

УСПЕХИ ХИМИИ

Т. XXXI

1962 г.

Вып. 8

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ ХИМИИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ЗА ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ

E. M. Черкасова и С. В. Богатков

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	963
I. Некоторые теоретические положения	964
II. Исследование веществ типа новокаина	965
1. Исследование кислотной части	965
2. Исследование алкильной части	968
3. Исследование аминной части	971
4. Краткие выводы	972
III. Исследование веществ, не имеющих анестезиофорной группировки	972
1. Исследование производных аминокислот	972
2. Исследование аминокетонов	976
3. Исследование аминоспиртов	977
4. Исследование аминов	977
5. Исследование простых амидов и амидинов	979
6. Исследование веществ, не содержащих азота	980

ВВЕДЕНИЕ

Прошло уже более 80 лет с тех пор, как русский врач Василий Константинович Анреп * ввел под кожу с целью обезболивания кокain и тем самым положил начало применению местных анестетиков в хирургии. За минувшие годы местная анестезия претерпела, естественно, большую эволюцию. В поисках анестетиков, менее токсичных, чем кокайн, было синтезировано и испытано множество органических соединений самых различных классов, накоплен богатый фактический материал по вопросу о связи между строением молекулы и анестезирующими активностью, предпринято немало попыток понять механизм обезболивающего действия, усовершенствованы сами методы обезболивания. Тем не менее, проблема местных анестетиков продолжает оставаться актуальной, так как мы до сих пор не располагаем ни одним препаратором, полностью отвечающим современным клиническим требованиям.

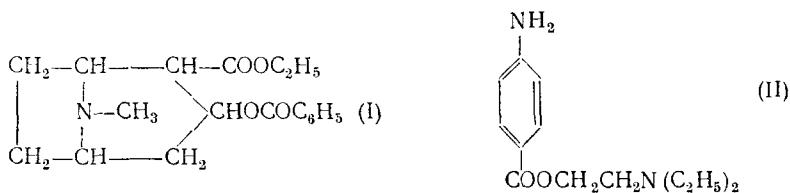
Успехи в области синтетической химии так велики и так бурно множатся с каждым днем, что надо думать, недалеко то время, когда объединенными усилиями химиков и фармакологов задача синтеза «идеального» местного анестетика будет решена.

Чтобы наметить путь в будущее, полезно время от времени оглянуться в прошлое и оценить настоящее состояние изучаемой проблемы. Предлагаемый обзор и посвящен успехам в химии анестетиков за последнее десятилетие.

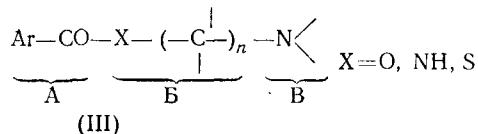
* Как ни странно, до сих пор некоторые зарубежные авторы^{1,2} приписывают приоритет этого открытия Коллеру на основании телеграммы, посланной им судзу офтальмологов в Вене в 1884 г. Мало того, что эта информация запоздала на 5 лет; Коллер рекомендовал поверхностное смазывание слизистой оболочки глаза, тогда как Анреп еще в 1879 г. применил впервые подкожную инъекцию^{3,4}, что имело фундаментальное значение в практике местного обезболивания⁵.

I. НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Как известно, недостатки кокайна стимулировали поиски новых местноанестезирующих веществ, причем вначале работы шли по линии упрощения молекулы — от кокайна (I) к норкокайну, эйканам А и Б и к новокайну — проказину (II):



Был синтезирован ряд активных анестетиков. Наличие у всех этих соединений известной общей структуры породило мысль о существовании особой «анестезиофорной группировки» (III), являющейся носителем обезболивающих функций и состоящей из трех частей А — кислотной, Б — алкильной, В — аминной.



Действительно, кокайн, эйканы, новокайн и открытые позднее совайн и дикаин содержат эту группировку. Однако в настящее время описано множество веществ, лишенных ее, но тем не менее обладающих местноанестезирующим действием. Аминоспирты, аминокетоны, простые амины и, наконец, соединения, вообще не содержащие азота, в ряде случаев превосходят по силе анестетического эффекта известные препараты, что показывает явную недостаточность положения о необходимости анестезиофорной группировки. По нашим подсчетам за последние 10 лет более 60% работ по синтезу новых местных анестетиков касается веществ, не содержащих этой группировки.

Синтезированные соединения отличаются большим разнообразием физико-химических и физиологических свойств: скоростью проникания через ткани, продолжительностью действия из-за разной фиксации в ткани, коэффициентом распределения между водной и неполярной фазами, побочным действием на ткани др.².

К настоящему времени накопился большой фактический материал по анестетикам и это вызвало стремление создать теорию, способную объяснить механизм их действия и ориентировать химиков на целенаправленный синтез.

Пока еще не выяснено, на какие звенья рефлекторной дуги организма действуют местноанестезирующие вещества. Ряд исследователей⁷⁻⁹ считает, что анестетики нарушают проводимость нервного волокна либо за счет длительной деполяризации его мембранны, либо, наоборот, за счет устойчивой ее поляризации. В обоих случаях проведение нервного импульса, связанного по современным представлениям¹⁰ с временной обратимой поляризацией клеточной мембранны и с соответствующим изменением ее проницаемости, становится невозможным. многими работами¹¹⁻¹⁴ экспериментально доказано, что местные анестетики действительно влияют на проницаемость мембранны для ионов Na^+ и K^+ .

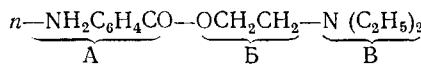
Другие авторы¹⁵⁻¹⁶ считают, что анестетики нарушают нервную проводимость не в самом нервном волокне, а в синапсах клеток. Как пред-

полагается в наше время, синаптическая передача импульса осуществляется благодаря особым веществам — медиаторам (к ним относятся: ацетилхолин, адреналин, норадреналин), действующим на рецепторы непосредственно¹⁷⁻²⁰ или через определенные ферментные циклы^{21, 22}. Возможно, что анестетики мешают выделению или адсорбции медиатора^{23, 24}, однако более вероятно, что их эффект связан со включением в ферментный цикл, вследствие чего последний обрывается²⁵. Такая возможность подтверждается фактами воздействия местных анестетиков на многие ферментные реакции²⁶⁻²⁸, а также связью между анестетическим и антихолинэстеразным эффектами^{29, 30}. Наиболее вероятным кажется предположение, что различные местноанестезирующие вещества в зависимости от своего строения и физико-химических свойств обладают разными механизмами действия. В пользу этого говорит, с одной стороны, огромное разнообразие анестетиков, а с другой, — то обстоятельство, что закономерности между структурой, физико-химическими свойствами (константа диссоциации^{32, 33}, скорость гидролиза^{34, 35}, проникающая способность³⁶⁻³⁸ и др.^{39, 40}) и активностью, установленные для некоторых гомологических рядов, теряют свою силу при переходе к другим классам анестетиков^{31, 41, 42}. Это, по-видимому, связано с изменением механизма действия местного анестетика, т. е. места и способа прерывания или торможения нервного импульса.

II. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕЩЕСТВ ТИПА НОВОКАИНА*

Новокаин, один из самых популярных препаратов, все же имеет значительные недостатки, главными из которых являются малая активность как поверхностного анестетика, депрессорные свойства и недостаточная продолжительность действия, что заставляет пользоваться комбинацией новокаина с адреналином, вызывающей ряд побочных явлений, в частности, осложнений при заживлении ран. В связи с этим с каждым годом все более развиваются работы по синтезу аналогов новокаина с улучшенными свойствами.

Как уже указывалось, молекулу новокаина можно считать состоящей из трех частей:



А — кислотной, Б — алкильной, В — аминной. Соответственно по трем основным направлениям и шли исследования влияния видоизменения отдельных частей молекул на активность соединения.

1. Исследование кислотной части

Возникающий в первую очередь вопрос о роли ароматического радикала можно считать в известной мере уже решенным. Несмотря на отдельные случаи проявления анестетических свойств эфирами циклоалкилкарбоновых кислот⁴³⁻⁴⁸, в основном они характерны для производных ароматического ряда. Эфиры же жирных кислот практически неактивны**.

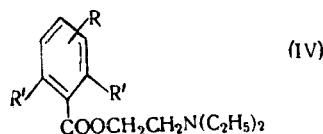
* Хотя, как ясно из вышесказанного, деление местных анестетиков на отвечающие анестезиофорной группировке и не отечающие ей — чисто условное, оно используется здесь для удобства расположения материала.

** Это относится к эфирам монокарбоновых кислот. Бисдиалкиламиноалкиловые эфиры жирных дикарбоновых кислот и даже такие производные, как этилдиэтиламиноэтилмалонаты, проявляют значительный местноанестезирующий эффект, хотя в последних аминоспиртовым остатком этерифицирован только один карбоксилен^{52, 53}.

Существенное влияние на активность оказывают характер и положение заместителей в фенильном радикале кислоты. Увеличение липофильности молекулы за счет введения в пара-положение алкильных групп типа изопропильной или трет.-бутильной затрудняет гидролиз и способствует росту инфильтрационной активности^{49, 50}, хотя и за счет усиления раздражающего действия. Тем же можно объяснить активность алканиноэфиров 2,3,5,6-тетраалкилбензойной кислоты, значительно превосходящих новокаин по длительности действия⁵¹.

Недавно отмечена фармакологическая активность (триметилсилил)-бензоатов некоторых аминоспиртов⁵⁴, впервые обнаруженная в классе кремнийорганических веществ.

Ряд терапевтически ценных веществ найден среди различных аллоксибензоатов общей формулы (IV):



где R = *p*-AlkO—^{55, 56, 59};
m-CH₃O—⁵⁹; 3, 4-(CH₂O₂)₂^{57, 58};
p-C₆H₅OCH₂CH₂O—⁵⁹; 3, 4-(CH₃O)₂⁶¹; C₂H₅S^{62, 63};
R' = CH₂⁵⁶, H^{57—63}; CH₃O⁶⁰.

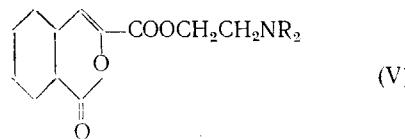
Аnestетический эффект их зависит от аллоксильного радикала, достигая максимума для *p*-гексилоксибензоатов (см. табл. 1)⁵⁵. Введение *p*-феноксиэтоксигруппы в ядро бензойной кислоты вызывает необычайное удлинение срока действия — до шести недель и более; по словам авторов, на это время «теряется мускульный контроль над областью инъекции и животное полностью нечувствительно к раздражению, производимому в этой области»⁵⁹. Большой интерес в этом классе соединений представляют *p*-алкилитоципроизводные^{62, 63}, среди которых диэтиламиноэтиловый эфир *p*-этилтиокоричной кислоты в 5 раз эффективнее новокаина при внутривенной анестезии и в 20 раз сильнее кокaina по поверхностному действию⁶³, а также диаллоксибензоаты, для которых рост анестетической активности связан с увеличением коэффициента распределения анестетика между неполярной и водной фазами⁶¹.

Наибольшее количество работ за последнее время посвящено эфирам аминобензойных кислот как наиболее близким к новокаину. Обзор этих работ позволяет сделать вывод, что алкилирование аминогруппы и введение в ядро аминобензойной кислоты гидроксильных и аллоксильных остатков или галоидов приводит к соединениям, часто превосходящим новокаин и кокайн. При этом важно отметить сделанное японскими учеными⁶⁴ наблюдение, что электронодонорные группы более эффективны в *o*-положении *p*-аминобензойной кислоты, в то время как электроноакцепторные — в *m*-положении. Это подтверждается многими фактами: установлены, например, ценные фармакологические свойства 2-хлор-4-аминобензоатов; в частности, диэтиламиноэтиловый эфир в 10 раз активнее новокаина при токсичности, в 1,5 раза меньшей^{65, 66}. Из оксиамино-производных^{67—72} также наиболее активны 2-аллокси-4-аминобензоаты, причем, как и в случае вышеописанных соединений, анестетическое действие и токсичность растут с ростом алкила, однако максимум терапевтического эффекта здесь наблюдается при C₂H₅O- и C₃H₇O-группах^{68, 72}. Для 3-аллокси-4-аминобензоатов оптимальна C₄H₉O-группа^{69, 70}. Все перечисленные факты дают основание предполагать, что электронная

структурой соединений играет немаловажную роль в их анестетическом действии.

Найдены активные соединения и среди других замещенных бензойных кислот: моно- и дигалоидозамещенных⁷³⁻⁷⁶, *m*- и *o*-аминобензойных⁷⁷⁻⁸¹ и др. Что касается замещения аминогруппы, то из работ последнего времени наибольший интерес представляют французские исследования⁸² по карбалкоксилированию новокаина. Оказалось, что при замещении водорода аминогруппы на ROOC активность вещества возрастает и достигает максимума при R=C₇H₁₅. Последний препарат в 10—12 раз активнее кокаина и в 4—7 раз токсичнее. Одновременное введение окси-группы в положение 2 снижает токсичность при сохранении высокой активности.

Если, как уже указывалось, вопрос о необходимости ароматического радикала можно уже считать решенным, то другой вопрос — роль сопряжения карбонильной группы с двойной связью бензольного ядра, остается до сих пор спорным. До настоящего времени нет единого мнения относительно того, необходимо ли именно такое сопряжение или достаточно ненасыщенность соседнего с карбонильной группой углерода (по принципу «венилогии»). Неясно даже связана ли вообще анестетическая активность с сопряженной системой. Фактические данные по этому вопросу довольно противоречивы. С одной стороны, снижение в 2—4 раза длительности анестезии при гидрировании эфиров β , β -диарилакриловой кислоты⁸³ и отсутствие анестетического действия у алкаминоэфиров изокумаринкарбоновых-3 кислот (V) (у которых характер двойной связи изменен вследствие соседства кислорода⁸⁴):



— как будто подтверждают роль системы сопряженных связей в анестетической активности и оправдывают вывод Шилова и Капевской о том, что «нарушение сопряжения приводит к исчезновению анестетического действия»⁸⁴. Однако, с другой стороны, многими учеными обнаружен значительный местноанестезирующий эффект сложных эфиров таких кислот, как диарилуксусная^{85, 86}, бензиловая⁸⁷⁻⁹⁰, моно-, ди- и триарилпропионовая⁹¹⁻⁹³ и других, где цепь сопряженных связей прерывается одной или даже несколькими метиленовыми группами. Многие из таких веществ превосходят соответствующие ненасыщенные производные. Работы Назарова и Черкасовой⁹⁴⁻⁹⁶, Шапиро с сотрудниками⁷³ и другие показали, что феноксиацетаты различных аминоспиртов не уступают, а часто и превосходят в своей активности их бензоаты.

Такие факты ставят под сомнение необходимость сопряженной системы двойных связей для местноанестезирующего действия. По-видимому, в зависимости от механизма действия возможны различные решения этого вопроса для разных групп веществ.

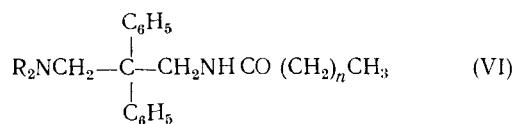
Наряду с исследованием эфиров бензойных кислот была изучена анестетическая активность алкаминоэфиров гетероциклических и нафталинкарбоновых кислот. Среди последних Сергиевской^{97, 98} были обнаружены препараты, превосходящие соответствующие производные ряда бензола. Что касается эфиров кислот с гетероциклическими ядрами⁹⁹⁻¹¹⁴, то активность большинства из них сравнительно невелика и убывает по Берджеру¹¹⁵: фенил>2-фурил>2-тиенил>4-пиперидил.

Производные, обладающие значительной активностью, как, например, фентиазин или кумарин — карбоксилаты, сильно токсичны, раздражают слизистую оболочку и угнетают центральную нервную систему. Таким

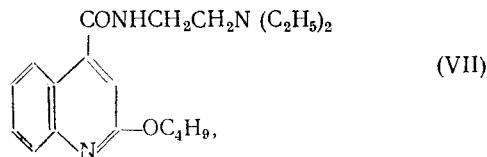
образом, наилучшими кислотными аналогами новокаина являются алканоэфиры кислот, содержащих бензольное или нафталиновое ядро как непосредственно связанное с карбоксилом, так и отделенное от него этиленовыми или метиленовыми группами.

2. Исследование алкильной части

Наибольшее внимание при изучении алкильной части было уделено типу связи карбонильной группы с метиленовой цепочкой. Замена сложноэфирной группировки на амидную в ряду бензойных кислот приводит к снижению анестетического эффекта: диэтиламиноэтилбензамиды уступают по обезболивающим свойствам соответствующим сложным эфирным¹¹⁶⁻¹²¹. Исключение составляют лишь высокоактивные N-(диалкиламиноэтил)-*p*-диалкиламиnobензамиды с высоким молекулярным весом радикалов при азоте¹²², а также алкилированные при амидном азоте цианамиды¹²³. Наоборот, в ряду жирных кислот амиды намного превосходят сложные эфиры. Так, γ-диалкиламино-β,β-дифенилпропиламиды уксусной, пропионовой и масляной кислот (VI)¹²⁴, (где n=0,1, 2), а также диалкиламиносукцинимиды¹²⁵ являются сильными местными анестетиками, в то время как сложные эфиры этих кислот неактивны.



