

ФАРМАКОЛОГИЯ

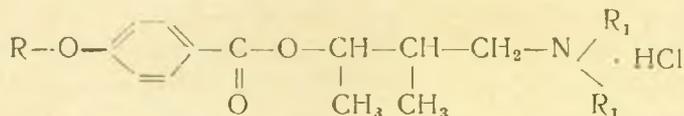
В. М. САМВЕЛЯН

СВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И
 МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ
 СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
 ПАРА-АЛКОКСИ-БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

В Институте тонкой органической химии на протяжении многих лет ведется широкое изыскание новых лекарственных средств.

В поиске новых активных местноанестезирующих препаратов были синтезированы многочисленные гомологические ряды оригинальных соединений.

Нами исследовался гомологический ряд из 28 соединений из группы производных пара-алкокси-бензойных кислот со следующей общей формулой:



R = метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, амил, изоамил, гексил, гептил, бензил, фенотил и аллил.

R₁ = метил и этил. Синтез этих соединений проведен А. Л. Мнджояном и его сотрудниками*.

Для удобства изложения все исследуемые соединения в зависимости от радикала R разделены на две основные группы — диэтиламинновые производные и их диметиламинновые аналоги. Все эти соединения под условными номерами представлены в табл. 1.

Методика

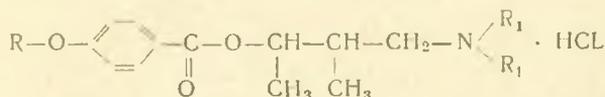
Концевая анестезия. Исследование способности веществ вызывать концевую анестезию проводилось на роговице глаза кролика по общеизвестной методике Ренье. Определялись единицы Ренье (Е. Р.) — сумма числа прикосновений в течение часа до появления роговичного рефлекса при инстилляции 0,25% раствора препарата и минимальные анестетические концентрации (МАК). За минимальную анестетическую концентрацию нами условно была принята наименьшая

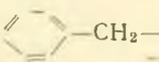
* А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян и М. Т. Григорян — Доклады АН АрмССР, т. XVIII, № 3, 1954 г., А. Л. Мнджоян и Л. В. Гюльбудагян — Известия АН АрмССР, (серия техник. наук), т. IX, № 10, 1956 г.

концентрация вещества, дающая 100% анестезию длительностью 8 минут (табл. 1).

Таблица 1

Химическое строение изучавшихся аминоэстеров пара-алкоксибензойных кислот с общей формулой:



№ № препарат.	$\text{R}_1 = -\text{CH}_2-\text{CH}_3$	Минимальные анестетические концентрации в % 0/0	$\text{R}_1 = -\text{CH}_3$	Минимальные анестетические концентрации в % 0/0	
	R=		R=		
1	CH_3-	2			
2	CH_3-CH_2-	0,25	16	CH_3-CH_2-	0,
3	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	0,04	17	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_2-$	0,2
4	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$	0,1	18	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2-$	0,12
5	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$	0,2	19	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2-$	0,22
6	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3-$	*)	20	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_2-$	*)
7	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$	*)	21	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$	*)
8	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-$	*)	22	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-$	*)
9	 - CH_2-	0,1	23	 - CH_2-	0,2
10		0,05			
11	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C} \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,25	24	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C} \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,3
12	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C}-\text{CH}_2- \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,05	25	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C}-\text{CH}_2- \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,12
13	$\begin{matrix} \text{CH}_2 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,1	26	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,09
14	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,1	27	$\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H} \\ & \diagdown \diagup \\ & \text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ & \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$	0,1
15	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	0,25	28	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	2,5

*) Раздражают конъюнктиву

Изменения в кислотной части молекулы

Рассмотрим вначале, как изменяются анестетические свойства соединений с диэтиловыми радикалами в спиртовой части молекулы (R_1) при изменении значения радикала R в кислотной части молекулы.

а) Диэтиламинные производные

Соединения с алкокси радикалами нормального и изостроения (рис. 1). Из рисунка видно, что в начале гомологического ряда каждое последующее соединение сильнее предыдущего.

Однако возрастание анестезической силы происходит с увеличением числа углеродных атомов только до определенного предела.

Соединение с метиловым радикалом совершенно не вызывает анестезии. Этиловый радикал уже придает соединению значительную анестетическую силу, при внесении же пропилового радикала местноанестезирующие свойства резко усиливаются. Внесение бутилового радикала явно уменьшает анестетическую активность, а с дальнейшим удлинением углеродной цепочки, при переходе к соединениям с амиловым, гексиловым, гептиловым и октиловым радикалами местноанестезирующие свойства сильно понижаются, а затем исчезают совершенно.

При внесении ароматического радикала вместо алкилового, вновь появляются выраженные анестетические свойства.

Таким образом, в ряду диэтиламинных соединений нормального строения, при изменении радикала R наибольшей анестетической активностью обладает то соединение, которое в углеродной цепочке содержит 3 углеродных атома (пропиловый радикал).

В нашем распоряжении имелись изомеры пропила, бутила, амила и гептила (соединения 11, 12, 13 и 14). Из рис. 2 видно, что в ряду изомеров максимум местноанестезирующего действия падает на соединение с изобутиловым радикалом. При внесении изоамилового радикала анестетическая сила несколько снижается и совершенно исчезает при внесении изогептилового радикала.

В данном гомологическом ряду имелось одно ненасыщенное соединение (соединение 15), в котором пропиловый радикал нормального строения заменен на аллиловый. При внесении ненасыщенной связи, вместо насыщенной, анестетические свойства понижаются (табл. 1).

б) Диметиламинные производные

Среди диметиламинных соединений при изменении значения радикала R также наблюдается определенная закономерность (рис. 1).

С удлинением углеродной цепочки среди соединений с нормальным строением анестетическая активность возрастает вновь до бутилового радикала. Затем снова, с увеличением количества углеродных атомов до 5, происходит некоторое понижение, и при длине це-

почки C_8-C_8 анестезирующие свойства совершенно исчезают. Анестетические свойства вновь усиливаются при внесении ароматического радикала.

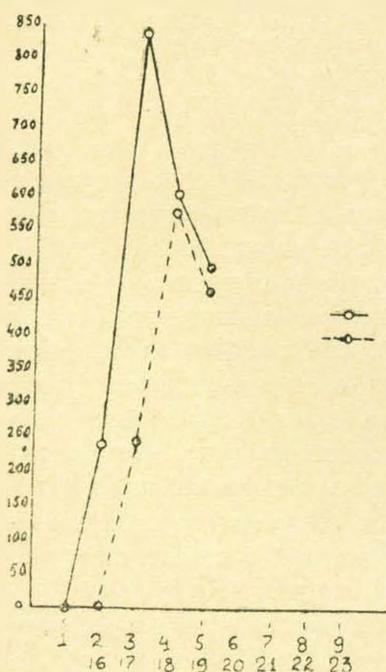


Рис. 1

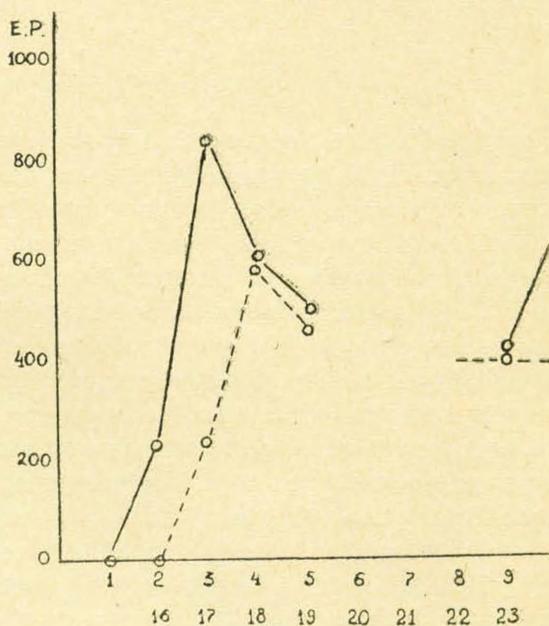


Рис. 1а

Рис. 1. Соотношение анестетической активности между диэтиловыми и диметилловыми соединениями с нормальным строением углеродной цепочки.

По оси абсцисс—номера диэтиловых и диметилловых соединений.

По оси ординат—единицы Ренье (Е. Р.) от 0,25% концентраций.

————— = $-C_2H_5$

----- = $-CH_3$

Изменение анестетической активности у изомеров этих соединений показано на рис. 2. Из рисунка видно, что при переходе от соединения с изопропиловым радикалом к соединению с изоамиловым радикалом анестезирующая активность неуклонно повышается, после чего начинается падение активности.

