

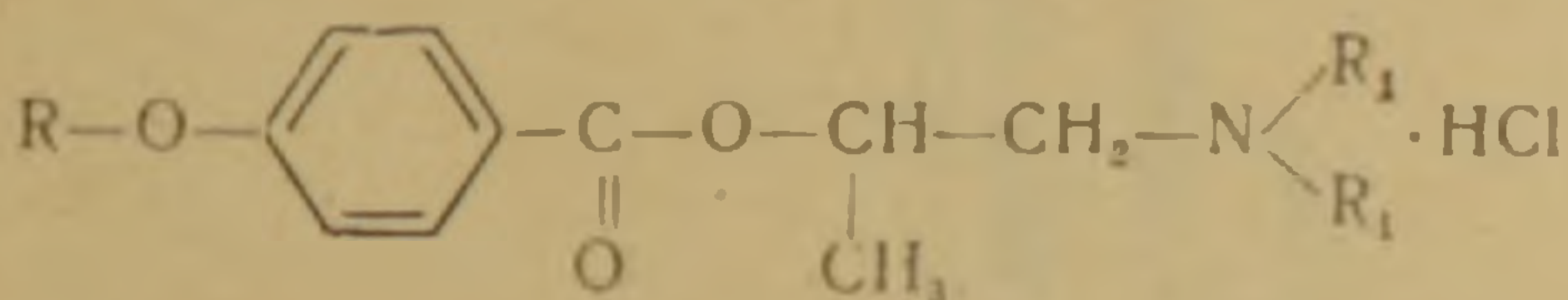
А. Л. МНДЖОЯН и В. М. САМВЕЛЯН

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

Сообщение I

В течение двух десятилетий пара-алкоксибензойные кислоты служили источником синтеза местноанестезирующих соединений. Было синтезировано большое количество соединений, изучены их анестетические свойства, однако ввиду того, что обнаруженные среди этих соединений анестезирующие вещества не полностью удовлетворяли потребности клиники, изучение этой группы соединений продолжается. В ранее опубликованных работах [1, 2, 3] нами изучалась связь между строением и местноанестезирующим действием в ряду α , β -диметил, γ -диалкиламинопропиловых эфиров пара-алкоксибензойных кислот.

В настоящей работе исследовался гомологический ряд сложных аминоэфиров пара-алкоксибензойных кислот со следующей общей формулой:



R_1 —диэтиловые и диметиловые радикалы.

R —метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, амил, изоамил, гексил, изогексил, гептил, октил, бензил и фенэтиловые радикалы.

Данные по синтезу и физикохимическим показателям опубликованы в работах А. Л. Мнджояна и сотр. [4, 5].

М е т о д и к а

Способность соединений вызывать концевую анестезию исследовалась по общеизвестной методике Ренье. Исследовались 0,1; 0,25; 0,5 и 1% растворы препаратов. Способность веществ вызывать проводниковую анестезию изучалась путем определения времени сгибательного рефлекса декапитированной лягушки при погружении лапок в 0,25% раствор соляной кислоты. Фильтровальная бумага смачивалась раствором испытуемого соединения и накладывалась на седалищный нерв.

Для удобства изложения все соединения, в зависимости от значения радикала R_1 , разделены на две группы — диэтиламиновые и их диметиламиновые аналоги.

Результаты опытов

Концевая анестезия.— При изменении алкильного радикала в кислотной части молекулы меняется и местноанестезирующая активность изучаемых соединений. На рис. 1 представлены данные с 0,25% растворами, которые ближе к минимальным анестетическим концентрациям.

Среди α -метил, γ -диэтиламинопропиловых эфиров пара-алкоксибензойной кислоты соединение с метиловым радикалом в кислотной части не обладает анестетическими свойствами. Внесение этилового радикала придает соединению слабые анестезирующие свойства (Е. Р.=25). Внесение пропилового радикала значительно повышает анестетическую активность (Е. Р.=300). С дальнейшим удлинением углеродной цепочки от C_4 — C_6 анестетическая сила продолжает повышаться и достигает максимума у соединения с гексиловым радикалом (Е. Р.=820). Внесение гептилового радикала вместо гексилового резко снижает и даже полностью устраняет (диметилы) анестетическую активность (рис. 1). Внесение

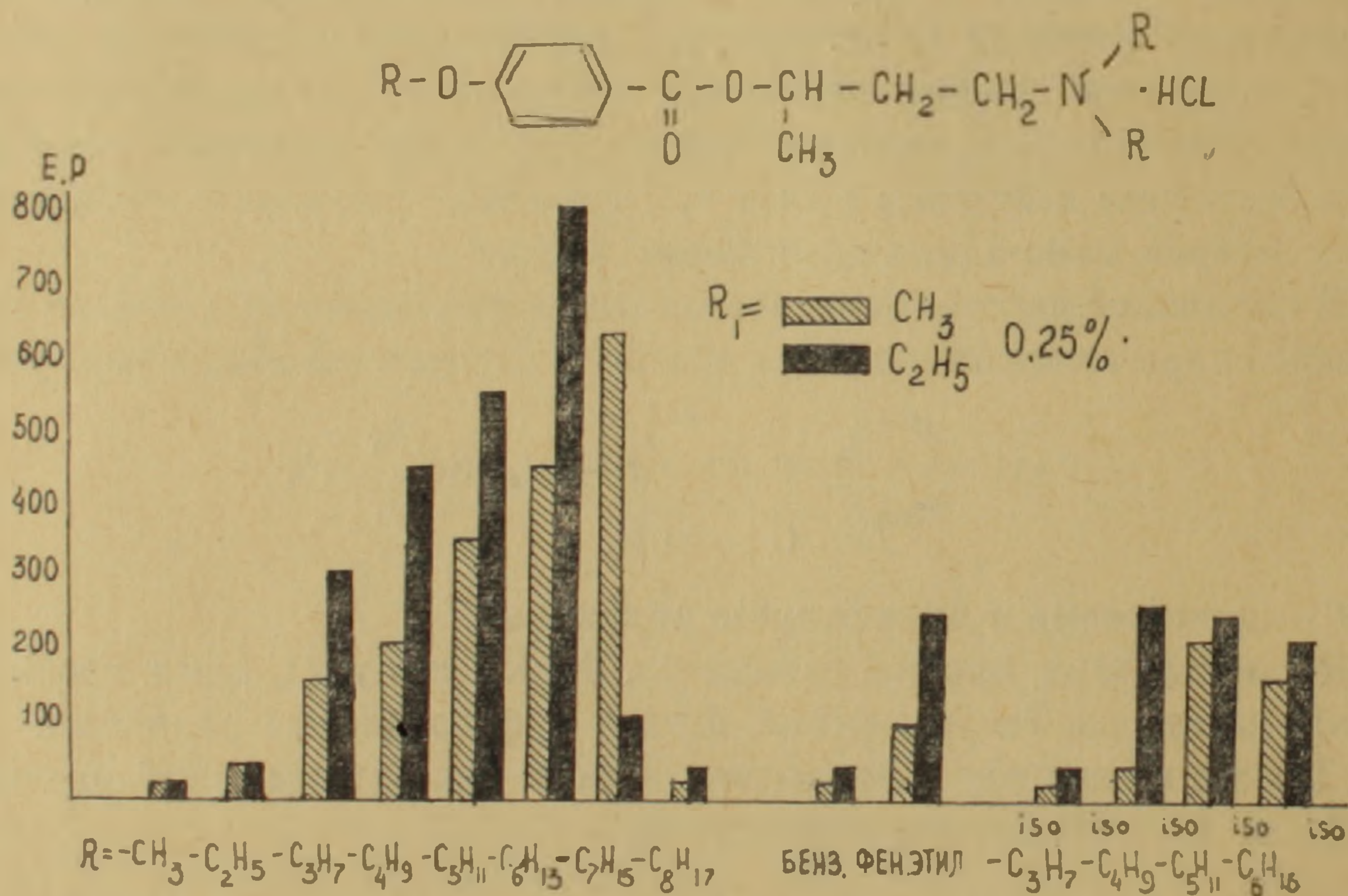


Рис. 1.

ароматических радикалов в положении R вновь придают соединениям анестетическую активность.

Среди тех же диэтиламиновых соединений с разветвленной углеродной цепочкой анестетическая сила у изобутила, изоамила и изогексила примерно одинакова (Е. Р.=210—250). Соединения, имеющие у азота в положении R_1 диметиламиновые радикалы, в целом, по способности вызывать анестезию намного слабее своих диэтиловых аналогов. Изменение активности примерно одинаково в обеих группах, только максимальной активностью среди диэтиловых соединений обладает препарат с гексиловым радикалом, а среди диметиловых — с гептиловым. Таким обра-

зом, активность как бы сдвигается на один углерод, возможно потому, что для анестетической силы имеют значение не только радикалы в кислотной части молекулы, но и спиртовой, т. е. главную роль играет длина всей молекулы в целом.

Среди изомеров диметиламиновых соединений наилучшие анестетические показатели получены у соединений с амиловым радикалом. Внесение бутилового радикала несколько понижает анестетические свойства.

Большинство соединений исследуемого гомологического ряда в 0,5% концентрациях и выше обладают раздражающим действием, что затрудняет точное определение величин анестетического действия. Раздражающее действие возрастает при утяжелении алкильных радикалов в кислотной части молекулы от бутила до гексила.

Проводниковая анестезия.— Среди диэтиламиновых соединений (радикал R_1) с нормальным строением углеродной цепочки анестетические свойства появляются при внесении этилового радикала в спиртовую часть молекулы (радикал R). С дальнейшим удлинением углеродной цепочки анестетические свойства возрастают и достигают максимума у соединения с амиловым радикалом. Дальнейшее увеличение метиленовых групп ведет к ослаблению и исчезновению анестетических свойств. Соединения с гексиловым, гептиловым и октиловым радикалами не вызывают анестезии в течение 30 мин. Анестетические свойства вновь появляются при внесении ароматических радикалов, в основном фенэтилового. Почти такая же закономерность наблюдается среди диметиламиновых соединений (рис. 2).

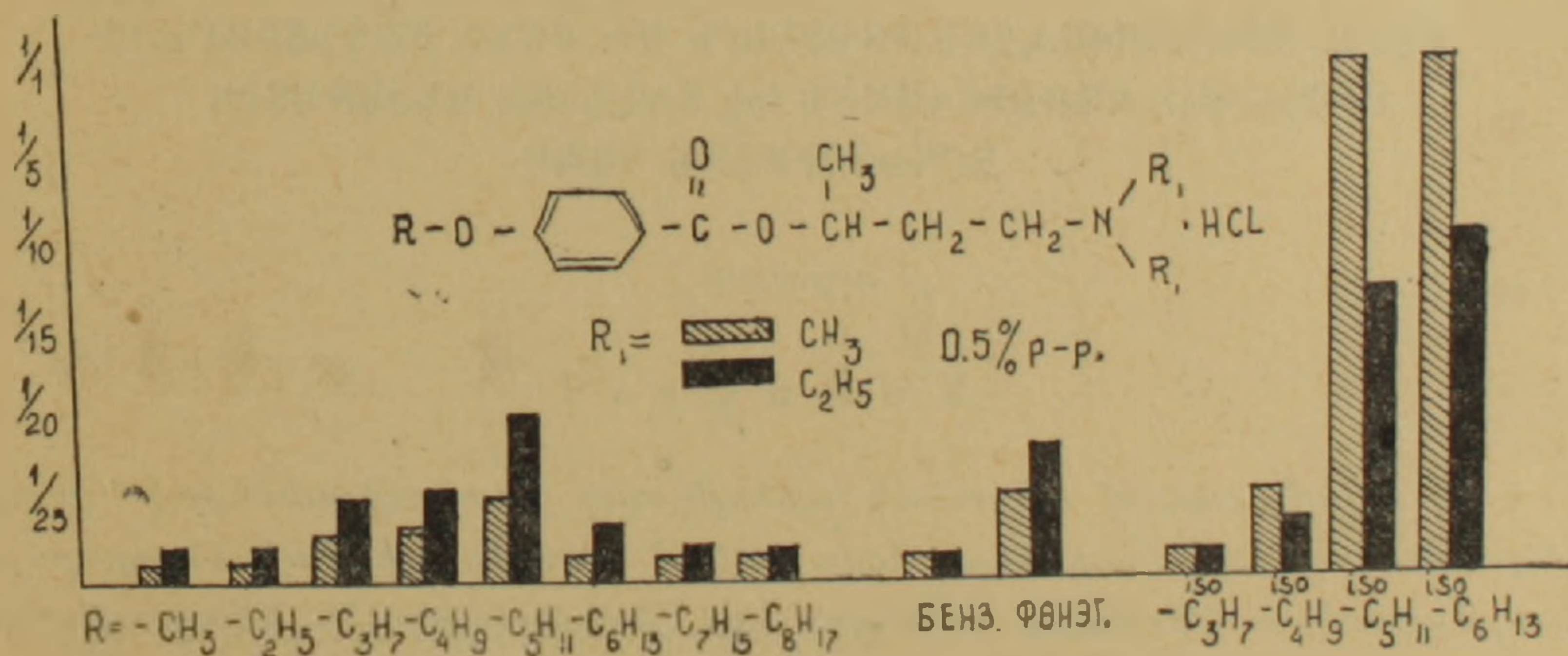


Рис. 2.

Среди соединений с разветвленной углеродной цепочкой возрастание анестетических свойств начинается с внесением изобутилового радикала вместо изопропилового и достигает максимума у изоамилового и изогексилового радикалов.

По способности вызывать проводниковую анестезию диметиламиновые соединения с разветвленной углеродной цепочкой намного активнее соответствующих диэтиловых аналогов (рис. 2).

В ы в о д ы

1. Изученные α -метил, γ -алкиламинопропиловые производные пара-алкоксибензойной кислоты обладают выраженным местноанестезирующим действием.

2. По способности вызывать концевую анестезию диэтиламиновые соединения активнее соответствующих диметиламиновых аналогов (радикалы R_1).

3. Среди диэтиламиновых производных с нормальной углеродной цепочкой максимального анестетического действия достигает соединение с гексиловым радикалом, а среди диметиламиновых соединений с гептиловым радикалом. В обоих случаях оптимальная величина анестетического эффекта зависит не только от радикала R в кислотной части молекулы, а от всей молекулы в целом.

4. По способности вызывать проводниковую анестезию диэтиламиновые и диметиламиновые соединения очень схожи, лишь у изомеров диметиламиновых соединений анестетическая активность выражена намного сильнее, чем у диэтиламиновых.

5. Большинство соединений изученного гомологического ряда раздражают конъюнктиву глаза кролика, вызывают гиперемию и слезотечение.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 20.VII 1962 г.

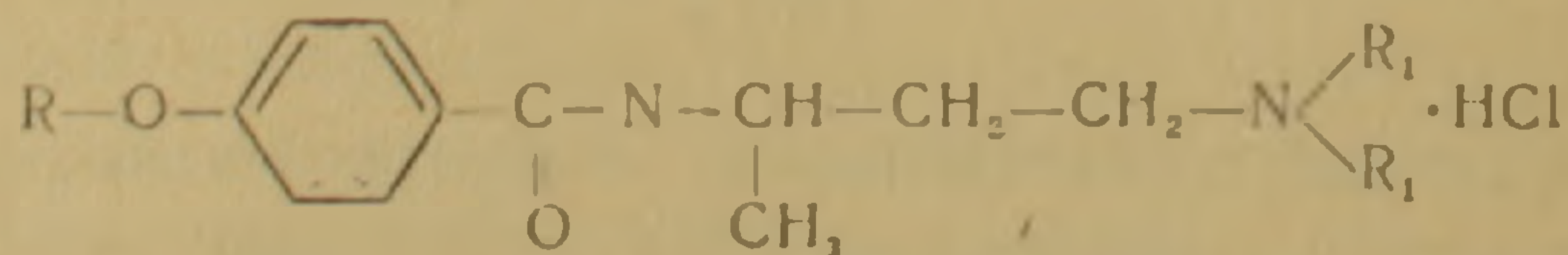
Ա. Լ. ՄԵՋՈՅԱՆ, Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ՊԱՐԱ-ԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆՉՈԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ՄԻ ՔԱՆԻ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ
ՔԻՄԻԱԿԱՆ ԿԱԹՈՒՅՎԱԾՔԻ ԵՎ ՏԵՂԱԿԱՆ ԱՆԵՍԹԵՏԻԿ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԿԱՊԸ

Հաղորդում I

Ա. մ փ ո փ ո լ մ

Նոր, ավելի ակտիվ տեղական անեսթետիկ հատկություններով օժտված պրեպարատներ հայտնաբերելու նպատակով ուսումնասիրված են պարա-ալկոքսիբենզոական թթուների ածանցյալներ հանդիսացող 28 միացություններ, հետևյալ կառուցվածքով՝



Ուսումնասիրության արդյունքները հնարավորություն են տալիս հանդելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Տեղական անեսթետիկ հատկությունների փոփոխությունները տեղի են ունենում այդ միացությունների մոլեկուլի փոփոխման հետևանքով թե՛ թթվային և թե՛ ամինոսպիրտային մասում:

2. Ը ռ ադիկալում նորմալ ածխածնային շղթա ունեցող միացությունների մոտ մեթիլային խմբերի քանակի աճման հետ մեկտեղ, դիէթիլամինոածանցյալների դեպքում մաքսիմում անհսթետիկ ազդեցություն հանդես է բերում հեքսիլ ածանցյալը, իսկ դիմեթիլամինոածանցյալների դեպքում՝ հեպտիլ ածանցյալը:

3. Նորմալ ածխածնային շղթա ունեցող թե՛ դիէթիլ, թե՛ դիմեթիլ ածանցյալները քիչ են տարբերվում միմյանցից հաղորդակցության անհսթետիկ հատկություններով:

4. Ճյուղավորված ածխածնային շղթա ունեցող միացությունների մոտ դիմեթիլամինոածանցյալներն ավելի ակտիվ են, քան դիէթիլամինոածանցյալները (որպես հաղորդակցական անհսթետիկներ):

Ուսումնասիրված միացությունների մեծ մասն օժտված է աչքի լորձաթաղանթը գրգռելու հատկությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. и Григорян М. Г. ДАН АрмССР, т. XVIII, 1, 1954.
2. Мнджоян А. Л. и Гюльбудагян Л. В. Известия АН АрмССР (естеств. науки), т. IX, 10, 1954.
3. Самвелян В. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), т. XI, 1, 1958.
4. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Дохикян А. А. и Оганесян А. Н. ДАН АрмССР, XVIII, 1, 1954.
5. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г. и Дохикян А. А. ДАН АрмССР, XVIII, 2, 1954.