ТОПУЗЯН ВИГЕН, ГЕВОРГЯН ГЮЛНАРА
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, НТЦ ОФХ НАН РА

МНДЖОЯН ОГАНЕС ЛЕВОНОВИЧ
Доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии Армянской ССР
К 95-летию со дня рождения

Мнджоян Оганес Левонович родился 9 августа 1920 года в Ленинакане (ныне: Гюмри). С 1935 по 1938гг. учился на строительном факультете Ереванского строительного техникума.

С 1938 г. Мнджоян Оганес Левонович – студент химико-технологического факультета Ереванского политехнического института.

В период 1942 – 1945гг. О. Л. Мнджоян – участник Великой Отечественной войны. Он награжден двумя боевыми орденами и пятью медалями.

В 1946 г. после демобилизации поступил на работу в качестве старшего химика в научно-исследовательскую химико-фармацевтическую лабораторию [позже – Институт тонкой органической химии АН Армянской ССР (ИТОХ)].

В 1947г. окончил Ереванский политехнический институт, ему была присвоена квалификация "инженера-технолога, исследователя".

С 1948г. работал в должности младшего научного сотрудника ИТОХ.

О.Л. Мнджоян является лауреатом Государственной премии Армянской ССР. Ученый награжден юбилейной медалью ''За доблестный труд в ознаменование 100-летия со для рождения В.И. Ленина'', удостоен почетного знака ''Победитель социалистического соревнования'' и почетной грамоты Президиума АН Армянской ССР, награжден дипломами ВДНХ СССР и ВДНХ Армянской ССР.

В 1951 г. О.Л. Мнджоян успешно защитил диссертацию на тему *''Некоторые производные дизамещенных уксусных кислот и их превращения в аспекте фармакологических изучений''*. Ему была присвоена ученая степень кандидата химических наук. В 1952 г. молодой ученый был назначен на должность старшего научного сотрудника, а в 1957 г. – заведующего химическим сектором № 3.

Многолетние исследования, выполненные О. Л. Мнджояном, составили содержание диссертационной работы на соискание ученой степени доктора биологических наук *"Изыскание физиологически активных соединений, действующих на холинергические структуры*", успешно защищенной в 1975 г.

Интересы научной школы, которой руководил О. Л. Мнджоян, относятся к специальности *"Биоорганическая химия и химия природных и физиологически активных соединений*", они охватывают химические и биологические исследования по поиску аналогов ацетилхолина и алкалоида никотина, избирательно ингибирующих или активирующих тот или иной биохимический процесс, связанный с медиаторной функцией ацетилхолина.

Фундаментальные исследования, отражающие вопросы взаимозависимости химического строения и биологической активности молекулы, базируются на следующих принципах: переход количества в качество, значение геометрии молекулы и необходимость родственности метаболитов синтезированного соединения к организму животных.

За время работы в ИТОХ О. Л. Мнджояном были разработаны общие методы синтеза симметричных и несимметрич-

ных производных дикарбоновых кислот, сукцин- и глутаримидов, моно- и бис-аминокетонов, замещенных уксусных кислот, также аминокислот и пептидов. При этом изучался механизм образования сложных аминоэфиров с помощью хлорангидридного метода, активированных эфиров, образование простых аминоэфиров через четвертичные аммониевые соли и др.

О. Л. Мнджояном предложено и развито новое синтетическое направление поиска физиологически активных веществ. Это направление в ИТОХ является одним из ведущих в изыскании высокоэффективных лекарственных препатов для лечения и профилактики нервно-психических заболеваний, а также препатов для анестезиологической практики. Важными результатами исследований по данному направлению являются установление зависимости между структурой и биологическим действием соединений, разработка новых путей синтеза, изучение механизмов реакций и внедрение в медицинскую практику новых лекарственных препаратов.

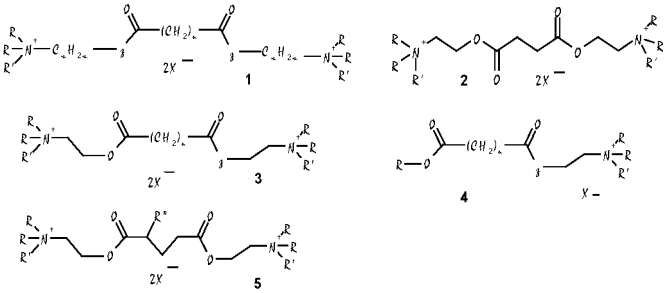
Одними из первых обúектов химических исследований были двухосновные карбоновые кислоты, затем начались работы по синтезу их производных.

