



УДК 547.466

АМИНОКИСЛОТНЫЕ И ПЕПТИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Х. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-АМИНОАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ОКСИТРИПТАМИНА

*Суворов Н. Н., Машиковский М. Д., Неклюдов А. Д.,
Кажинка М. Э., Щукина Л. А.*

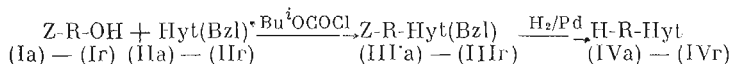
*Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический
институт им. С. Орджоникидзе, Москва*

Осуществлен синтез N-аминоацильных производных 5-окситриптамина, содержащих в своей молекуле остатки глицина, β-аланина, γ-аминомасляной, глутаминовой и других аминокислот. Показано, что наиболее интересным препаратом изученной серии является α-5-окситриптамид L-глутаминовой кислоты (глюмитан), который, уступая серотонину по ряду фармакологических показателей только в 2—3 раза, обладает более длительным действием и менее токсичен, чем исходный биогенный амин.

Важная физиологическая роль серотонина и его участие в деятельности центральной нервной системы послужили основанием для синтеза некоторых аминокислотных производных этого биогенного амина, содержащего в своей молекуле остатки глицина и цистеина [1]. В целях дальнейшего изучения связи между строением и активностью был предпринят синтез целого ряда подобных N-аминоацильных производных 5-окситриптамина типа (IV) и изучено их биологическое воздействие на организм.

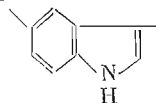
Синтез аминокислотных производных (IVa) — (IVr) осуществлялся по схеме 1, разработанной нами ранее для получения аминокислотных производных 5-метокситриптамина [2].

Схема 1



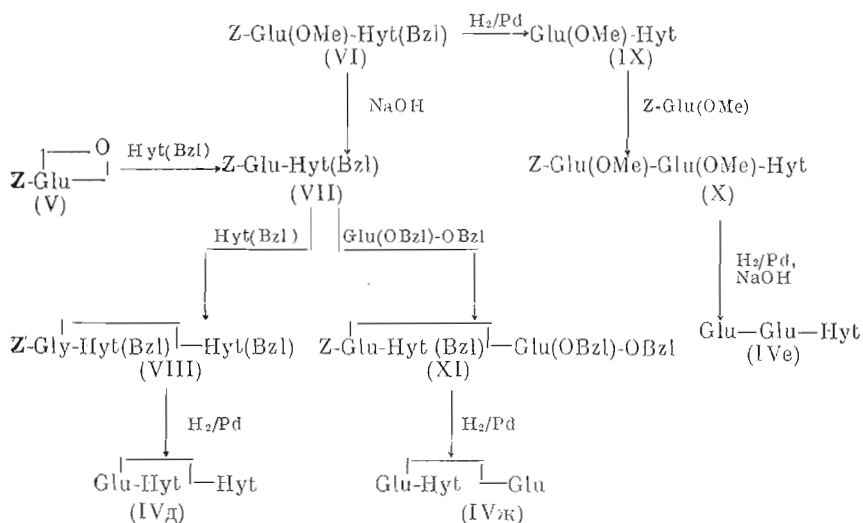
R = а) Gly; б) β Ala; в) γ Abu; г) Glu(OBzl) для (I) и (III), Glu(OH) для (IV).

Сокращения аминокислот и защитных групп в тексте приведены согласно рекомендациям комиссии IUPAC. Глутаминовая кислота и метионин имеют L-конфигурацию; βAla — β-аланин, γAbu — γ-аминомасляная кислота; Hyt — 5-окситриптамиин HO



CH₂CH₂NH₂; Hyt (Bzl) — 5-бензилокситриптамиин.

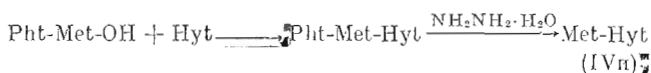
Схема 2



Синтез соединений (IVд) — (IVж) был осуществлен по схеме 2. Раскрытием ангидрида карбобензоксиглутаминовой кислоты (V) 5-бензилокситриптамином или омылением γ -метилового эфира α -5-бензилокситриптамида карбобензоксиглутаминовой кислоты (VI) получают амид (VII), который конденсацией методом смешанных ангидридов с 5-бензилокситриптамином превращают в α , γ -ди-5-окситриптамид глутаминовой кислоты (IVд). γ -Метилловый эфир α -5-окситриптамида глутаминовой кислоты (IX), полученный гидрогенолизом соединения (VI), непосредственно без выделения и очистки конденсируют с γ -метиловым эфиром карбобензоксиглутаминовой кислоты и соединение (X) переводят в α -5-окситриптамид α -глутамилглутаминовой кислоты (IVе).

Ацилированием амида (VII) дибензиловым эфиром глутаминовой кислоты получают соединение (XI), гидрирование которого приводит к γ -глутамил- α -5-окситриптамиду глутаминовой кислоты (IVж).

Схема 3



5-Окситриптамид метионина (IVи) был получен по схеме 3 конденсацией 5-окситриптамина с фталилметионином и последующим удалением фталильной защиты гидролизом.

Синтез 5-окситриптамида цистеина (IVз) был осуществлен нами ранее [1].

Все соединения типа (IV) были получены в виде тартратов, хлоргидратов, натриевых или других солей, удобных для биологического изучения (см. «Экспериментальную часть»).

Фармакологические свойства аминокислотных производных индолилалкиламинов мало изучены. Имеются сообщения Машковского, Полежаевой [3] и других авторов [4] о фармакологических исследованиях некоторых аминокислотных производных 5-метокси- и α -метилтриптаминов. Мы изучили аминокислотные и дипептидные производные 5-окситриптамина в сравнении с адипинатом серотонина [5] по ряду показателей, характерных для индолилалкиламинов [6].

Из табл. 1 видно, что замещение атома водорода у азота боковой цепи в молекуле 5-окситриптамина остатками различных аминокислот приво-

Фармакологическая активность аминокислотных производных 5-окситриптамина по отношению к серотонину

№ соедине- ний	Соединение	Спазмогенная активность в опытах на изолирован- ном роге матки крысы	Сужение сосудов изо- лированного уха кролика, %	Бронхоконстрикторное действие у наркотизиро- ванных кошек	LD ₅₀ , мг/кг (у мышей при внутривенном введении)
(IVa)	Gly-Hyt	1/1000	50	1/100	186
(IVб)	βAla-Hyt	1/5000	20	1/100	80
(IVв)	γAbu-Hyt	1/5000	25	1/100	92
(IVг)	Glu-Hyt	1/3—1/5	80 **	1/20 (длительность до 30— 45 мин)	950
(IVд)	Glu-Hyt —Hyt	1/100	25	1/50	64
(IVе)	Glu-Glu-Hyt	Биологическая активность не изучалась			
(IVж)	Glu-Hyt —Glu	1/100	20	1/20	800
(IVз)	Cys-Hyt [1]	1/5000	30	1/100	235
(IVи)	Met-Hyt	1/10	60	1/50	750
	Hyt (адипинат)	1	100	1	310

* Сравнивали дозы и концентрации, вызывающие равный по величине эффект.

** Длительность эффекта до 1 ч.

дит к получению соединений, сохраняющих свойства серотонина, однако значительно менее активных. Все препараты подобно серотонину снижают артериальное давление, вызывают сокращение гладкой мускулатуры и брадикардию у наркотизированных кошек, повышают тонус третьего века и кратковременно угнетают дыхание.

При внутривенном введении соединений типа (IV) ненаркотизированным животным наблюдаются те же эффекты, что и при введении серотонина, а именно: общее угнетение, снижение двигательной активности, одышка, диарея, отек мягких тканей головы и клонико-тонические судороги. По всем этим показателям N-аминоацильные производные типа (IV) были менее активны, чем серотонин. На величину активности, по-видимому, влияет природа аминокислоты: для каждого соединения активность изменяется в широких пределах в зависимости от изучавшегося показателя. Токсичность разных соединений также различна и, по-видимому, не зависит от спазмогенной и гипотензивной активности.

Некоторые соединения изученного ряда — γ-глутамид-α-5-окситрипта-мид глутаминовой кислоты (IVж), 5-окситриптамид метионина (IVи) и особенно α-5-окситриптамид глутаминовой кислоты (IVа) (глумитан) — проявляют относительно высокую фармакологическую активность, сравнимую с активностью самого серотонина. Так, в опытах на изолированных органах (изолированный рог матки крысы, отрезок подвздошной кишки морской свинки, сосуды изолированного уха кролика) указанные соединения лишь в 3—5 раз уступают по активности серотонину, но при этом оказывают более продолжительное и стойкое действие. Особенно четкий пролонгированный эффект проявляется при перфузии сосудов изолированных ушей кроликов.

По всем этим показателям наиболее активен препарат глумитан. В опытах на целых наркотизированных животных (кошках) глумитан в дозах, равных или несколько превосходящих дозы серотонина, вызывает длительное и стойкое уменьшение кровенаполнения внутренних органов (селезенки и почек) и сокращение третьего века (рис. 1). Как видно из представленной кимограммы, серотонин (25 мкг/кг, внутривенно) приводит к кратковременной остановке дыхания, резкому кратковременному снижению артериального давления и непродолжительному сокращению треть-

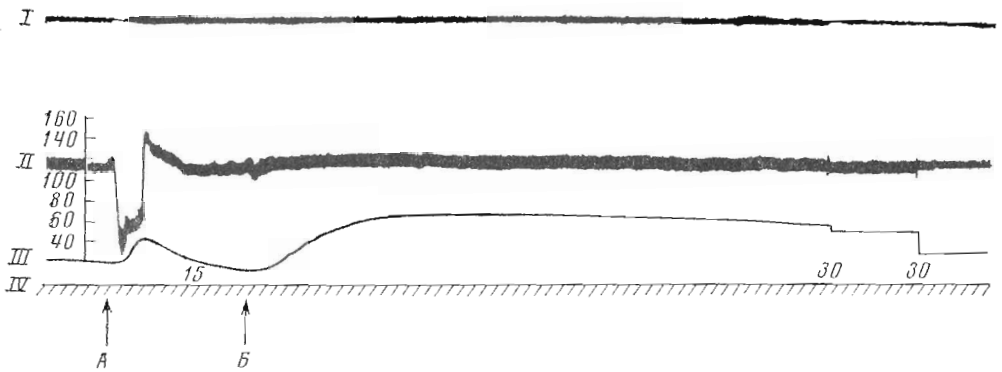


Рис. 1. Влияние адипината серотонина (25 мкг/кг) и глюмитана (50 мкг/кг) на дыхание (I), артериальное давление (в мм рт. столба) (II) и тонус третьего века (III) у наркотизированной уретаном кошки (вес кошки 4,4 кг). IV — отметки времени (10 с) и остановки ленты (15 и 30 мин). А и Б — соответственно моменты введения адипината серотонина и глюмитана

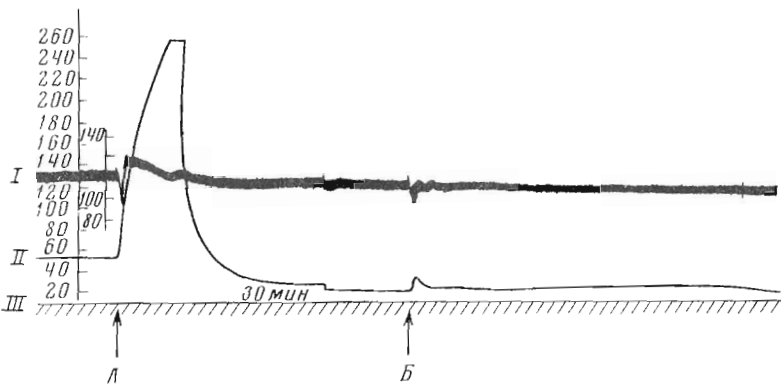


Рис. 2. Влияние серотонина адипината (30 мкг/кг) и глюмитана (300 мкг/кг) на артериальное давление (в мм рт. столба) (I) и давление в малом круге (в легочных сосудах в см. водного столба) (II) у наркотизированной уретаном кошки (вес кошки 3,7 кг); III — отметки времени (10 с) и остановок ленты (30 мин и 1 ч). А и Б — соответственно моменты введения адипината серотонина и глюмитана

его века. Глюмитан в отличие от серотонина в дозе 50 мкг/кг существенно не влияет на гемодинамику и дыхание, но способствует длительному повышению тонуса третьего века.

При изучении влияния глюмитана на легочное кровообращение установлено, что даже в дозах, в 10 раз превышающих дозы серотонина, он не вызывает резких нарушений кровообращения малого круга (рис. 2).

Длительность действия глюмитана в 3—5 раз превосходит длительность действия серотонина. Глюмитан также значительно менее токсичен, чем серотонин, при внутривенном введении мышам: LD_{50} глюмитана составляет 950 мг/кг, LD_{50} адипината серотонина в этих опытах равна 310 мг/кг.

Таким образом, введение остатка глутаминовой кислоты в молекулу 5-окситриптамина привело к созданию серотониноподобного препарата с низкой токсичностью, пролонгированным действием и незначительным побочным влиянием на гемодинамику и дыхание.

В настоящее время нет убедительных данных для объяснения длительности действия глюмитана и его низкой токсичности. Можно лишь высказать предположение, что остаток глутаминовой кислоты обеспечивает более прочную связь молекулы α -5-окситриптамина глутаминовой кислоты с рецептором или защищает молекулу глюмитана от воздействия моноаминоксидазы или других ферментов.

Экспериментальная часть

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2. Температуры плавления не исправлены. Данные элементного анализа всех полученных соединений совпадают с вычисленными с точностью 0,3%. Чистоту защищенных аминокислотных и дипептидных производных 5-бензилокситриптамина контролировали хроматографией в тонком слое на нейтральной окиси алюминия II степени активности, а также на бумаге марки М (Ленинградской фабрики им. Володарского) в системах: бутиловый спирт — уксусная кислота — вода, 4 : 1 : 5 (А) и пиридин — изоампловый спирт — вода, 10 : 10 : 7 (Б).

Соединения (III). К охлажденному до $-5 \div -10^\circ$ раствору 0,02 моль N-карбобензоксиглутаминовой кислоты (I) в абсолютном этилацетате, тетрагидрофуране, хлороформе или толуоле добавляли 0,02 моль триэтиламина и затем через 5—7 мин 0,024 моль изобутилового эфира хлоругольной кислоты. Раствор перемешивали 10—15 мин при этой температуре, затем добавляли 0,02 моль 5-бензилокситриптамина (II), растворенного в том же растворителе, в котором проводится реакция; перемешивание продолжали при $-5 \div -10^\circ$ в течение 1 ч, затем 2—3 ч при комнатной температуре, выпавший осадок хлоргидрата триэтиламина отфильтровывали, растворитель, если это требовалось, отгоняли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате или хлороформе и последовательно промывали 5%-ным раствором NaHCO_3 , 0,5 н. HCl и водой, высушивали над Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме, полученный остаток растирали с гексаном или петролейным эфиром и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя (табл. 2).

Соединения (IVa) — (IVz). 0,01 моль соединения (III) гидрировали в течение 6—12 ч в 100—200 мл метанола в присутствии 0,5 г 10%-ного Pd/C или 0,1 г Pd-черни до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме при $30-35^\circ$ до объема 20—30 мл. К остатку добавляли при синтезе соединений (IVa) — (IVv). 0,015 моль винной кислоты и полученную соль отфильтровывали или выделяли добавлением абсолютного эфира и перекристаллизовывали или переосаждали из соответствующего растворителя.

α -5-Бензилокситриптамид N-карбобензоксиглутаминовой кислоты (VII). а) 0,005 моль γ -метилового эфира α -5-бензилокситриптамина карбобензоксиглутаминовой кислоты (VI), полученного по схеме 1 так, как описано для соединений типа (III) (табл. 2), перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в растворе 5 мл 5%-ной NaOH в 7 мл ацетона, раствор разбавляли водой до объема 50 мл, фильтровали, охлаждали, осторожно подкисляли при $0-5^\circ$ 0,5 н. HCl до pH 2—3 и оставляли на ночь в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата, выход 1,5 г.

б) 0,01 моль ангидрида карбобензоксиглутаминовой кислоты [7] (V) растворяли в 30 мл абсолютного этилацетата, к раствору добавляли 0,01 моль 5-бензилокситриптамина, раствор оставляли на 3—4 ч при комнатной температуре, выпавший осадок соединения (VII) отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата, выход 3—3,4 г.

α -5-Бензилокситриптамид глутаминовой кислоты (IVz). 0,01 моль соединения (IIIг) или (VII) гидрировали обычным образом так, как описано для получения соединений (IV), катализатор отфильтровывали, раствор пропускали через слой активированного угля, отгоняли до объема 30—40 мл и оставляли на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре небольшим количеством холодного метанола, суспензировали в этаноле и отфильтровывали. Выход 2,8 г. Т. пл. $152-154^\circ$. Соединение, по-видимому, обладает полиморфизмом: при обработке 1 г 5-окситриптамида глутаминовой кислоты этиловым спиртом в течение 20—30 мин при $40-50^\circ$ температура

Свойства синтезированных соединений *

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл. (разл.)	Растворитель для перекристаллизации	$[\alpha]_D^{20-25}$	R_f в системе	
						А	Б
(IIIa) Z-Gly-Hyt (Bzl)	$C_{27}H_{47}O_4N_3$	68	152—154	EtOH	—	—	—
(IIIб) Z-βAla-Hyt (Bzl)	$C_{28}H_{49}O_4N_3$	70	129—131	Водный EtOH	—	—	—
(IIIв) Z-γAbu-Hyt (Bzl)	$C_{29}H_{51}O_4N_3$	62	98—100	Бензол	—	—	—
(IIIг) Z-Glu(OBzl)-Hyt(Bzl)	$C_{37}H_{57}O_6N_3$	70	153—154	»	—4 (с 1, H ₄ furanе)	—	—
(IVa) Gly-Hyt	$C_{12}H_{15}O_2N_3 \cdot C_4H_9O_6 \cdot H_2O$	75	143—144	EtOH — эфир (1 : 3)	—	0,40	0,47
(IVб) βAla-Hyt	$C_{13}H_{17}O_2N_3 \cdot C_4H_9O_6 \cdot H_2O$	60	110—112	EtOH — эфир (1 : 3)	—	0,51	0,51
(IVв) γAbu-Hyt	$C_{14}H_{19}O_2N_3 \cdot C_4H_9O_6 \cdot H_2O$	58	—	EtOH — эфир (1 : 4)	—	0,45	0,50
(IVг) Glu-Hyt	$C_{15}H_{19}O_4N_3$	63—8	152—154 162—164	MeOH EtOH	+12,3 (с 1, 50%- ный водный DMF)	0,43	0,35
(IVд) Glu-Hyt — Hyt	$C_{25}H_{31}O_4N_4 \cdot HCl$	82	131—133	EtOH — эфир (1 : 4)	—18,4 (с 1, вода)	0,67	0,72
(IVе) Glu-Glu-Hyt	$C_{29}H_{36}O_7N_4$	60	155—160	EtOH — эфир (1 : 3)	—8,1 (с 1, DMF)	0,45	0,09
(IVж) Glu-Hyt — Glu	$C_{29}H_{26}O_7N_4$	88	157—160	EtOH — эфир (1 : 3)	—14 (с 1, вода)	0,42	0,12
(IVз) Met-Hyt	$C_{15}H_{21}O_2N_3 \cdot C_4H_9O_6 \cdot H_2O$	66	110—114	EtOH — эфир (1 : 4)	+9,2 (с 1, вода)	0,56	0,78
(VI) Z-Glu(OMe)-Hyt(Bzl)	$C_{31}H_{39}O_6N_3$	60	85—87	Бензол	—20,5 (с 1,4, MeOH)	—	—
(VII) Z-Glu-Hyt(Bzl)	$C_{30}H_{37}O_6N_3$	58(а) 63(б)	124—126	Этилацетат	—14,9 (с 1,5 MeOH)	—	—
(VIII) Z-Glu-Hyt(Bzl) — Hyt(Bzl)	$C_{47}H_{47}O_6N_5$	66	174—175	Водный DMF	—12,3 (с 1, DMF)	—	—
(XI) Z-Glu-Hyt(Bzl) — Glu(OBzl)-OBzl	$C_{48}H_{59}O_9N_4$	86	103—105	Водный EtOH	—6,4 (с 1, DMF)	—	—

* Сокращения: DMF — диметилформамид, H₄furanе — тетрагидрофуран.

плавления соединения повышалась на 10°, хотя элементный анализ того и другого соединения одинаков и они хроматографически однородны.

α, γ-Ди-5-бензилокситриптаמיד карбобензоксиглутаминовой кислоты (VIII). 0,01 моль *α-5-бензилокситриптамина* (II) в 100 мл тетрагидрофурана и получали после обычной обработки 4,3 г соединения (VIII), которое очищали переосаждением из диметилформамида водой.

α, γ-Ди-5-окситриптаמיד глутаминовой кислоты (IVд). 4,3 г соединения (VIII) гидрировали 6—8 ч в 100 мл метанола, содержащего 10 мл диметилформамида, обрабатывали обычным образом; остаток, полученный после отгонки растворителя, растворяли в 100 мл ацетона, ацетон насыщали сухим HCl, выпавший маслообразный продукт отделяли, растворяли в абсолютном этаноле и осаждали хлоргидрат соединения (IVд) абсолютным эфиром, выход 2,3 г.

α-5-Окситриптаמיד N-(α-глутамил)-глутаминовой кислоты (IVе). 0,01 моль *γ-метилового эфира N-карбобензоксиглутаминовой кислоты* [8] конденсировали с *γ-метилловым эфиром α-5-окситриптамина глутаминовой кислоты* (IX) (получен гидрированием 0,015 моль соединения (VI)) по методу, описанному для синтеза соединения типа (III). Маслообразный продукт, полученный после конденсации, переосаждали из этилацетата петролейным эфиром, растворяли в 25 мл 5%-ного раствора NaOH, раствор оставляли на 30 мин при комнатной температуре, охлаждали, подкисляли, выпавшее масло экстрагировали этилацетатом, этилацетатный раствор высушивали над Na₂SO₄, отгоняли до половинного объема и добавляли эфир. Выпавший маслообразный продукт отделяли, растирали с эфиром и петролейным эфиром и полученный *α-5-окситриптаמיד N-(N-карбобензокси-α-глутамил)-глутаминовой кислоты* (2,8 г) гидрировали обычным методом над 10%-ным Pd на угле в метаноле и получали соединение (IVе), выход 1,3 г. К 1,5 г соединения (IVе) добавляли 0,56 г NaHCO₃ в 10 мл воды, водный раствор вливали в раствор 150 мл ацетона, 150 мл метанола и 400 мл эфира, оставляли на ночь в холодильнике и отфильтровывали выпавшую натриевую соль (IVе), выход 1—1,3 г.

Дибензиловый эфир N-(α-5-бензилокситриптаמיד N-карбобензокси-γ-глутамил)-глутаминовой кислоты (XI). 0,01 моль соединения (VII) конденсировали с 0,01 моль *дибензилового эфира глутаминовой кислоты* [9] так, как описано для синтеза соединений типа (III), и выделяли после обычной обработки 7,5 г соединения (XI), которое перекристаллизовывали из водного этанола.

α-5-Окситриптаמיד γ-(α-глутамил)-глутаминовой кислоты (IVж). 3 г соединения (XI) гидрировали в 200 мл метилового спирта над Pd-чернью и получали после обычной обработки соединение (IVж), выход 1,5 г.

5-Окситриптаמיד метионина (IVи). Из 0,015 моль фталилметионина [10] и 0,015 моль 5-окситриптамина по методу, аналогичному для соединений типа (III), получали 4,6 г (73%) маслообразного продукта, который кипятили с 1,2 мл гидразингидрата в 50 мл этанола; к реакционной массе добавляли 0,02 моль винной кислоты, раствор фильтровали, остаток тщательно промывали на фильтре этиловым спиртом, фильтрат отгоняли до объема 10—20 мл и вливали в 5-кратное количество абсолютного эфира, выпавший осадок отфильтровывали и очищали переосаждением из этанола эфиром; выход 2,7 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даваикова Л. А., Неклюдов А. Д., Щукина Л. А., Суворов Н. Н. (1971) Ж. общ. химии, 41, 2786—2791.
2. Щукина Л. А., Суворов Н. Н., Неклюдов А. Д., Сорокина Н. П. (1966) Изв. АН СССР. Сер. хим., 107.

3. Машковский М. Д., Полежаева А. И. (1966) Фармакология и токсикология, 29, 142—148.
4. Неклюдов А. Д., Щукина Л. А., Суворов Н. Н., Машковский М. Д., Трубицкая Т. К., Горкин В. З., Татьянаенко Л. В. (1967) Химия природн. соедин., 108 — 116.
5. Машковский М. Д., Каминка М. Э. (1970) Фармакология и токсикология, 33, 673—675.
6. Турпаев Т. М. (1953) Физиол. ж. СССР, 39, 732—734.
7. Le Quesne W. J., Young G. T. (1950) J. Chem. Soc., 1954.
8. Boissonnas R. A., Guttman S., Jaguenoud P. A., Waller J. P. (1956) Helv. chim. acta, 39, 1421—1427.
9. Sachs H., Brand E. (1953) J. Amer. Chem. Soc., 75, 4610—4611.
10. Guttman S., Boissonnas R. A. (1958) Helv. chim. acta, 41, 1852—1867.

Поступила в редакцию
27.VIII.1975

После переработки
2.XII.1975

AMINO ACID AND PEPTIDE DERIVATIVES OF BIOGENIC AMINES.
X. SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF N-AMINOACYL
DERIVATIVES OF 5-HYDROXYTRYPTAMINE

§ SUVOROV N. N., MASHKOVSKY M. D., NEKLYUDOV A. D.,
KAMINKA M. E., SCHUKINA L. A.

*S. Ordzhonikidze All-Union Research Institute
of Pharmaceutical Chemistry, Moscow*

The N-aminoacyl derivatives of 5-hydroxytryptamine were synthesized which contain glycyl, β -alanyl, γ -aminobutyryl, glutamyl and some other amino acid residues. Pharmacological tests revealed that 5-hydroxytryptamide of L-glutamic acid (glumytan) was the most active. As compared with serotonin, its activity is only 2-3 times lower by some pharmacological criteria, however it possesses more prolonged action and lesser toxicity than serotonin.