Насыщенные соединения активнее ненасыщенных.

Изменения в спиртовой части молекулы

При сопоставлении диэтиламинных и диметиламинных соединений становится очевидным, что „пик“ анестетического действия диэтиламинных производных (нормальная углеродная цепочка) падает на соединение с пропиловым радикалом, а в ряду диметиламинных — на соединение с бутиловым радикалом. Среди изомеров этих соединений также наблюдается подобная закономерность, а именно, сре-

ди изомеров диэтиламинных производных максимум активности падает на соединение с изобутиловым радикалом, а у диметиламинных — на соединение с изоамиловым радикалом. Те же самые закономерности, которые были получены с единицами Ренье, получаются и с минимальными анестетическими концентрациями.

Таким образом, при сопоставлении соединений, имеющих нормальное строение углеродной цепочки с их разветвленными (изо) ана-

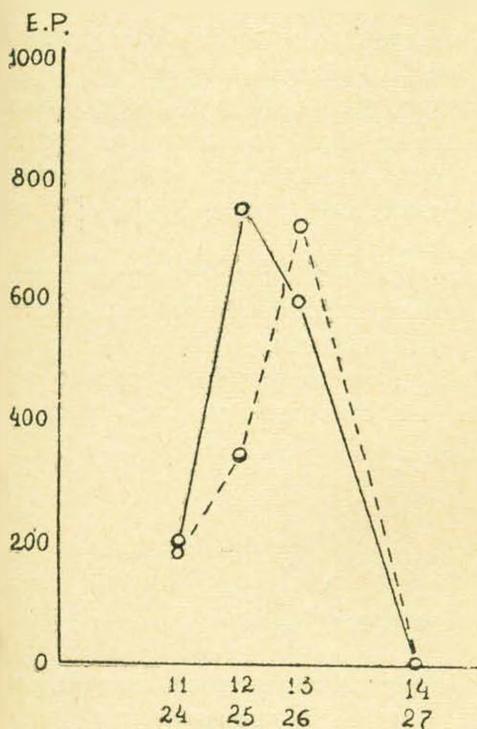


Рис. 2

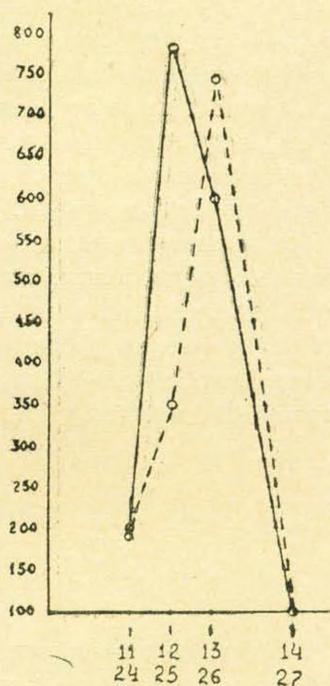


Рис. 2а

Рис. 2. Соотношение анестетической активности между диэтиловыми и диметиловыми соединениями с разветвленной углеродной цепочкой.

По оси абсцисс—номера диэтиловых и диметиловых соединений.

По оси ординат—единицы Ренье (Е. Р.) от 0,25% концентраций.

— — — — — = C₂H₅
 - - - - - = CH₃

логами, можно видеть, что каждое изосоединение по силе действия приблизительно равно предыдущему соединению с нормальным строением углеродной цепочки, имеющему на один углеродный атом меньше. По-видимому, в этом случае главную роль играет *длина неразветвленной углеродной цепи*. Эти факты будут более понятны, если мы будем рассматривать изосоединения, как метилированные нормальные, т. е. изопропил, как α -метил этил, изобутил—как α -метил пропил и т. д.

Сопоставление максимумов активности в вышеназванных рядах соединений позволяет предположить, что местноанестезирующая активность их зависит от общей длины углеродной цепочки, включая как радикал R в кислотной части молекулы, так и радикал R₁ в ее аминспиртовой части.

Проводниковая анестезия. Способность веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась на седалищном нерве декапитированной лягушки. Определялось время рефлекса при погружении лапок в 0,25% раствора соляной кислоты до и после приложения 0,5% раствора анестетика на обнаженный седалищный нерв.

Полученные данные показывают, что среди диэтиламинспиртовых диметиламинспиртовых производных как нормального, так и изостроения, с увеличением количества углеродных атомов радикала R скорость наступления анестезии уменьшается; при R=C₆-C₈ анестетические свойства исчезают.

При наличии ненасыщенного радикала, вместо насыщенного, как у диэтиламинспиртовых, так и диметиламинспиртовых соединений скорость наступления анестезии уменьшается.

При изменении в спиртовой части молекулы, а именно при замещении метилового радикала на этиловый, скорость наступления анестезии замедляется.

В ы в о д ы

1. Местноанестезирующие свойства изменяются при изменениях производимых как в кислотной части молекулы (радикал R), так и в ее аминспиртовой части (радикал R₁).

2. При увеличении числа метиленовых групп в радикале R среди диэтиламиновых производных с нормальным строением углеродной цепочки максимум анестетического действия приходится на соединение с пропиловым радикалом, а среди диметиламиновых—на соединение с бутиловым радикалом.

3. Среди диэтиламиновых производных с разветвленной углеродной цепочкой наибольшей анестезирующей силой обладает соединение с изобутиловым радикалом, а среди диметиловых—соединение с изоамиловым радикалом.

4. Внесение ненасыщенного радикала, вместо насыщенного (R) в кислотной части молекулы, вызывает ослабление анестезирующих свойств.

5. Местноанестезирующая активность изученных соединений, по-видимому, зависит от общей длины углеродной цепочки, включая как радикал R в кислотной части молекулы, так и радикал R₁ в ее аминспиртовой части.

6. Увеличение числа метиленовых групп в радикале R вызывает постепенное замедление скорости наступления проводниковой анестезии как среди диэтиламинных, так и среди диметиламинных производных.

Институт тонкой
органической химии
Академии наук Армянской ССР

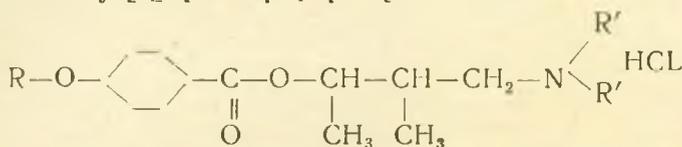
Поступило 24 VII 1957

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ՊԱՐԱ-ԱԼԿՕՔՍԻ-ԲԵՆՉՈՍԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱՆ ԱՆԵՍԹԵՏԻԿ
ԱՂԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ԿԱՊԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Նոր, սպիկի ակտիվ տեղական անեսթետիկ հատկություններով օժտված պրեպարատներ հայտնաբերելու նպատակով ուսումնասիրված է պարա-ալկոքսի-բենզոլական թթուների ածանցյալներ հանդիսացող 28 միացություններ, որոնք ունեն հետևյալ ընդհանուր ֆորմուլան՝



Ուսումնասիրությունների արդյունքները հնարավորություն են տալիս հանդելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Տեղական անեսթետիկ հատկությունների փոփոխությունները տեղի են ունենում այդ միացությունների մոլեկուլի և թթվային մասում (նազիկալ R) և ամինոսպիրտային մասում (նազիկալ R₁) կատարված փոփոխությունների հետ մեկտեղ:

2. R նազիկալում նորմալ ածխածնային շղթա ունեցող միացությունների մոտ մեթիլային խմբերի թվի մեծացման հետ մեկտեղ դիէթիլամինո-ածանցյալների դեպքում մաքսիմում անեսթետիկ ազդեցություն հանդես է բերում պրոպիլ ածանցյալը, իսկ դիմեթիլամինոածանցյալների դեպքում բութիլ ածանցյալը:

3. Ընդլայնված ածխածնային շղթա ունեցող միացությունների մոտ, դիէթիլամինոածանցյալների դեպքում ամենաուժեղ անեսթետիկ հատկություններ հանդես է բերում իզոբութիլ նազիկալ ունեցող միացությունը, իսկ դիմեթիլային ածանցյալների դեպքում՝ իզոամիլ նազիկալ ունեցող միացությունը:

4. Հագեցածի փոխարին չհագեցած նազիկալի մուտքը մոլեկուլի թթվային մասում նվազեցնում է անեսթետիկ հատկությունները:

5. Ուսումնասիրված միացությունների տեղական անեսթետիկ հատկությունները, ըստ երևույթի, կախված են թե՛ նրանց թթվային մասի՝ R₁ նազիկալի և թե՛ ամինոսպիրտային մասի՝ R₁ նազիկալի ածխածնային շղթայի ընդհանուր երկարությունից: