

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР,
 и О. Л. Мнджоян

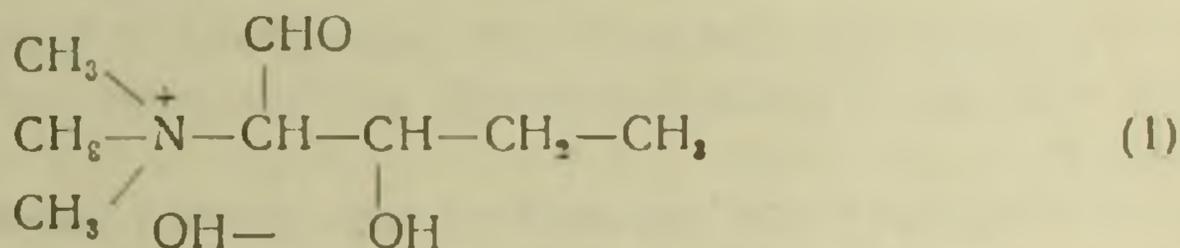
Исследование в области производных замещенных
 уксусных кислот

Сообщение 1. 1,3-ди-(диалкиламино)-пропиловые эфиры двузамещенных
 уксусных кислот

(Представлено 24 VIII 1953)

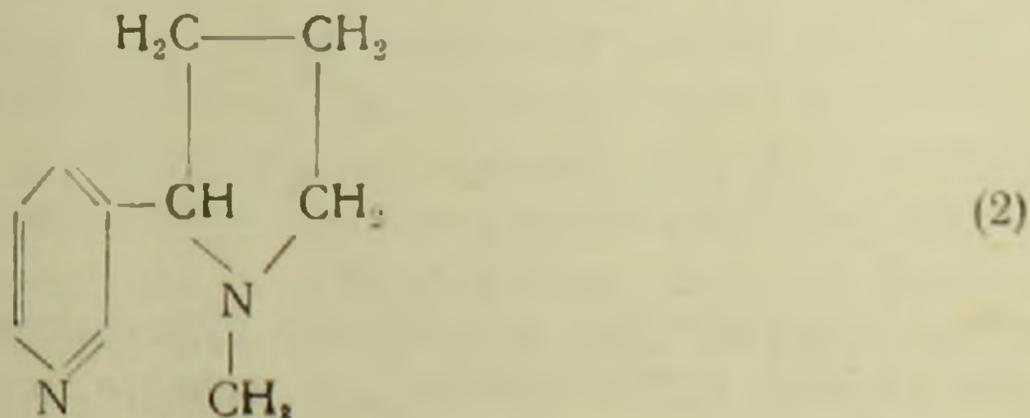
На основе глубокого изучения физиологических различий между разными рецепторами ацетилхолина С. В. Аничков все холинорецепторы, имеющиеся в разных тканях организма высокоорганизованного животного, делит на две большие группы.

Одна группа рецепторов реагирует на ацетилхолин, так же как на мускарин (1).

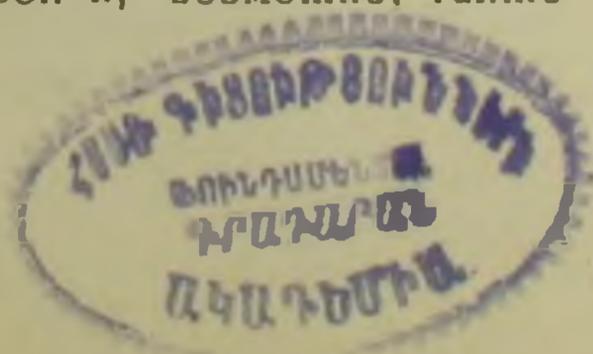


Такие рецепторы называют „мускариновыми“ или „М[•]-холинорецепторами. Это — холинорецепторы гладких мышц, сердечной мышцы и секреторных клеток желез.

Другая группа рецепторов реагирует на ацетилхолин, так же как на никотин (2).



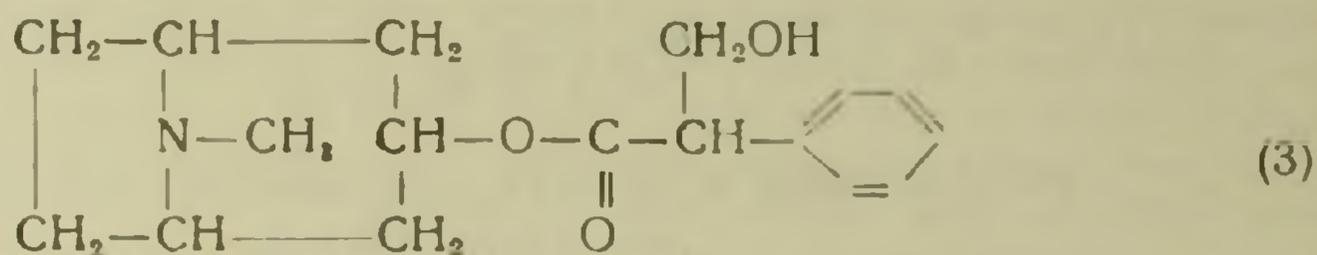
Это-никотиновые рецепторы ацетилхолина или „Н[•]-холинорецепторы. Это холинорецепторы скелетных мышц, вегетативных ганглий, центральной нервной системы и химиорецепторы чувствительных рефлексогонных зон и, возможно, также и других чувствительных окончаний.



Известно, что „Н“-рецепторы в тысячи раз менее чувствительны к ацетилхолину, чем „М“-рецепторы.

Кроме способности возбуждаться разными холиномиметическими веществами (мускарином и никотином), обе группы рецепторов различаются еще и тем, какие вещества их блокируют.

Возбудимость, чувствительность к ацетилхолину „М“-холинорецепторов снимается, блокируется атропином (3) и подобными ему веществами—скополамином, гоматропином и т. д.

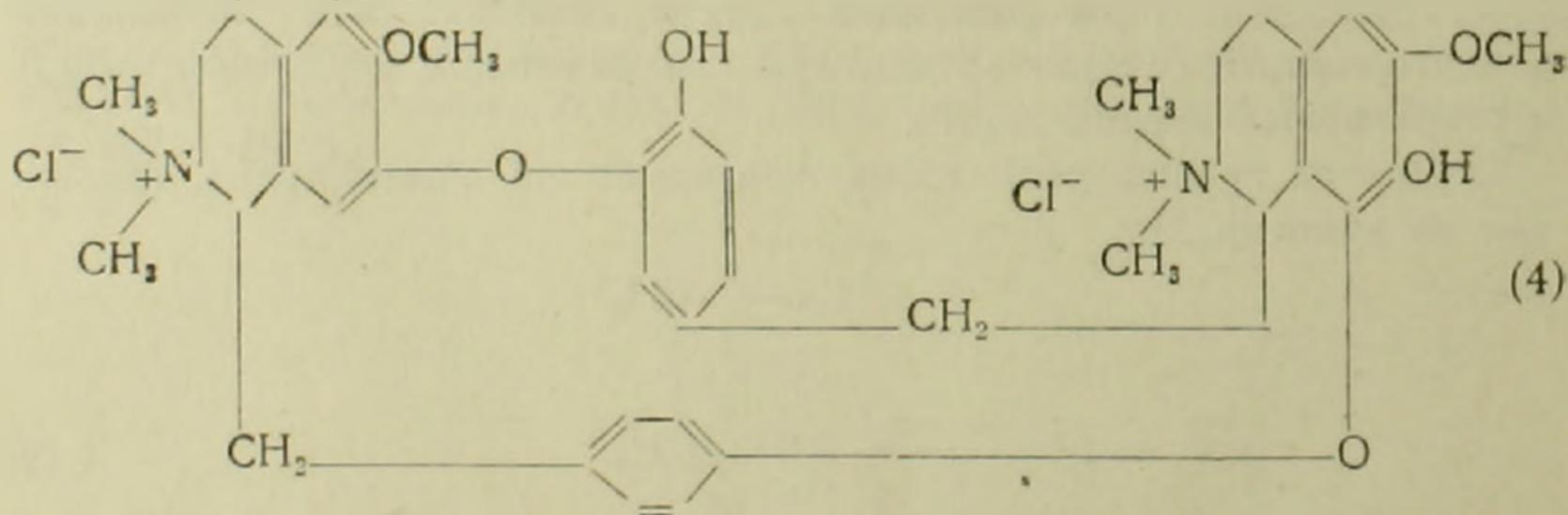


Чувствительность к ацетилхолину „Н“-холинорецепторов не снимается атропином. Эти рецепторы блокируются под действием больших доз никотина, который, таким образом, оказывает на „Н“-холинорецепторы двуфазное действие: сначала возбуждает их, подобно ацетилхолину, а затем парализует, лишая способности реагировать на ацетилхолин.

Вторая фаза действия никотина—парализующее, блокирующее действие на „Н“-холинорецепторы—не может быть практически использована. Для этого требуются слишком большие, ядовитые дозы никотина.

Лекарственные вещества, способные в безвредных дозах блокировать никотиновые рецепторы ацетилхолина, до последнего времени не были известны.

Единственное исключение составляли кураре алкалоиды, в частности *d*-тубокурарин (4).



Однако кураре имеют одну существенную особенность, а именно: могут быть использованы для блокады только „Н“-холинорецепторов скелетных мышц, тогда как на другие „Н“-холинорецепторы кураре в переносимых, не токсичных дозах не действуют.

Изыскания соединений с холинонегативными свойствами, блокирующих „М“ и „Н“-холинорецепторы—в настоящее время особенно важны и многообещающи, так как очень многие заболевания характеризуются гиперфункцией холинэргических систем.

Поэтому ослабление тонуса соответствующих холинэргических нервов, холинэргических синапсов в вегетативной и, в особенности, в центральной нервной системах является чрезвычайно важной задачей современной медицины.

На основе глубокого изучения физиологических различий между разными рецепторами ацетилхолина, основанном на своеобразии биохимических реакций, можно найти такие химические вещества, которые будут избирательно действовать именно на определенные нервные структуры, изменяя их функцию в нужном направлении.

Большинство авторов, работающих в области синтеза и изучения холинонегативных свойств органических соединений, склонно объяснить их блокирующее действие на рецепторы ацетилхолина принципом конкурентности, а именно: конкуренцией блокирующего средства с ацетилхолином за холинорецептор.

Успех такой конкуренции объясняется, с одной стороны, сходством между блокирующим веществом и самим ацетилхолином, что обеспечивает возможность вступления препарата в химическую реакцию с рецептором ацетилхолина, с другой—существенным отличием в строении холинонегативного агента и ацетилхолина, в противном случае может иметь место не блокирование, а действие, аналогичное действию ацетилхолина.

Сравнивая строение известных до сих пор препаратов, многие из зарубежных исследователей находят, что общее во всех этих соединениях, обеспечивающее сходство холинопозитивных препаратов с холинонегативными, выражается в сложноэфирной группировке. Из остальных групп большое значение придается величине кислотного остатка, именно изменением кислотной части ацетилхолина и пытаются объяснить извращение позитивных свойств в негативные.

Этим, повидимому, и следовало бы объяснить то обстоятельство, что синтезированные до сих пор и изученные холинонегативные соединения, в основном, являются сложными эфирами диметил и диэтиламиноэтиловых спиртов или их четвертичных производных с кислотами различного класса и строения.

Если при изучении литературного материала можно констатировать определенные закономерности, иллюстрирующие зависимость холинонегативных свойств препаратов от строения кислотного компонента, то сказать то же самое о спиртовых остатках не приходится.

Как уже отмечалось не раз, для обеспечения высокой физиологической активности, а иногда и селективного действия, при синтезе аминоэфиров любого класса органических соединений следует обращать особое внимание на состав и строение применяемых аминоспиртов. С этой точки зрения нам показался интересным синтез и изучение 1,3-ди-(диалкиламино) пропан-2-оловых эфиров некоторых двузамещенных уксусных кислот.

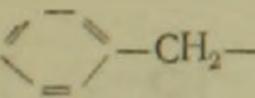
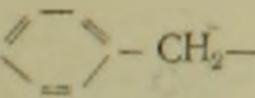
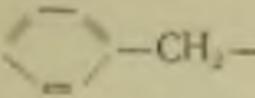
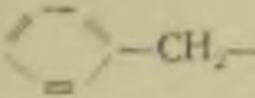
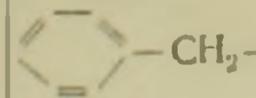
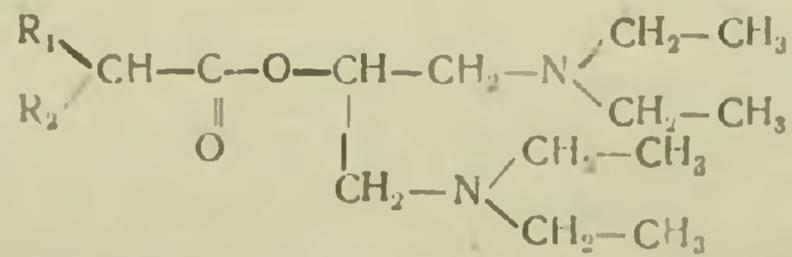
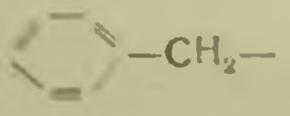
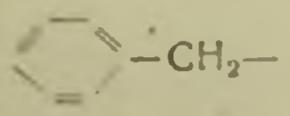
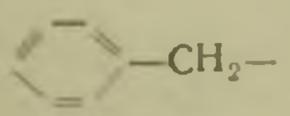
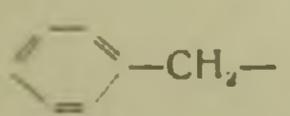
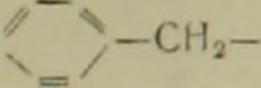
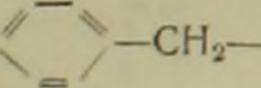
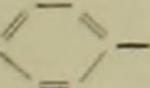
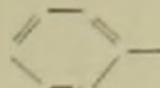
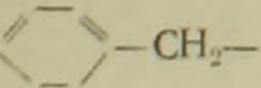
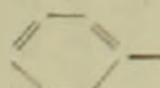
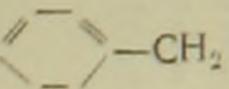
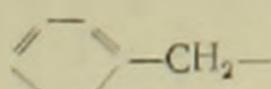
	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	83,3	175—176°	6	334,5	0,9547	1,4836	100,50	100,02	$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2$	71,86	72,05	9,58	9,72	153—154
	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	92,5	161—162°	5	318,5	0,9839	1,4907	105,12	102,38	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$	72,46	72,38	10,33	10,39	165°
		95,2	175—177°	5	310,5	0,9693	1,4871	101,51	102,40	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$	74,11	74,32	8,23	8,41	121°
		86,2	184—185°	6	354,5	1,0155	1,5262	106,13	107,03	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$	74,58	74,65	8,47	8,40	152°
		90,0	203—204°	6	368,5	1,0177	1,5260	110,75	111,10	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2$	75,01	75,25	8,70	8,79	146°

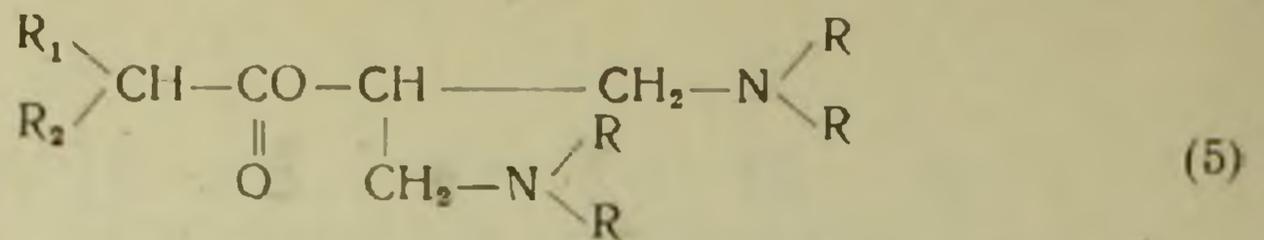
Таблица 2



R ₁	R ₂	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD		Общая формула	Анализ в %				Температ. плавления
								вычислено	найдено		C		H		
											вычислено	найдено	вычислено	найдено	
	CH ₃ —	94,2	171—172°	4	348,5	0,9549	1,4868	105,11	104,80	C ₂₁ H ₃₆ O ₂ N ₂	72,48	72,70	10,34	10,55	158°
	CH ₂ —CH ₂ —	86,0	175—176°	6	362,5	0,9780	1,4921	109,73	107,40	C ₂₂ H ₃₈ O ₂ N ₂	72,88	73,00	10,5	10,34	151°
	CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —	94,6	180—181°	6	376,6	0,9448	1,4854	114,35	114,26	C ₂₃ H ₄₀ O ₂ N ₂	73,40	73,61	10,62	10,48	125°
	CH ₂ =CH—CH ₂ —	74,0	180—181°	2	410,6	0,9491	1,4850	124,61	124,00	C ₂₃ H ₃₈ O ₂ N ₂	73,40	73,62	10,63	10,51	117°

оксалатов

	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	92,5	181—182°	5	374,6	0,9612	1,4886	118,88	117,10	$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$	73,84	74,00	10,77	10,85	127—123°
	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	89,2	165—166°	2	390,6	0,9655	1,4891	118,97	120,76	$\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2$	74,28	74,42	10,89	10,72	150°
		83,0	197—198°	5	396,6	1,0080	1,5250	119,99	120,30	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$	75,75	76,00	9,09	9,28	144°
		91,3	215—216°	5	404,6	0,9973	1,5198	123,59	124,55	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2$	76,10	76,32	9,26	9,33	124°
		91,0	225—226°	5	424,6	1,0015	1,5192	129,23	128,70	$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_2$	76,41	76,55	9,43	9,49	136°



В качестве кислотного компонента мы выбрали двузамещенные уксусные кислоты, которые встречаются в природных соединениях (атропин, скополамин и т. д.) и использованы в синтетических (тразентин, пентафен, пропиван и т. д.) холинолитических веществах.

Для аминспиртовой части молекулы применение 1,3-ди-(диалкиламино) пропан-2-олов позволяло, наряду с увеличением количества азота, сохранить принятое для большинства холинолитиков-β положение третичного азота по отношению к эфиробразующему кислороду.

Физиологическое исследование синтезированных соединений дало бы возможность выяснить не только влияние состава и строения аминспиртовых остатков на холинолитические свойства, но и установить зависимость между химическим строением и физиологическими свойствами препаратов этой группы.

Физико-химические константы полученных аминоэфиров приведены в табл. 1 и 2.

Кроме оксалатов, были получены также хлоргидраты и четвертичные аммонийные соли, однако многие из них не удалось выделить в кристаллическом виде.

Подробное описание синтезов, а также результаты биологических исследований, будут опубликованы отдельно.

Лаборатория фармацевтической химии
Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ ԵՎ Ն. Լ. ՄՆՋՈՅԱՆ

Հետազոտությունն փոխարկված քայտախարքուների ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում 1. Երկփոխարկյալ քայտախարքուների 1,3-դի — (դիալիկիլամինո) պրոպիլ էսթերները

Խոլինոտեցեպտորների մանրազնին ուսումնասիրությունները, որոնք հիմնված են բիրտրիմիական սլրոցեսների յուրահատկությունների վրա, ասում են այն մասին, որ դո-յություն ունեցող երկու կարգի ռեցեպտորներն ընդունակ են ոչ միայն գրգռվելու տար-րեր բնույթի խոլինոմիմետիկ նյութերով (մուսկարին, նիկոտին), այլև ըրկազայի հն-թարկվելու տարրեր կառուցվածք ունեցող օրգանական միացությունների միջոցով:

Այս տեսակետից, ընտրողական ազդեցությամբ օժտված նոր խոլինոնեղատիվ միա-ցությունների ստեղծումը կարող է այսօր, բացի թերոնտիկ հետաքրքրությունից, նուև գործնական մեծ նշանակություն ստանալ, բանի որ հիվանդություններից շատերն աք-դյունք են խոլիներգիկ սխտեմների գերֆունկցիայի:

Ինչպես վեգետատիվ, այնպես էլ կենտրոնական ներվային սխտեմների սինապսե-րում մուսկարինային ու նիկոտինային խոլինոտեցեպտորների ըրկազան սեկեկտիվ ազ-

դոյ գեղերի միջոցով ճնարավորութիւն կտա ներդրածելու առանձին ներվային ստրուկ-
տուրաների վրա և, ըստ սրահանջի կարգավորելու տվյալ հաստատում տեղի ունեցող ինչ-
պէս ֆիզիոլոգիական, այնպէս էլ պաթոլոգիական պրոցեսները:

Ելնելով խոլիստոնեզատիվ հատկութիւնն ունեցող ալկալոիդ ատրոպինի կառուցված-
քից, սինթեզված են բազմաթիվ երկփոխարկված քաղախաթթուների ամինոէսթերներ,
որանցից մի քանիսը (պրոպիլան, արագէնտին, պարպանիտ) կիրառութիւն են գտել
պրակտիկ բժշկութեան մեջ:

Մինչև այժմ ստացված խոլիստոնեզատիվ միացութիւնների կառուցվածքների ու-
սումնասիրութիւններն ասում են այն մասին, որ հետադոտութիւններն ընթացել են
միակողմանի, այն է՝ ամինոէսթերների սինթեզի համար կիրառվող թթուների կառուց-
վածքները փոփոխվել են լայն սահմաններում, մինչդեռ ամինոսպիրտների տեսակները
եղել են սահմանափակ:

Այս հանդամանքը հնարավորութիւն չի տալիս անելու լուրջ եզրակացութիւններ
այն մասին, թե ինչ չափով են տնդրադառնում էսթերների մեջ մտնող ամինոսպիրտների
քաղաղրութիւնն ու կառուցվածքը:

Այս տեսակեանից հետաքրքրական էր ստանալ երկփոխարկված քաղախաթթուների
1,3-դի — (դիալիլամին) պրոպան-2-օլային էսթերները և ուսումնասիրել նրանց հատկու-
թիւնները:

Ստացված միացութիւնների ուսումնասիրութիւնները մեզ հնարավորութիւն
կտան ոչ միայն պարզելու նշված ամինոսպիրտների քաղաղրութեան և կառուցվածքի ազ-
դեցութիւնը խոլիստոնեզատիվ հատկութիւնների վրա, այլև վեր հանելու այս խմբի էսթեր-
ների ֆիզիոլոգիական հատկութիւնների և քիմիական կառուցվածքների միջև պոյութիւն
ունեցող օրինաչափութիւնները:

Մեր ստացած միացութիւնների ֆիզիկոքիմիական հատկութիւնները ընտրող
մի քանի տվյալներ բերված են աղյուսակներ 1-ում և 2-ում: Նկարագրված միացու-
թիւնների ստացման մեթոդները, ինչպէս և բիոլոգիական ուսումնասիրութիւնների
արդիւնքները կհրատարակվեն առանձին: