ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ: ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР. БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ АРМЕНИИ

т. XXV, № 3, 1972

УДК 615.781:547.44

С. Н. АСРАТЯН, Л. В. ШАХБАЗЯН, Л. С. ПАПОЯН, В. Я. ВОЙКОВА

ОБ АНЕСТЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ γ-АМИНОКЕТОНОВ

При фармакологическом исследовании α-фенил-β-амино-п-алкоксипропиофенонов [1] была установлена выраженная анестетическая активность соединений, при слабовыраженном аналгезирующем действии. Имеются также сведения о том, что некоторые γ-аминокетоны обладают как местноанестезирующими, так и спазмолитическими свойствами [3, 5]. В настоящей работе представлены результаты исследований анестетической активности α-фенил-γ-амино-п-алкоксибутирофенонов, строение которых представлено на табл. 1. Все соединения синтезированы в лаборатории № 3 ИТОХ АН АрмССР Минджояном и Геворкян [2] и изучены в виде хлористоводородных солей.

Методика. Способность препаратов вызывать проводниковую анестезию изучалась общеизвестной методикой на седалищном нерве декапитированной лягушки. Препараты наносились на обнаженный седалищный нерв лягушки. Через каждые 15 мин вызывалось раздражение кожных чувствительных рецепторов погружением лапки в 0,5% раствор серной кислоты. Учитывались скорость наступления анестезии и ее длительность. Все соединения испытывались не менее чем на трех, а более активные—на 10—12 лягушках

Способность препаратов вызывать концевую анестезию проверялась на роговице глаза кролика по методу Ренье. Каждый препарат изучен на трех кроликах.

Полученные данные обработаны статистически по методу Стьюдента-Фишера.

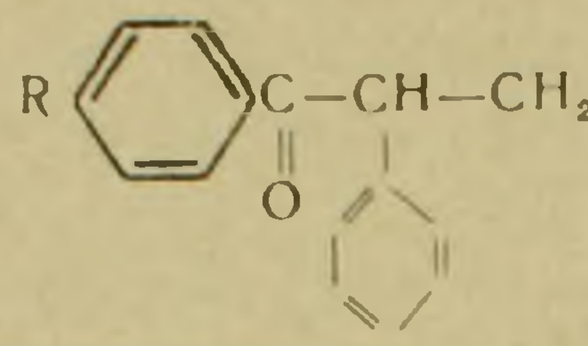
Пять наиболее активных соединений (№№ 1, 3, 6, 11 и 12) изучены подробнее: определены их местная токсичность, острая токсичность и влияние на тонус сосудов изолированного уха кролика. Для определения местной токсичности морским свинкам внутрикожно вводили 0,4 мл 0,5, 1 и 5% растворов испытуемых препаратов или новокаина. Кожную реакцию (покраснение, припухлость, некроз) регистрировали через 24 часа. Для определения острой токсичности все соединения вводились белым мышам подкожно в дозах 50—500 мг/кг. LD_{50} высчитано по Беренсу.

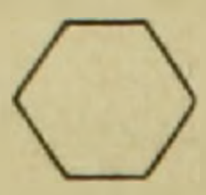
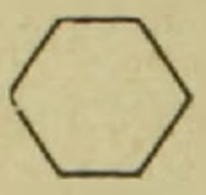
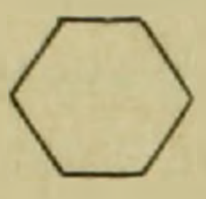
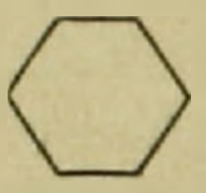
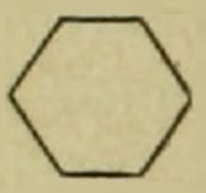
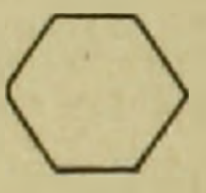
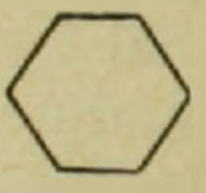
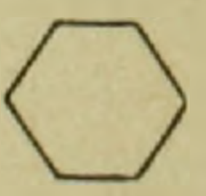
Влияние препаратов на сосуды изолированного уха кролика изучено по методу Кравкова. О состоянии просвета сосудов судили по изменению количества оттекающих капель.

Результаты исследований. В опытах на лягушках было показано, что большинство исследуемых γ-аминокетонов в течение более или менее продолжительного времени подавляют проводимость чувствительных импульсов по афферентным волокнам седалищного нерва. Как видно из рис. 1, препараты №№ 2, 7, 10 и 11 (0,25% раствор), нанесенные на нерв, вызывают анестезию, которая по длительности существенно не отличает-

Таблица 1

Химическая структура исследованных γ-аминокетонов



№№ препаратов	R	Am
1	H	
2	CH_3O	
3	C_2H_5O	
4	C_3H_7O	
5	C_4H_9O	
6	$C_5H_{11}O$	
7	$C_7H_{15}O$	
8	$C_5H_{11}O$	$(C_2H_5)_2$
9	C_2H_5O	$(C_2H_5)_2$
10	C_3H_7O	$(C_2H_5)_2$
11	$C_5H_{11}O$	
12	C_4H_9O	$(C_2H_5)_2$

ся от новокаиновой. В тех же условиях препараты №№ 1, 3, 6 и 12 по длительности действия значительно превосходят новокаин.

Опыты на роговице глаза кролика выявили, что большинство соединений, внесенных в коньюктивальный мешок в 0,5 и 1% растворах, способствует понижению чувствительности роговицы. Отчетливое обезболивание роговицы глаза кролика вызывали препараты №№ 3, 9, 11, 12. Как видно из рис. 2, препараты №№ 9, 11, 12 в 1% растворе вызывают анестезию, равную 721, 1200 и 737 единицам Ренье, а препарат № 3 гарантирует полное обезболивание роговицы в течение 1 часа, что соответствует 1300 ед. Ренье. Активность дикаина в этих условиях равна 874 ед. Ренье.

