drgawek pentetrazolowych stwierdzono jedynie po podaniu związków L-2 i centrofenoksyny w dawkach 1/5 DL<sub>50</sub>. Pozostałe związki nie wykazywały działania ochronnego w stosunku do drgawek pentetrazolowych, a nawet przeciwnie związki L-4 i L-5 (1/5 DL<sub>50</sub>) nasilały drgawkowe działanie pentetrazolu (tab. 4).

Tab. 4. Wpływ pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego na działanie pentetrazolu u myszy (grupy po 10 zwierząt)

The influence of p-chlorophenoxyacetic acid derivatives on pentetrazole action in mice (10 mice in the group)

| Substancja      | Dawka<br>w mg/kg<br>i.p.<br>(1/5 DL <sub>50</sub> ) | Dawka drgawkowa<br>pentetrazolu             |                 | Dawka progowa<br>pentetrazolu |   |                 |                               |
|-----------------|---|---|-----------------|-------------------------------|---|-----------------|-------------------------------|
|                 |   | liczba zwierząt<br>reagujących<br>drgawkami |                 | liczba<br>zwierząt<br>padłych | liczba zwierząt<br>reagujących<br>drgawkami |                 | liczba<br>zwierząt<br>padłych |
|                 |   | klonicz-<br>nymi                            | tonicz-<br>nymi |                               | klonicz-<br>nymi                            | tonicz-<br>nymi |                               |
| 0,9% NaCl       | —   | 10  | 9               | 9                             | 6   | 1               | 1                             |
| L-1             | 98,0  | 10  | 9               | 9                             | 6   | 3               | 3                             |
| 0,9% NaCl       | —   | 10  | 6               | 6                             | 6   | 1               | 1                             |
| L-2             | 6,2   | 7   | 5               | 4                             | 7   | 0               | 0                             |
| 0,9% NaCl       | —   | 10  | 6               | 6                             | 6   | 1               | 1                             |
| L-3             | 62,0  | 9   | 6               | 6                             | 10  | 2               | 1                             |
| 0,9% NaCl       | —   | 9   | 8               | 7                             | 7   | 2               | 2                             |
| L-4             | 62,0  | 10  | 10              | 10                            | 9   | 5               | 4                             |
| 0,9% NaCl       | —   | 9   | 8               | 7                             | 7   | 2               | 2                             |
| L-5             | 35,0  | 10  | 10              | 10                            | 10  | 7               | 7                             |
| 0,9% NaCl       | —   | 9   | 8               | 7                             | 7   | 2               | 2                             |
| L-6             | 36,0  | 8   | 8               | 8                             | 8   | 4               | 3                             |
| 0,9% NaCl       | —   | 10  | 9               | 9                             | 6   | 1               | 1                             |
| Centrofenoksyna | 156   | 9   | 7               | 6                             | 7   | 1               | 1                             |

Ze wszystkich przebadanych związków jedynie L-5 wyraźnie, a związek L-1 nieznacznie nasilały działanie pentetrazolu w dawce progowej, przejawiało się to zwiększeniem liczby zwierząt reagujących drgawkami tonicznymi oraz liczby zwierząt padłych. Pozostałe związki, także centrofenoksyna, nie wywierały większego wpływu na działanie pentetrazolu w dawce progowej (tab. 4).

Ptozę rezerpinową znosiły dwa amidy kwasu p-chlorofenoksyoctowego, a mianowicie związki L-1 i L-5 zastosowane w dawce 1/5 DL<sub>50</sub>. Zwią-

zek L-1 znosił ptozę rezerpinową w 1,5—2,5 h, a związek L-5 w 1,5 h od momentu podania substancji. Działanie „przeciwrezerpinowe” tych związków było słabsze od działania związku wzorcowego — imipraminy użytej w dawce 20 mg/kg. Pozostałe związki łącznie z centrofenoksyną zastosowane w dawce 1/5  $DL_{50}$  nie znosiły ptozy wywołanej rezerpiną, a nawet ją nieznacznie pogłębiały.

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Przedstawione badania farmakologiczne przeprowadzono w celu zanalizowania podstawowych efektów ośrodkowego działania sześciu nowych pochodnych kwasu p-chlorofenoksyoctowego oraz używanej aktualnie w leczeniu pochodnej kwasu p-chlorofenoksyoctowego — centrofenoksyny. Centrofenoksynę przebadano równolegle z nowymi pochodnymi w celu porównania ich ośrodkowego działania.

Badane związki wykazywały wyższą toksyczność niż centrofenoksyna. Obserwując objawy po podaniu nowych związków w dawkach toksycznych stwierdzono, że związek L-1, a szczególnie L-2 wywoływał u myszy pobudzenie ruchowe, podczas gdy po podaniu centrofenoksyny i pozostałych związków obserwowano sedację.

Wyniki uzyskane w pozostałych testach wykazywały, że związki L-1 i L-2 zastosowane w mniejszych dawkach (1/10—1/20  $DL_{50}$ ) nie wywierały działania pobudzającego na ośrodkowy układ nerwowy myszy. Tak więc obserwowane pobudzenie w trakcie oznaczania  $DL_{50}$  u myszy należy uważać jako wynik toksycznego działania tych związków.

Przebadane związki (łącznie z centrofenoksyną) wykazywały działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy myszy. Jednak L-2 i centrofenoksyna w niektórych dawkach skracały czas trwania narkozy heksobarbitalowej. W związku z takim profilem działania badanych substancji i centrofenoksyny można przyjąć iż depresyjne działanie wszystkich substancji jest niewielkie i może charakteryzować się u ludzi działaniem ataraktycznym (anksjolitycznym) lub (i) efektami zbliżonymi do centrofenoksyny.

Obserwując współdziałanie badanych związków z rezerpiną stwierdzono, że związki L-1 i L-5 wykazywały działanie przeciwrezerpinowe, a związek L-5 nasilał działanie pentetrazolu. Działanie przeciwrezerpinowe jest jedną z cech związków przeciwdepresyjnych, które często posiadają również działanie anksjolityczne. A zatem można przypuszczać, że związki oznaczone symbolem L-1 i L-5 posiadają (przynajmniej częściowo) cechy właściwe dla związków przeciwdepresyjnych.

W wielu pracach uprzednio opublikowanych, dotyczących związków



o podobnej budowie chemicznej (1, 5, 6, 8, 11 12) wykazano szerokie właściwości pochodnych auksynowych. Badania kliniczne centrofenoksyny (1) wykazały jej działanie energizujące na ośrodkowy układ nerwowy. Ponadto centrofenoksyna, będąca estrem kwasu p-chlorofenoksyoctowego, w badaniach farmakologicznych wykazała słabe działanie znieczulające miejscowo. Inne pochodne będące amidami tego kwasu posiadały właściwości znieczulające miejscowo, przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwrezerpinowe (12).

Klofeksamid, będący dwuetyloaminoetyloamidem kwasu p-chlorofenoksyoctowego, wykazywał w badaniach farmakologicznych (12) niską toksyczność (1200 mg/kg p.o.), działanie znieczulające miejscowo, przeciwbólowe i przeciwzapalne. W badaniach u ludzi (11) stwierdzono słabe działanie przeciwdepresyjne tego związku. Aktualnie klofeksamid ma zastosowanie jako lek przeciwbólowy.

Przebadany przez nas związek L-2 jest zbliżony ze względu na budowę chemiczną do klofeksamidu. Jednak związek L-2 posiada (podobnie jak inne badane substancje) jedynie nieznaczne działanie przedłużające reaktywność myszy i nie można przypuszczać, aby wykazywał silniejsze działanie przeciwbólowe.

Mefeksamid (dwuetyloaminoetyloamid kwasu p-metoksyfenoksyoctowego) różniący się od klofeksamidu podstawnikiem para- pierścienia benzenowego wykazywał w podaniach farmakologicznych (12) niską toksyczność ostrą (1500 mg/kg p.o.) oraz działanie przeciwrezerpinowe, natomiast pozbawiony był działania przeciwbólowego, znieczulającego miejscowo i przeciwzapalnego. Badania tego związku u ludzi (11) potwierdziły badania farmakologiczne, a mianowicie stwierdzono zadowalające działanie przeciwdepresyjne.

Reasumując, na podstawie przeprowadzonych przez nas badań farmakologicznych można przypuszczać, że związki L-1 i L-5 mogą w warunkach klinicznych wykazywać działanie przeciwdepresyjne, jednocześnie z pewnym działaniem anksjolitycznym. W celu potwierdzenia wysuniętych przypuszczeń należy przeprowadzić dalsze ukierunkowane badania farmakologiczne.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Delay J., Thuillier J., Pichot P., Lempérière M. T., Brion M. S.: *Ann. Méd.-Psychol.* **1**, 133—144, 1960.
2. Eddy N., Leimbach D.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **107**, 385—393, 1953. ,
3. Gouret C., Thomas J.: *J. Pharmacol.* **4**, 401—404, 1973, Fiche Technique, nr 30.
4. Gross F., Tripod I.: *Schweiz. Med. Wschr.* **85**, 305—309, 1955.

5. Karzel K.: *Arzneim.-Forsch.* **14**, 561—564, 1964.
6. Kreppel E.: *Arzneim.-Forsch.* **14**, 559—560, 1964.
7. Litchfield J. T., Wilcoxon F.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **96**, 99—113, 1949.
8. Pfeiffer C. C., Jenney E. H., Gallagher W., Smith R. P., Benan Jr. W., Killam K. F., Killam E. K., Blackmore W.: *Science* **126**, 610—618, 1957.
9. Rubin B., Malone M. H., Waugh M. H., Burke J. C.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **120**, 125—136, 1957.
10. Rydygier J.: *Pol. Tyg. Lek.* **25**, 739—747, 1947.
11. Thuillier G. i J.: *Arzneim.-Forsch.* **14**, 556—558, 1964.
12. Thuillier G.: *Chim. Thérap.* **2**, 82—87, 1966.

Otrzymano 30 X 1978.

### РЕЗЮМЕ

Провели вступительные исследования 6 новых производных *p*-хлорофеноксиксусной кислоты с целью определения их токсичности и влияния на центральную нервную систему. Показали, что соединение Л-1 (амид *N*-( $\gamma$ -изопропилоамино) пропиловый *p*-хлорофеноксиксусной кислоты) и Л-5 (амид *N*-( $\alpha$ -метило-*N*-метило-*N*-циклохексило- $\beta$ -амино) этиловый *p*-хлорофеноксиксусной кислоты) обладали слабым депрессивным действием на центральную нервную систему и противрезерпинным действием. Эти соединения могут проявлять в клинических исследованиях противдепрессивные действия.

### SUMMARY

Six new derivatives of *p*-chlorphenoxyacetic acid were subjected to preliminary investigations. Acute toxicity and effects on the central nervous system were studied. The compound L-1 (amide *N*-( $\gamma$ -isopropylomino) propylic of *p*-chlorphenoxyacetic acid) and L-5 (amide *N*-( $\alpha$ -methyl-*N*-methyl-*N*-cyklohexyl- $\beta$ -amino) ethylic of *p*-chlorphenoxyacetic acid) has been found to display a weak depressive action on the central nervous system and antireserpinic action. These compounds may probably show antidepressive effects in clinical studies.