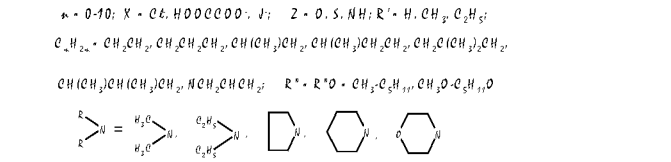
Двухосновные карбоновые кислоты часто встречаются в природе в растительном и животном мире. Янтарная кислота, например, образуется при бактериальных процессах разложения яблочной и винной кислот, а также при гидролизе белковых веществ (например, казеина). Она встречается в незрелом крыжовнике, винограде, в стеблях ревеня. Зобная и щитовидная железы некоторых животных содержат янтарную кислоту.

Глутаровая кислота находится в соке свеклы и неочищенной овечьей шерсти, проявляет каталитическую активность в синтезе аминокислот тканью печени. Пимелиновая кислота является одним из исходных продуктов, используемых многими бактериями и грибками в биосинтезе биотина и др.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что двухосновные карбоновые кислоты могут стать исходными веществами в синтезе биологически активных соединений, тем более, что они являются родственными продуктами для организма животных, и организм может или полезно использовать их, или обезвредить в случае необходимости.

Учитывая вышеизложенное, с целью изучения связи между химическим строением и биологической активностью были начаты работы по синтезу аминоэфиров дикарбоновых кислот и их четвертичных аммониевых солей согласно нижеприведенным общим формулам (1–5).



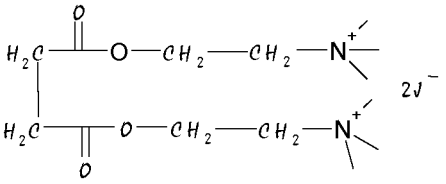


Для выяснения влияния состава и строения отдельных частей молекулы аминоэфиров изменения проводились в трех направлениях: 1) в полиметиленовой цепи кислот, 2) в аминоспиртовой части, 3) за счет эфирообразующих групп. При этом получались как симметричные, так и смешанные производные.

Изменения в полиметиленовой цепи кислот проводились последовательным наращиванием метиленовых групп – синтезом производных от щавелевой и до декандикарбоновой кислот, а также замещением водорода в цепи алкильными и алкоксильными радикалами – синтезом производных малоновой, янтарной и глутаровой кислот. Для синтеза пробковой кислоты, кроме динитрила ее, был использован тетрахлоргептан – продукт теломеризации этилена с четыреххлористым углеродом.

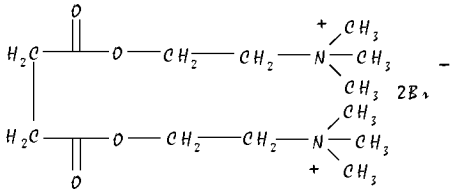
Совместные работы под руководством Арменака Левоновича и Оганеса Левоновича Мнджоянов, а также химиков и фармакологов ИТОХ при изучении большого ряда соединений привели к внедрению в медицинскую практику препаратов – дитилина, бротилина, субехолина и пуфемида. Разработаны рентабельные методы полузаводского синтеза этих препаратов.

Дитилин – диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты дийодметилат. Мышечный релаксант, нашедший широкое применение в хирургии, в частности, в анестезиологии. Благодаря ему стали возможны операции на грудной клетке.



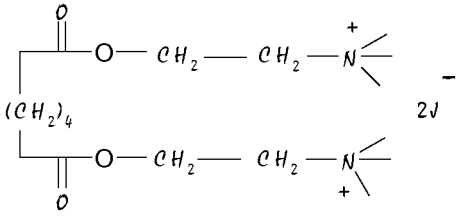
Дитилин

Бротилин – диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты дибромметилат (мышечный релаксант) получен по вышеуказанной схеме с дальнейшим превращением диметиламиноэтилового эфира янтарной кислоты в дибромметилат.



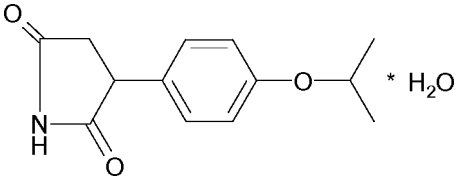
Бротилин

Субехолин –диметиламиноэтилового эфира пробковой кислоты дийодметилат. Мощный стимулятор дыхания, выгодно отличающийся от известных препаратов – лобелина и цитотока тем, что применяется внутримышечно и не вызывает побочных эффектов центрального действия.



Субехолин

Пуфемид – 3-(п-изопропоксифенил)-сукцинимид. Применяется при малых формах эпилепсии, а также при височной эпилепсии.



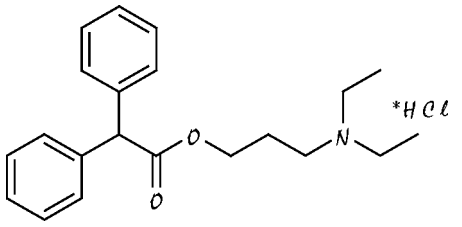
Пуфемид

Таким образом, фармакологические исследования йодалкилатов и гидрохлоридов большого числа синтезированных аминоэфиров показали, что среди них имеются соединения с интересными холинолитическими свойствами с точки зрения действия на вегетативные ганглии. У некоторых из них была обнаружена способность снимать спазм коро-

нарных сосудов сердца. Как известно, основным проявлением коронарной недостаточности является приступ стенокардии. Это заболевание представляет собой одну из наиболее распространенных форм сердечно-сосудистой патологии, для лечения которой значительный арсенал лекарственных средств еще не достиг цели. Снятие болевого приступа осуществляется сосудорасширяющими средствами (валидол, нитроглицерин), однако необходимы препараты для предупреждения возникновения спазма, способные нормализовать нарушенные функции нервной системы, вызывающие спазм.

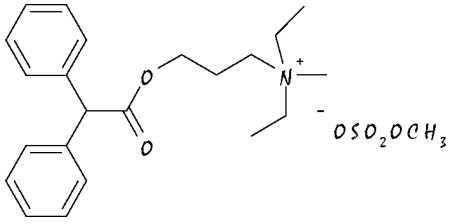
Основой для синтеза аминоэфиров *п*-алкоксибензойных кислот послужил тот факт, что в физиологически активных природных соединениях встречаются вещества, представляющие собой аминоэфиры, в которых различные органические кислоты конденсированы со спиртами сложного и простого строения (кокаин, атропин, ацетилхолин и др.). Благодаря работам, проведенным в институте под руководством О. Л. Мнджояна, была найдена новая эффективная группа холинолитиков – аминоэфиров *п*-алкоксибензойных кислот, которая до того времени была рекомендована рядом исследователей только в качестве местных анестетиков. В частности, изучение связи между химическим строением и холинолитической активностью гидрохлоридов и четвертичных аммониевых солей, полученных аминоэфиров замещенных уксусных кислот дало возможность предложить и внедрить в медицинскую практику три новых преимущественно действующих на Н-холинореактивные биохимические структуры препарата – арпенал, месфенал, этпенал.

Арпенал – γ-диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты гидрохлорид, который как противосудорожное и спазмолитическое средство применяется для лечения паркинсоновой болезни, бронхиальной астмы и хореи.



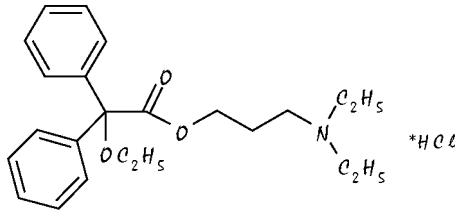
Арпенал

Месфенал – γ-диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты метилсульфометилат применяется при разичных гиперкинезах и болезнях желудочно-кишечного тракта.



Месфенал

Этпенал, представляющий собой диэтиламинопропилового эфира дифенилэтоксиуксусной кислоты гидрохлорид:



Этпенал

В клинике он применяется как противосудорожное средство при гиперкинезах центрального происхождения.

На основании изучения зависимости между химической структурой и биологической активностью целенаправленно синтезированных гомологических рядов производных моно- и дикарбоновых кислот выявлен ряд закономерностей, которые могут служить основой для дальнейшего изучения процессов нерв-

ной регуляции, а также синтеза новых соединений, избирательно действующих на отдельные биохимические структуры:

- на основе большого числа синтезированных гомологов симметричных и смешанных аминоэфиров дикарбоновых кислот было установлено, что четвертичные аммониевые соли этих аминоэфиров (диацетилхолины) являются высокоактивными соединениями, избирательно действующими на Н-холинореактивные биохимические структуры нервной системы, сила действия которых возрастает от низших гомологов к высшим, достигая максимума у дийодметилата β-диметиламиноэтилового эфира пробковой кислоты;
- на примере диэтиламино- и пирролидиноэтиловых эфиров, а также дипропиламино- и гексаметиленаминоэтиловых эфиров дикарбоновых кислот показано исключительно важное значение конформации молекулы для взаимодействия с рецепторами и, в частности, жесткой конформации пятичленного пирролидинового и семичленного гексаметиленаминного циклов.
- по результатам исследований производных дикарбоновых кислот в медицинскую практику внедрены высокоэффективный мышечный релаксант кратковременного действия – *дитилин* и *бротилин*, мощный стимулятор никотиновных рецепторов – *субехолин*, высокоэффективный противоэпилептический препарат *пуфемид.*
- разработаны методы синтеза производных сукцин- и глутаримидов, изучена реакция цианистого водорода с замещенными бензилиденмалонатами. Установлены оптимальные структуры, действующие на различные модели судорожного состояния. Показано, что наиболее активными соединениями при судорогах, вызванных никотином, являются N-метил-α-n-алкоксифенилсукцинимиды, что подверждает важную роль N-метилпирролидинового пятичленного цикла в структуре никотина для обеспечения его избирательной активности на никотиновые холинореактивные биохимические структуры. На примере димеров α-4-оксифенилсукцинимидов, соединенных полиметиленовой цепью, доказано, что высокая противосудорожная активность сохраняется только при определенном числе (6 или 10) метиленовых групп, что дает возможность взаимодействия между рецепторами.
- Исследована зависимость избирательности действия аминоэфиров замещенных уксусных кислот на М- и Н-холинорецепторы центральной нервной системы от конформации молекулы. В связи с этим разработаны методы синтеза аминоэфиров замещенных уксусных кислот, исследовано образование аминоспиртов хлорангидридным методом и реакция солей аминоалкилхлородов и аминоспиртов с соответствующими кислотами. Изучение связи между химическим строением и холинолитической активностью гидрохлоридов и четвертивых аммониевых солей этих аминоэфиров позволило уточнить значение отдельных конформации для избирательности действия на различные холинорецепторы центральной и периферической нервной системы и внедрить в медицинскую практику препараты арпенал, месфенал и этпенал. В

этой же серии работ предложен и доказан механизм перегруппировки четвертичных аммониевых производных диалкиламиноалканолов в соответствующие простые аминоэфиры.

- Разработаны пути синтеза α-, β- и γ–аминокетонов – производных аминокислот и пептидов, а также диаминодикетонов. Установлено, что аминометилирование метилэтилкетона протекает за счет как метиленовой, так и метильной групп. Показано, что при соединении двух β–аминокетонов в одну молекулу решающее значение для сохранения высокой местноанестезирующей активности имеет расстояние между двумя активными группами. Установлено, что в отличие от моноаминокетонов диаминокетоны обладают антогонистическим действием в отношении наркотических аналгетиков, не исключен морфин. Среди полученных моно- и бис–аминокетонов выявлены высокоактивные местноанестезирующие, противовоспалительные и канцеролитические вещества (фторморфокаин и препарат 1724).
- Исследованы и разработаны методы синтеза аминоэфиров и, в частности, холиновых эфиров замещенных и незамещенных аминокислот и пептидов, среди которых были найдены холиномиметики и холинолитики с низкой токсичностью, а также соединения, обладающие высокой радиозащитной активностью. Установлен механизм образования аминоэфиров по методу активированных эфиров. Ферментативным методом изучена скорость гидролиза, а биофизическим методом – изменение проходимости неорганических ионов через мембрану. Среди холиновых эфиров аминокислот и пептидов обнаружены вещества, которые могут контролировать избирательное прохождение отдельных неорганических ионов через мембрану.

Подтверждением обоснованности и перспективности разрабатываемого под руководством О. Л. Мнджояна направления является значительное число внедренных в медицинскую практику лекарственных препаратов и полученных им авторских свидетельств. Сотрудниками лаборатории защищено 18 кандидатских и 2 докторские диссертации.

HOVHANNES MNJOYAN
DOCTOR OF BIOLOGY, PROFESSOR, STATE PRIZE WINNER, DEVOTED TO HIS 95TH ANNIVERSARY

VIGEN TOPUSYAN, GYULNARA GEVORGYAN

Institute of Fine Organic Chemistry after A. L. Mnjoyan

The article is devoted to 95th anniversary of H. Mnjoyan, who had a great impact on the development of Fine Organic Chemistry with his inventions and innovations in this field. He made fundamental investigations in the field of Biology which were based on the following principles: reverse from quality to quantity and the synthesis of methobolites with living organisms.