

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

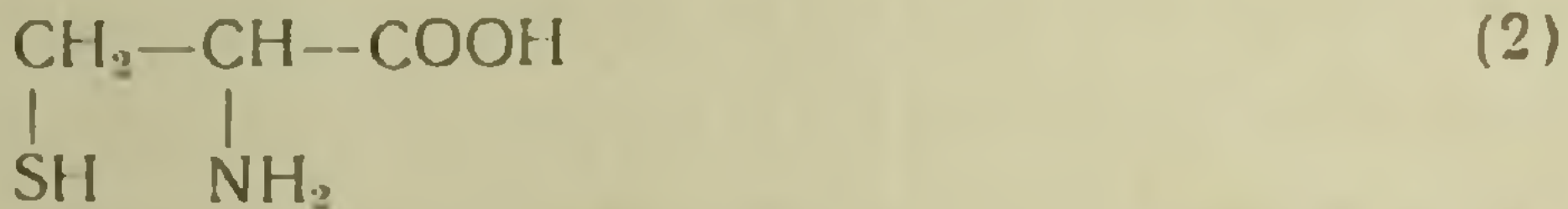
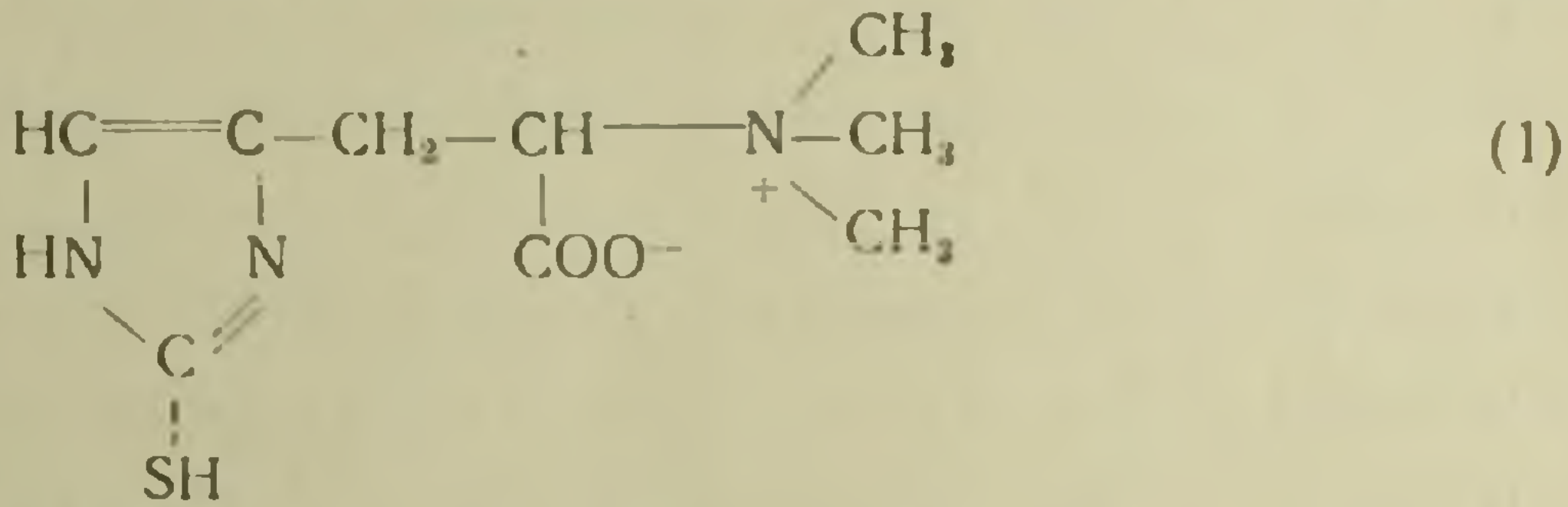
А. Л. Мнджоян, действ. чл. АН Армянской ССР, О. Л. Мнджоян,
Н. А. Бабиан и О. Е. Гаспарян

Исследование в области производных двухосновных карбоновых кислот

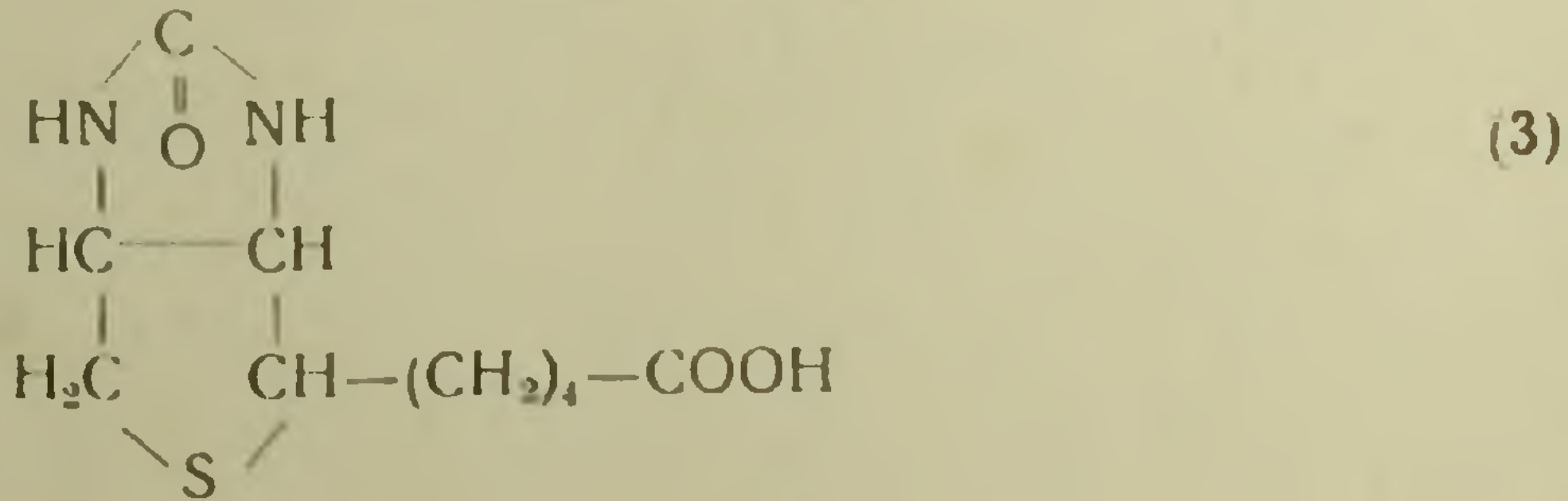
Сообщение X. β -диалкиламиноэтиловые тиоэфиры некоторых двухосновных карбоновых кислот

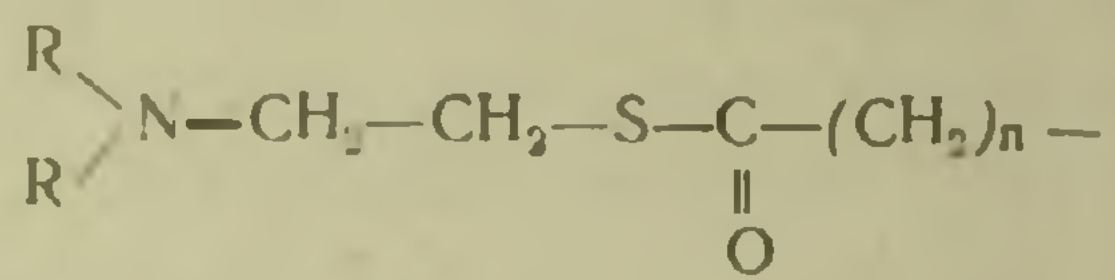
(Представлено 15 X 1953)

Среди природных физиологически активных веществ встречаются также соединения, содержащие в своем составе двухвалентную серу. В этих природных продуктах сера чаще всего находится или в виде сульфгидрильных групп, как, например в эрготионине (1) и цистеине (2), или входит в состав гетероциклических систем в качестве про-

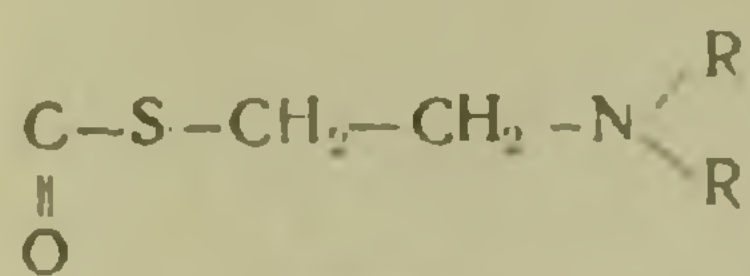


изводных тиофена, тиазола и их гидрированных аналогов, как в биогине (3), тиамине (4) и пенициллине (5).

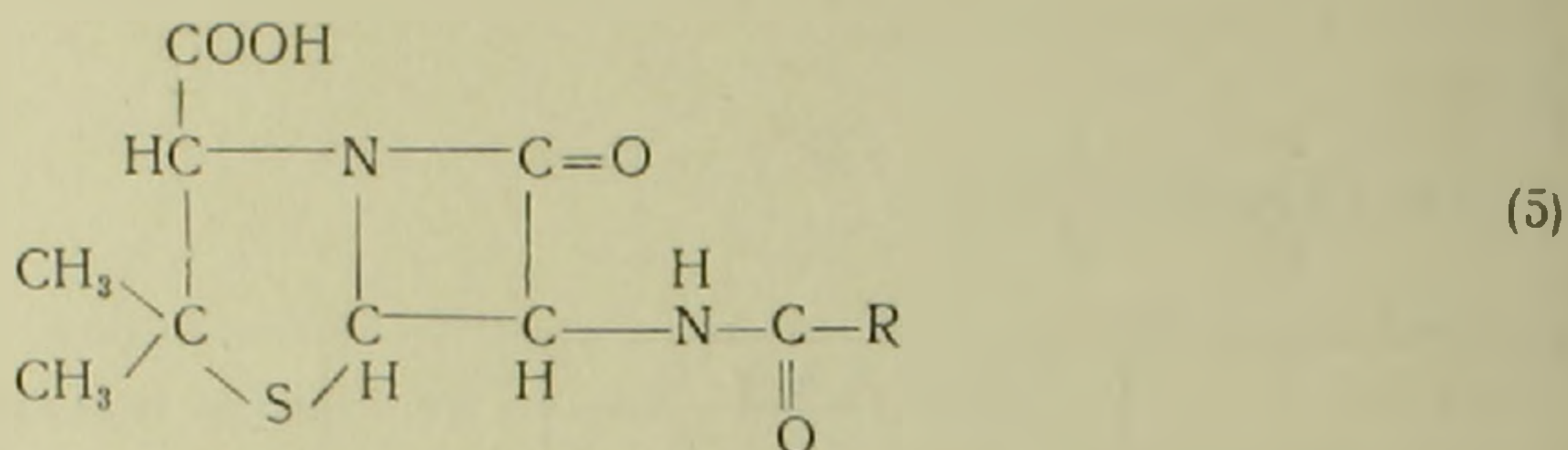
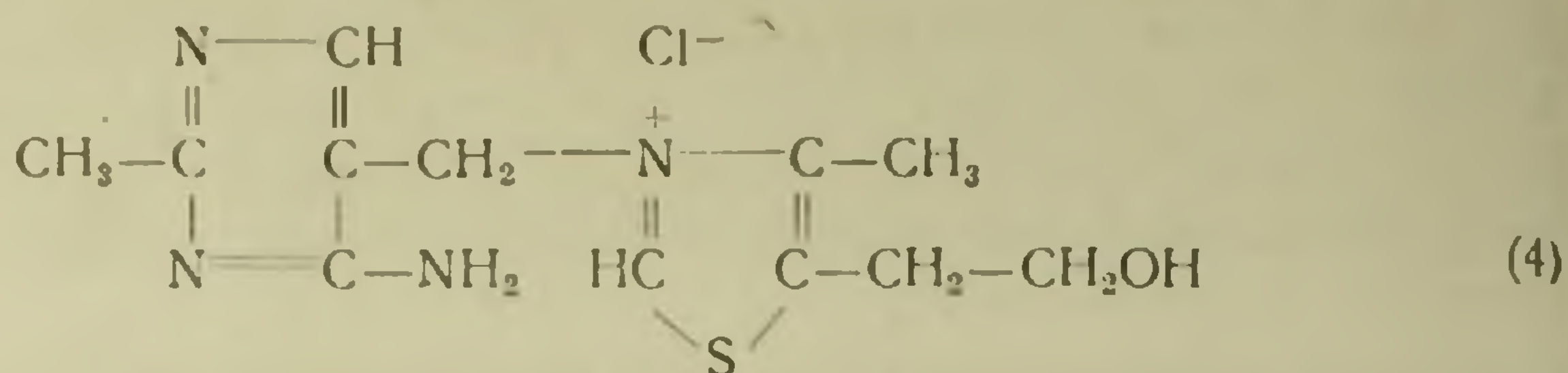




R	n	Выход в %	Температура кипения	Давление в мм	M	d ₄ ²⁰	n _D ²⁰	MRD	
								вычислено	найдено
CH ₃ —	2	51,3	167—168°	0,5	292,0	1,0561	1,5010	80,59	80,26
CH ₃ —CH ₂ —	2	29,0	175—176°	0,5	348,6	1,0520	1,5170	100,17	100,05
CH ₃ —	3	55,5	176—177°	0,5	306,5	1,0582	1,5040	86,31	85,75
CH ₃ —CH ₂ —	3	63,3	182—184°	0,5	362,6	1,0120	1,4942	104,78	104,27
CH ₃ —	4	54,2	190—191°	0,5	320,5	1,0527	1,5023	90,93	89,90
CH ₃ —CH ₂ —	4	72,7	204—205°	0,5	376,6	1,0160	1,5000	107,97	108,27
CH ₃ —	5	60,0	195—196°	0,5	334,5	1,0378	1,5010	95,55	94,39
CH ₃ —CH ₂ —	5	23,1	204—205°	0,5	380,6	1,0092	1,5102	114,02	113,92
CH ₃ —	6	60,9	201—202°	0,5	348,6	1,0276	1,4980	100,17	99,41
CH ₃ —CH ₂ —	6	35,5	209—210°	0,5	394,7	1,0003	1,4936	118,64	118,39
CH ₃ —	7	48,5	203—204°	0,5	362,7	1,0066	1,4940	104,78	104,91
CH ₃ —CH ₂ —	7	59,0	218—219°	0,5	418,7	1,0012	1,4995	122,67	123,12
CH ₃ —	8	68,0	213—214°	0,5	376,6	1,0125	1,4943	109,40	108,60
CH ₃ —CH ₂ —	8	79,0	227—228°	0,5	432,7	0,9884	1,4942	127,49	127,84



Эмпириче- ская фор- мула	А н а л и з в %				Температура плавления солей			
	N		S		хлоргидра- тов	оксалатов	подмети- латов	подэти- латов
	вычислено	найдено	вычислено	найдено				
$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	9,59	9,71	21,91	21,76	—	—	195—196°	—
$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	8,04	8,07	18,39	18,41	—	126—128°	147—148°	169—170°
$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	9,15	9,51	20,91	20,78	160—161°	118—119°	203—204°	198—200°
$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	7,73	7,60	17,68	17,67	—	145—146°	—	219—221°
$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	8,70	8,61	20,00	19,66	183—184°	134—135°	223—224°	150—151°
$\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	7,44	7,21	17,02	17,29	102—103°	128—130°	132—134°	167—169°
$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	8,35	8,37	19,16	19,40	178—179°	132—134°	235—237°	197—198°
$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	7,03	7,04	16,80	16,44	—	88—90°	189—190°	150—151°
$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	8,01	8,29	18,39	18,57	205—206°	140—142°	222—223°	162—163°
$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	7,10	7,42	16,20	16,73	—	150—152°	129—130°	202—203°
$\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	7,71	7,94	17,64	17,44	194—196°	121—123°	214—216°	—
$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	6,70	7,03	15,27	15,31	48—50°	97—99°	124—127°	140—143°
$\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	7,44	7,71	17,01	16,71	214—215°	135—138°	191—193°	171—173°
$\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$	6,48	6,26	14,78	14,43	92—94°	83—85°	166—168°	176—178°



Высокая физиологическая активность указанных алкалоидов, витаминов, антибиотиков является причиной того, что за последние годы созданы интересные по своим физиологическим свойствам синтетические препараты. Ряд соединений, имеющих в основе тиазоловый гетероцикл, оказался высокоэффективным по отношению к кислотоустойчивым микроорганизмам, в частности возбудителям туберкулеза и проказы⁽¹⁾. Среди производных тиазола найдены также препараты, обладающие значительной противогрибковой активностью⁽²⁾.

Установлена высокая терапевтическая активность тиомочевины⁽³⁾ и ее производных — тиюрацила⁽⁴⁾, тиобарбитуратов, тиосемикарбазонов⁽⁵⁾ и др., используемых при нарушениях функций щитовидной железы, центральной нервной системы и других жизненно важных систем.

Широко известны аминотиоэфиры арил, арилалкил карбоновых кислот, применяемые как спазмолитики, анестетики и антигистаминные препараты.

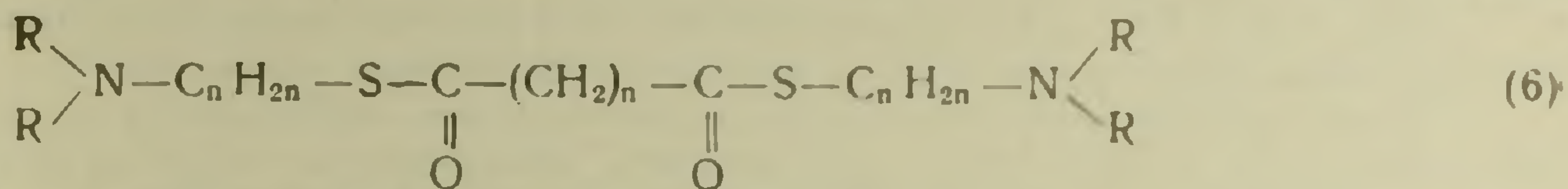
Следует отметить, что серусодержащие аминотиоэфиры в физиологическом отношении часто оказываются более эффективными, чем кислородные аналоги. Так, например, тиокаин, тифен, тиацетилхолин не только превосходят по своей активности новокаин, спазмолитин, ацетилхолин, но и обладают меньшей токсичностью.

Приведенные выше немногочисленные примеры дают основание полагать, что при получении новых лекарственных средств следует обращать особое внимание на синтез препаратов, содержащих двухвалентную серу.

Систематическое изучение физико-химических и физиологических свойств серу- и кислородсодержащих аналогов одной и той же группы соединений даст возможность не только изучить зависимость свойств препаратов от химического строения и выявить наиболее активные, но и создать предпосылки к исследованию степени селективности и механизма действия их.

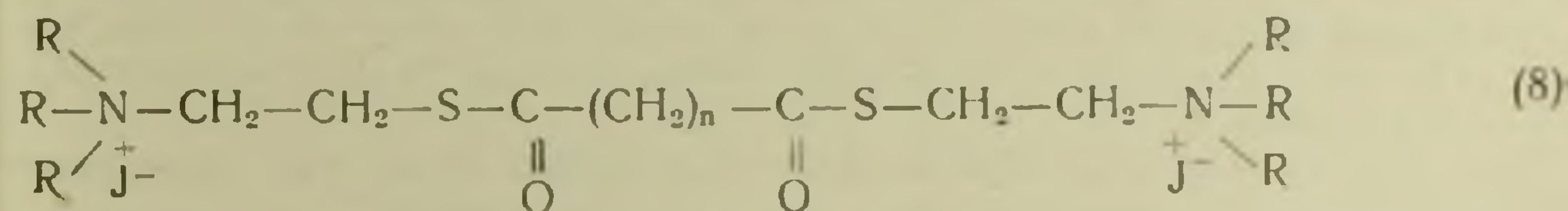
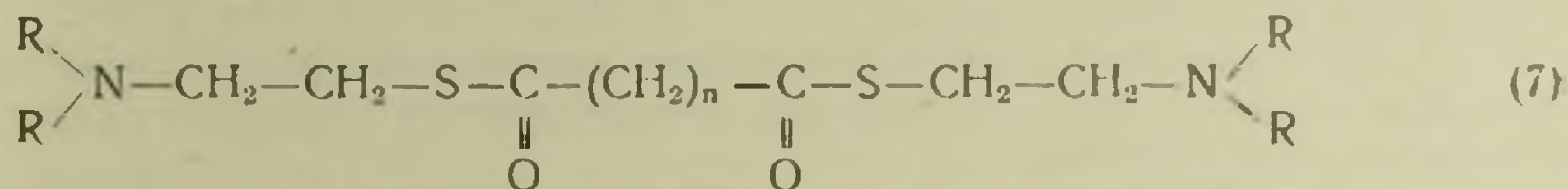
Этому будет способствовать то обстоятельство что аминотиозифы, при гидролизе в тканях образуют аминотиоспирты, сульфгидрильные группы которых удастся сравнительно легко фиксировать различными реагентами и следовательно обнаруживать химическими и гистологическими методами.

Указанное обстоятельство побудило нас заняться синтезом некоторых аминотиозифов двухосновных карбоновых кислот с общей формулой:



кислородные аналоги этих соединений, как сообщалось ранее (6), проявляли в зависимости от длины углеродной цепи кислот различные физиологические свойства.

В настоящем сообщении публикуются данные о некоторых β-диалкиламиноэтиловых тиозифах дикарбоновых кислот (7) и их четвертичных аммонийных солях — (8)



Синтез этих соединений осуществлялся с целью изучения курарепоподобных и стимулирующих дыхательный центр свойств и сравнения полученных данных с результатами исследования кислородных аналогов.

Некоторые физико-химические константы, характеризующие полученные нами соединения, приведены в таблице.

Подробные данные, касающиеся методов получения их, а также результаты фармакологических исследований, будут опубликованы отдельно

Лаборатория фармацевтической химии Академии наук Армянской ССР

Ա. Լ. ՄՆՃՈՅԱՆ, Զ. Լ. ՄՆՃՈՅԱՆ, Ն. Ա. ԲՈՒԲԻՅԱՆ ԵՎ Օ. Ե. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Հետազոտությունն Երկիրային կարբոնաթթուների
ածանցյալների բնագավառում

Հաղորդում X. Մի խմբի երկկարբոնաթթուների β-դիալկիլ-ամինոէթիլ սիոէսթերները

Բնական ծագում ունեցող ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութերի մեջ երբեմն հանդիպում են նաև երկարժեք ծծումբի ածանցյալներ: Այս միացությունների մեջ երկարժեք

Ժծումը որոշ դեպքերում հանդես է գալիս սուլֆիդրիային խմրի ձևով, ինչպես, օրինակ՝ էրգոստինների(1) ցիստինի(2) մոտ, կամ որպես ալադոլի ու նրա հիդրացված հետերոցիկլիկ սխառմաների ածանցյալներ ինչպես բիոտինի (3), տիամինի(4) և պենիցիլինի(5) կառուցվածքներում:

Բնական ծաղում ունեցող այս ալկալոիդների, վիտամինների, անտիբիոտիկների բարձր ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը վերջին տարիներում պատճառ հանդիսացավ երկարժեք ծծումբ սլարունակող սինթետիկ պրեպարատների ստեղծման համար:

Նրկարժեք ծծումբ սլարունակող սինթետիկ պրեպարատների ֆիզիոլոգիական արժեքներ կայացնում են ոչ միայն տիադոլի, տիոմիզանյութի, տիոուրացիլի և տիոսեմիլարադոնի ածանցյալները, այլև մի շարք ամինոտիոէսթերներ:

Ահհրաժեշտ է նշել, որ ծծումբ սլարունակող ամինոէսթերները ֆիզիոլոգիական ակտիվության ազդեցությունը նյութեր են, քան նրանց թթվածնավոր անալոգները:

Այսպես, օրինակ՝ տիոկալինը, տիֆենը, տիոպեպտիլիտինը ակտիվությամբ ոչ միայն գերազանցում են նոկոկայինին, սալադոլիտինին, ալեպիլիտինին, այլև ավելի նվազ տոքսիկ են: Վերը բերված հակիրճ տեղեկություններն անդամ բավական են եզրակացնելու, որ ֆիզիոլոգիական ակտիվ նոր միացությունների ստեղծման ժամանակ, առանձնակի ուշադրություն պետք է դարձնել երկարժեք ծծումբի օգտագործման վրա:

Թթվածին և ծծումբ սլարունակող անալոգ օրգանական միացությունների հոմոլոգ շարքերին զուգահեռ ուսումնասիրությունները հնարավորություն կտան պարզելու ոչ միայն տարբեր րադադրություն ունեցող միացությունների ֆիզիոլոգիական և բիոլոգիական հատկությունների միջև եղած օրինաչափությունները, այլև որոշ նախադրյալներ կստեղծեն ուսումնասիրելու փորձարկվող միացությունների ազդեցության մեխանիզմի և բնորոշական ներգործման հարցերը:

Նշված հանգամանքները խթան հանդիսացան զբաղվելու երկհիմքանի կարրոնաթթուների ամինոտիոէսթերների սինթեզով(6), որոնց թթվածնավոր անալոգները ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութեր են:

Այս հաղորդման մեջ նկարագրվում են մի շարք երկհիմքանի կարրոնաթթուների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը(7) և նրանց չորրորդային ամոնիակային աղերը(8):

Ստացված միացությունների հատկությունները բնորոշող մի քանի տվյալներ բերված են աղյուսակում:

Առանձին միացությունների ստացման եղանակները, ինչպես նաև բիոլոգիական ուսումնասիրությունների արդյունքները կհրապարակվեն առանձին:

ЛИТЕРАТУРА—ԴՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

¹ Бамбас, I. Am. Chem. soc., 67, 663, 671 (1945). ² Грунберг и др., Trans. N. J. Acad. Sci., 13, 22, 28, 31 (1950). ³ А. Н. Петрова, Успехи современной биохимии, I, 195 (1947). ⁴ М. Г. Закс, Успехи соврем. биологии, 23, вып. I, 37 (1947). ⁵ М. Н. Шуккина и др., ЖОХ, 22, 132 (1952); Г. А. Сумбатов, Сов. Мед., 15, 6, 6 (1951) ⁶ ДАН Арм. ССР, т. XVIII, № 2, 45 (1954).