При сравнении соединения № 3 с препаратом № 8 отчетливо видно,

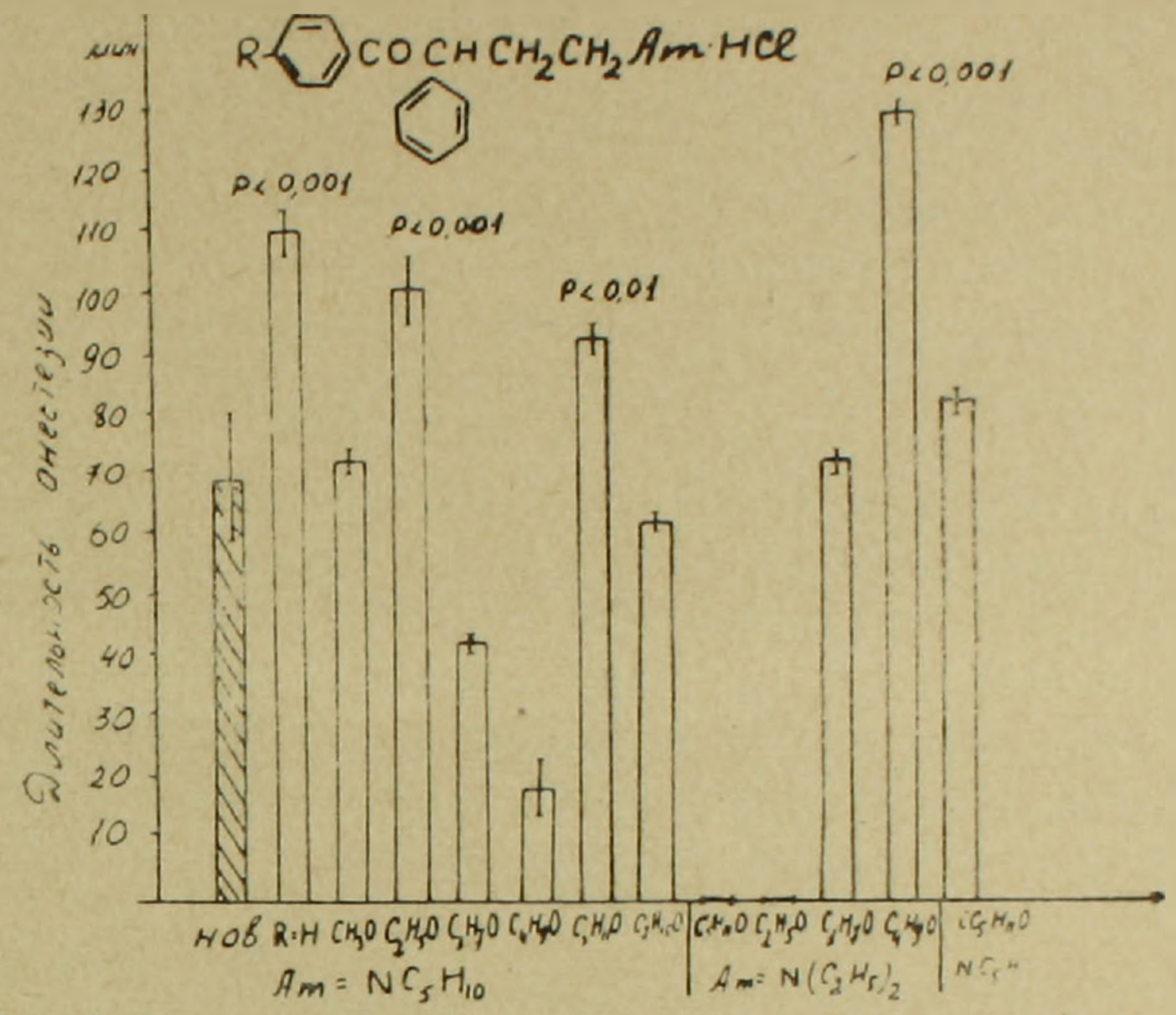


Рис. 1. Проводниковая анестезия. Столбики — продолжительность анестезии; вертикальные линии — стандартные ошибки.

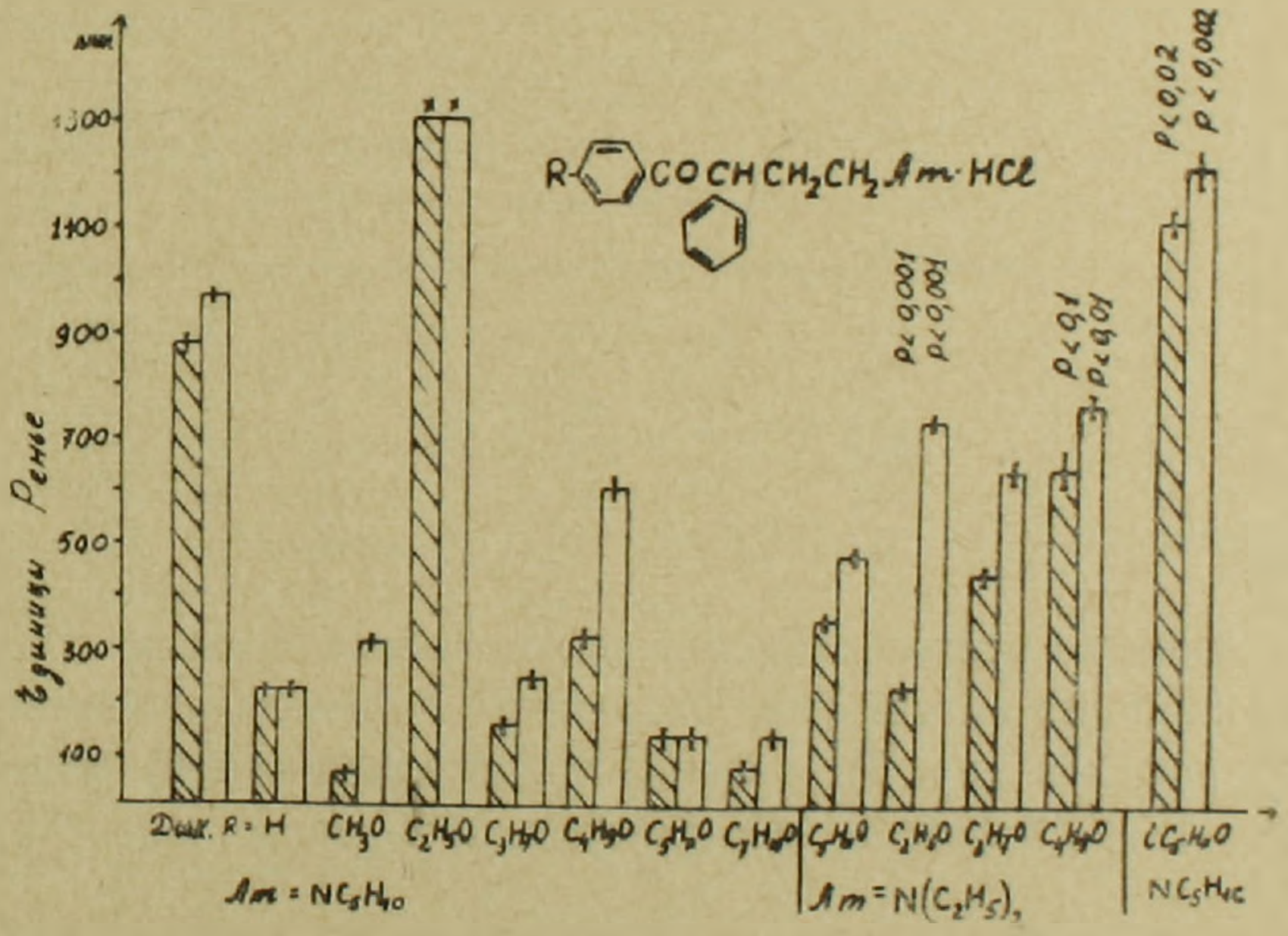


Рис. 2. Концевая анестезия в единицах Ренье. Столбики — продолжительность анестезии; вертикальные линии — стандартные ошибки. ×× — препарат № 3 исследован на трех кроликах и получена максимальная анестезия в 1300 единицах Ренье. ▨ — 0,5% раствор. П — 1% раствор.

что при переходе от диэтиламина к пиперидилу повышается как терминальная, так и проводниковая активности.

При определении местной токсичности через 24 часа на месте инъекции 0,5 и 1% растворов пр. №№ 1, 3, 6, 11 и 12 не было обнаружено видимых изменений, но при введении 5% растворов их образовывались выражен-

ные очаги некроза, тогда как в этих условиях новокаин не оказывал некротического действия. Результаты изучения острой токсичности препаратов №№ 1, 3, 6, 11 и 12 представлены в табл. 2. В наших опытах LD_{50} новокаина было равно 425 мг/кг, а дикаина—27 мг/кг. При сопоставлении пр. № 1 и 6 с новокаином нетрудно заметить, что они превосходят новокаин по способности вызывать проводниковую анестезию (более длительное действие) и мало отличаются по токсичности. А пр. № 3 и 12 несколько уступают новокаину по токсичности.

Как видно из табл. 2, по сравнению с дикаином все исследуемые соединения значительно менее токсичны, в то же врямя пр. № 3 значительно превосходит дикаин по способности вызывать концевую анестезию.

У препаратов №№ 1, 3, 6 и 12 анестетическая активность сочетается с сосудосуживающим действием, выявленным на сосудах изолированного уха кролика (табл. 2). Как известно, такое сочетание эффектов может обеспечить более длительное действие соединений в качестве местных анестетиков.

Таблица 2

Влияние препаратов в концентрации 1:5000 на сосуды изолированного уха кролика (высчитана сумма капель за каждые пять минут) и LD_{50}

№№ препаратов	Количество оттекающих капель до перфузии	Количество оттекающих капель через 10 мин после перфузии		LD_{50} мг/кг
	I	I	II	
1	131	95	123	440
3	60	9	18	270
6	55	30	30	400
11	120	144	171	480
12	160	102	97	270
Новокаин	95	91	92	425

Таким образом, из всех соединений по способности вызывать концевую анестезию наиболее активными оказались α-фенил-γ-(N-пиперидил)-4-этоксибутирофенон (пр. 3); α-фенил-γ-диэтиламино-4-бутоксибутирофенон (пр. 12); α-фенил-γ-(N-пиперидил)-4-изоамилоксибутирофенон (пр. 11).

А по проводниковой анестезии наиболее активными соединениями являются α-фенил-γ(N-пиперидил)-бутирофенон (пр. 1); α-фенил-γ-(N-пиперидил)-4-этоксибутирофенон (пр. 3); α-фенил-γ(N-пиперидил)-4-амилоксибутирофенон (пр. 6); α-фенил-γ-(N-пиперидил)-4-изоамилоксибутирофенон (пр. 11); α-фенил-γ-(диэтиламино)-4-бутоксибутирофенон (пр. 12).

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР им. А. Л. Миджояна

Поступило 29.VII 1971 г.

Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Լ. Վ. ՇԱՀԲԱԶՅԱՆ, Լ. Ս. ՊԱՊՈՅԱՆ, Վ. Յ. ՎՈՅԿՈՎԱ

ՄԻ ՔԱՆԻ γ-ԱՄԻՆԱԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱՆՋՂԱՅՆԱՑՆՈՂ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ամփոփում

Ուսումնասիրվել են α-ֆենիլ- γ -ամինո-N-ալկօքսիբուտիրոֆենոնների շարքի անզգայացնող ակտիվությունը (թվով 12 միացություն)։

Միացությունների անզգայացնող ակտիվությունը ուսումնասիրվել է գորտի նստաներվի վրա և այն համեմատվել է նովոկայինի ազդեցության հետ (օգտագործվել են 0,25 % լուծույթներ), իսկ ծայրամասային անզգայացնող ակտիվությունը ճագարի աչքի եղջերաթաղանթի վրա և համեմատվել է դիկայինի հետ (օգտագործվել են 0,5 և 1 % լուծույթներ)։

Հինգ ավելի ակտիվ միացություններ (1, 3, 6, 11 և 12) ուսումնասիրվել են ավելի մանրամասնորեն՝ որոշվել են նրանց սուր և տեղական թունավորման աստիճանները և ազդեցությունը ճագարի մեկուսացված ականջի անոթների տոնուսի վրա։

№№ 1, 3, 6 և 12 միացությունների անզգայացնող ակտիվությունը զուգակցվել է անոթասեղմիչ ազդեցությամբ։

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ծայրամասային անզգայացում առաջացնելու տեսակետից ավելի ակտիվ են № 3, 11 և 12 միացությունները, իսկ հաղորդող անզգայացնող ակտիվությամբ օժտված են № 1, 3, 6, 11 և 12 միացությունները։

Այսպիսով, № 3, 11 և 12 միացությունները ունեն ինչպես ծայրամասային, այնպես էլ հաղորդող անզգայացնող ակտիվություն։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Геворкян Г. А., Пахлеванян М. З., Асратян С. Н., Мнджоян О. Л.* Армянский химический журнал, XXIV, 1, 32, 1971.
2. *Геворкян Г. А., Петросян Л. Н., Асратян С. Н., Мнджоян О. Л.* Армянский химический журнал, XXIV, 4, 333, 1971.
3. *Wilson W. J.* Chem. Soc., 6, 1952.
4. *Bockmilhl M., Ehrhart G.* Ann., 561, 52, 1948.
5. *Bockstahler E. R., Wright D. L.* J. Am. Pharm. Assoc., 47, 542, 1958.