Однако наиболее значительным физиологическим действием среди амидов обладают амиды гетероциклических кислот, особенно хинолинкарбоновых. К ним относится один из наиболее широко применяемых в настоящее время анестетиков,— совкаин (цинхокайн, дибукаин, нупрекайн (VII):

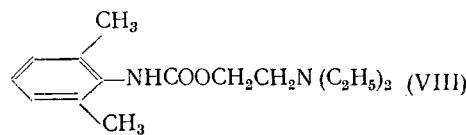


превосходящий примерно в 25 раз новокаин. Не уступают ему и некоторые его аналоги, причем, как обычно, с ростом радикала в алкоxигруппе растет эффективность препарата^{126, 127}. Однако все они, в том числе и совкаин, весьма токсичны.

Из других вариантов связи карбонила с метиленовой цепочкой изучалась связь через атом серы ($\text{---C}(=\text{O})\text{S---}$). При этом было обнаружено¹²⁸⁻¹²⁹, что в ряде случаев можно достичь высоких терапевтических свойств, например, 2-гексилокси-4-аминотиолбензоат диэтиламиноэтанола в 500 раз активнее кокаина и только в 60 раз токсичнее при сравнительно невысоком раздражающем действии¹³⁰.

Резко увеличивается активность при карбамилировании новокаина и новокайнамида, т. е. при введении NH-группы между углеродом карбонила и ядром кислоты. Значительный обезболивающий эффект этих производных сочетается с незначительным побочным действием¹³⁰. Актив-

ность усиливается также при *o*-замещении в ядре фенилкарбаминовой кислоты; —соединения типа VIII превосходят новокаин^{131—133}:



Возможно, это связано со стабилизацией карбаматной связи при *o*-замещении. Для ряда замещенных фенилкарбаматов, в частности для алко-ксипроизводных, активность меняется параллельно их способности коагулировать коллоиды¹³⁴.

Соотношения между структурой карбаматов и их свойствами те же, что и в ряду сложных эфиров. Например, в обоих случаях для анестетической активности необходимо наличие ароматического или гетероциклического радикала в кислоте; производные жирного и алициклического ряда неактивны¹³⁵: оптимальны в обоих случаях диэтиламинная и дигидроламинная группы^{136—138}. Наиболее сильное действие среди карбаматов свойственно N, N-диарилкарбаматам, из которых диэталаминоэтил-N-фенил-N-*p*-бутоксифенилкарбамат в 76 раз превосходит кокайн при поверхностной анестезии и в 40 раз активнее новокаина при инфильтрационной анестезии¹³⁹.

Другим аспектом исследования алкильной части было выяснение роли длины углеводородной цепочки между карбонильной группой и азотом, а также наличия в ней разветвлений. Большой опытный материал, накопленный к настоящему времени, говорит о том, что обычно оптимальна трехметиленовая цепь, характерная для кокaina (см. табл. 1). Однако это еще не позволяет делать какие-либо обобщения,

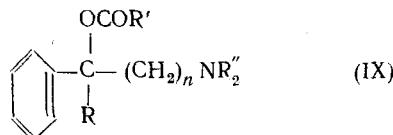
ТАБЛИЦА 1

R	n	p-ROC ₆ H ₄ COO(CH ₂) _n NR' ₂			LD ₅₀ мг/кг
		NR' ₂	Активность		
			поверх- ностная	ин- фильт- рацион.	
CH ₃	2	N(C ₂ H ₅) ₂	0	0	575
C ₉ H ₅	2	N(C ₂ H ₅) ₂	1,3	2,2	300
C ₃ H ₇	2	N(C ₂ H ₅) ₂	1,7	1,6	254
C ₃ H ₇	2	N(CH ₃) ₂	2,3	1,6	242
C ₃ H ₇	2	NC ₄ H ₈	2,4	1,8	208
C ₃ H ₇	3	N(C ₂ H ₅) ₂	3,3	2,4	142
C ₃ H ₇	3	NC ₄ H ₈	3,6	2,8	73
C ₄ H ₉	2	N(C ₂ H ₅) ₂	2,7	1,9	192
C ₄ H ₉	2	N(CH ₃) ₂	2,6	1,5	258
C ₄ H ₉	2	NC ₄ H ₈	2,0	1,8	242
C ₄ H ₉	3	N(C ₂ H ₅) ₂	3,6	2,6	192
i-C ₄ H ₉	2	N(C ₂ H ₅) ₂	3,9	2,8	158
s-C ₄ H ₉	2	N(C ₂ H ₅) ₂	4,0	2,1	442
C ₅ H ₁₁	2	N(C ₂ H ₅) ₂	3,6	2,5	291
C ₆ H ₁₃	2	N(C ₂ H ₅) ₂	6,3	3,7	258
C ₈ H ₁₇	2	N(C ₂ H ₅) ₂	0	0,6	175
C ₁₆ H ₃₃	2	N(C ₂ H ₅) ₂	0	0	—
Новокаин			—	1	202
Кокайн			1	1,8	62

так как в некоторых случаях, например, в ряду 4-амино-2-алкоксибензоатов и анестезирующее действие, и токсичность увеличиваются при переходе от диэталаминоэтиловых к диэталаминопропиловым эфирам¹⁴⁰, а у эфиров хлоркоричных и хлорбензойных кислот было най-

дено даже уменьшение терапевтического эффекта при удлинении цепи за счет резкого роста токсичности¹⁴¹.

Что касается разветвления основной цепочки, то среди работ на эту тему можно отметить исследования Назарова, Черкасовой, Еркомайшвили и других^{94–96, 142}, посвященные местноанестетическим свойствам эфиров третичных жирноароматических аминоспиртов (IX):

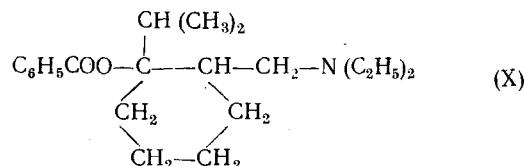


где R=H, CH₃, C₂H₅; n=1, 2, 3.

Наиболее подробно в этом ряду исследованы эфиры 1-фенил-1-алкил-3-диалкиламинопропанолов (IX, n=2), которые можно рассматривать как «разрезанные» в пиперидиновом цикле ацильные производные 4-фенил-4-пиперидолов, среди которых ранее были найдены сильные аналгетики (например, промедол). Оказалось, что «разрез» цикла вызывает замену аналгетических свойств на местноанестезирующие, причем наиболее активными анестетиками явились эфиры третичных спиртов, ранее почти не исследовавшихся. Эфиры вторичных спиртов почти лишены анестетической активности. Большую роль играет характер ацила — эфиры жирных кислот малоактивны, наилучшие показатели обнаружены у феноксиацетатов и циннаматов некоторых спиртов; например, феноксиацетат 1-этил-1-фенил-2,2-диметил-3-диметиламинопропанола не уступает по силе дикаину при значительно меньшей токсичности. Эти исследования позволяют сделать еще ряд выводов относительно связи между строением и физиологической активностью. Значение фенильного остатка в спиртовой части молекулы подтверждено и работами ряда зарубежных ученых^{73, 87, 143}, однако, в противоположность данным советских исследователей, они указывают на активность эфиров некоторых вторичных спиртов⁷³.

Введение в алкильную цепь эфирно-связанного кислорода, серы или NH-группы не улучшает фармакологических свойств^{144–147}.

В последние годы возросло число работ, посвященных соединениям, в которых алкильная цепь между азотом и кислородом заменена циклической группировкой^{148–150}. Среди них значительное местноанестезирующее действие показал 1-изопропил-2-диэтиламинометилциклогексилбензоат (X):



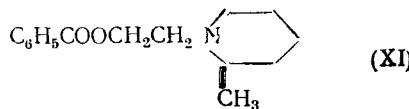
при этом его *цис*- и *транс*-изомеры различаются по активности.

Что касается гетероциклических остатков, заменяющих алкильную цепь, то первые работы, посвященные им, показали высокую токсичность 4-пиперидилбензоатов^{151, 152}, однако позже советскими учеными было обнаружено увеличение терапевтического эффекта при введении заместителей в пиперидиновое кольцо, что позволило получать весьма активные и малотоксичные соединения, особенно при замещении водорода у циклического атома азота на непредельный остаток^{153–158}. В 1960 г. описаны^{159–161} аналогичные производные с пирролидиновым остатком, некоторые из которых не уступают совкаину.

3. Исследование аминной части

Аминная часть молекулы новокаина варьировалась в основном тройным образом: а) диэтиламинная группа заменялась другим диалкиламинным или гетероциклическим остатком; б) третичная аминогруппа заменялась вторичной или первичной группами; в) аминогруппа, присоединяя галоидный алкил, превращалась в четвертичную соль.

В результате проверки первого варианта выяснилось, что увеличение молекулярного веса радикалов при азоте повышает активность и в меньшей мере токсичность, что в итоге увеличивает терапевтический эффект вещества. Однако работы последнего десятилетия^{69, 73, 97, 162, 163} говорят все-таки об оптимальном характере диэтиламинной группы (см. табл. 1), что возможно, связано с физиологической спецификой этильной группы, подчеркивавшейся еще Эрлихом¹⁶⁴. Из других диалкиламинных групп интерес могут представлять дигутиламинная и диаллиламинная¹⁶⁵. Среди гетероциклических производных^{166, 167} только некоторые бензоаты пиперидиноэтанолов, как например, метикаин (XI)



оказались высокоактивными, большинство же веществ с гетероциклическими остатками либо значительно токсичнее диэтиламинных аналогов, либо мало эффективны.

В связи с этим представляют интересmonoалкиламиноалкиловые эфиры. Благодаря их сравнительно небольшому молекулярному весу (с повышением которого обычно растет токсичность) можно было надеяться на хороший терапевтический эффект таких препаратов. Действительно, среди сложных эфиров monoалкиламиноспиртов найдено много ценных соединений, не уступающих по активности аналогам с третичной аминогруппой и превосходящих по терапевтическому эффекту новокаин и кокаин, как, например, гексилкаин¹⁶⁸, монокайн, амилкаин, амиламиноэтил — 5-гептилокси-3-аминобензоат более, чем в 200 раз превосходящий кокаин⁷⁹ и многие другие^{169–172}. Важно отметить, что для monoалкиламинопроизводных влияние структуры алкильной цепи на фармакологические свойства оказалось противоположным влиянию в ряду диалкиламиноалкиловых эфиров. Так, наилучшим действием обладают вещества с диметиленовой цепочкой, тогда как эфиры monoалкиламинопропанолов весьма токсичны¹⁷³; α -разветвление цепочки усиливает активность, а β -разветвление, наоборот, ослабляет ее. Соединения, содержащие вместо обычных жирных алкилов (из них оптимальными оказались алкилы с 5—7 углеродными атомами) алициклический^{174, 175} или гетероциклический^{176, 177} радикал, часто обладают раздражающим действием и уступают по своим качествам новокаину.

В целом изучение monoалкиламиноалкиловых эфиров является, по-видимому, одним из перспективных направлений, тем более, что в их ряду найдены вещества с вазопрессорным действием, что позволяет надеяться на получение препаратов, сочетающих анестетическую и сосудосуживающую активность.

Из немногих попыток найти местноанестезирующие вещества среди эфиров незамещенных при азоте аминоалканолов следует отметить работу Аллиота¹⁷⁸, касающуюся ρ -амиnobензоатов аминоэтанолов. Фармакологических данных в этой области практически нет. Подробнее изучались четвертичные соли, однако полученные результаты довольно

противоречивы. Работы французских ученых^{179, 180} показали, что при переходе от хлоргидратов ряда известных анестетиков к их иодметилатам возрастают токсичность, гипотенсивный эффект и куарареподобное действие при снижении анестетических свойств, при образовании же аминоокисей анестетические свойства вообще исчезают³¹. Это побудило Барлоу¹ заявить: «Четвертичные соли не могут быть местными анестетиками, так как они всегда ионизованы». Однако вскоре было найдено, что бензилбромиды обладают увеличенной местноанестезирующей активностью, причем за счет более медленного рассасывания вещества возрастают продолжительность его действия¹⁸¹. Еще больший рост активности замечается у четвертичных солей некоторых анестетиков с эфирными α -бромкарбоновых кислот^{73, 182}.

4. Краткие выводы

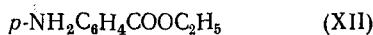
Анализ экспериментального материала, приведенного в этой главе, показывает, что влияние изменения строения кислотной, алкильной и аминной частей молекулы новокаина на фармакологические свойства подчиняется закономерностям только в узком кругу его ближайших аналогов. За пределами этого круга найденные закономерности видоизменяются, а иногда даже становятся противоположными. Свойства аналогов новокаина, таким образом, не позволяют сделать определенных обобщений относительно связи строения соединений с их местноанестезирующей активностью.

III. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕЩЕСТВ, НЕ ИМЕЮЩИХ АНЕСТЕЗИОФОРНОЙ ГРУППИРОВКИ

К таким веществам относятся многие эфиры и амиды кислот, аминокетоны, аминоспирты, амины, безазотистые вещества и некоторые другие, сгруппированные в обзоре по общности структуры.

1. Исследование производных аминокислот

Одним из наиболее старых анестетиков является анестезин (бензокайн (XII)), введенный в практику в 1902 г.:



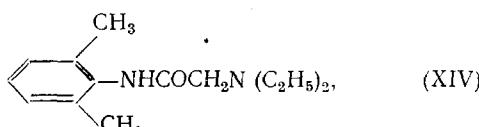
Как легко видеть, анестезин — этиловый эфир *p*-амиnobензойной кислоты, не содержит анестезиофурной группировки. Исследование алкиловых эфиров аминокислот показало, что 4-алкиламино-2-аллоксибензоаты и 4-амино-2,6-диметилбензоаты бутилового и амилового спиртов обладают значительно более продолжительным действием, чем анестезин^{183–185}. Активными оказались также эфиры алициклических¹⁸⁶, гетероциклических^{187, 188}, жирноароматических^{189, 190} и даже жирных кислот. В ряде работ^{191, 192} показано, что при переходе от диалкиламиноалкиловых эфиров кислот к алкиловым эфирам диалкиламино-кислот (XIII) анестезирующее действие остается примерно тем же самым, тогда как токсичность падает.



Эти работы подтверждают, что местноанестезирующее действие связано со строением и свойствами всей молекулы как единого целого, а не является суммой действия отдельных ее частей (например, *p*-аминобензойной кислоты и диэтиламиноэтанола), как утверждали некоторые исследователи¹⁹³.

Высокоэффективными оказались алкиловые эфиры *p*-алкокси- и *p*-аминоалкоксифенилкарбаминовых кислот, при этом наиболее активны гептиловые и циклогептиловые эфиры¹⁹⁴⁻¹⁹⁶, например, гептил-(*p*-2-морфолиноэтокси)-фенилкарбамат в 40 раз активнее кокаина и в 2 раза превосходит совкаин при меньшей токсичности¹⁹⁷.

За последние годы много работ было посвящено изучению амидов аминокислот, в первую очередь — диэтиламиноацетанилидов. Среди них найден весьма активный анестетик — ксилокайн (марикаин, лидокаин, лигнокайн (XIV);



действующий быстрее и продолжительнее новокаина и нашедший широкое применение в клинической практике. Это вызвало появление ряда аналогов и гомологов ксилокайна, различающихся природой заместителей в ядре и у азота аминокислоты. При этом было найдено, что как и для аналогов новокаина (см. выше), увеличение липофильности соединения за счет введения дополнительных алкильных или алкоксильных групп в ядре делает анестезию более продолжительной¹⁹⁸⁻²⁰⁸. Напротив, снижение липофильности и усиление полярности при появлении NO₂⁻ и NH₂-заместителей уменьшает активность и увеличивает раздражающее действие^{199, 209-212}. Таким образом, изменение сродства заместителя к электрону сильно сказывается на свойствах препаратов (см. табл. 2). В то же время у аналогов ксилокайна не наблюдается прямой зависимости активности от основности соединения¹⁹⁹, найденной у диэтиламиноацетатов различных спиртов и диалкиламиноалкиловых эфиров некоторых кислот. Изучение других замещенных анилидов²¹³⁻²²³ подтверждает указанные выше закономерности.

ТАБЛИЦА 2

R	NHCOCH ₂ NR' ₂	Изменение фармакологич. свойств по сравнению с ксилокайном	Ссылки на литературу
2,4,6-(CH ₃) ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	Увеличение продолжительности действия, уменьшение токсичности и раздражающего действия	198-200 204 203
2-CH ₃ -6-трет-C ₄ H ₉	N(C ₂ H ₅) ₂		205-206
2,6-(CH ₃) ₂ -4-C ₆ H ₅ O	N(C ₂ H ₅) ₂		205-206
2,6-Cl ₂ -4-R''O*	N(C ₂ H ₅) ₂		
2,6-Cl ₂ -4-R''S*	N(C ₂ H ₅) ₂		
2-CH ₃ *	N(C ₂ H ₅) ₂	Уменьшение активности и рост раздражающего действия	210
2,4-(CH ₃) ₂ *	N(C ₂ H ₅) ₂		211
2-CH ₃ -6-CH ₃ O	N(C ₂ N ₄) ₂		
2,6-(CH ₃) ₂ -4-NO ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	То же	199, 209
2,6-(CH ₃) ₂ -4-NH ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	»	199, 209
2,6-(CH ₃) ₂	N(C ₄ H ₉) ₂	Увеличение активности и токсичности	210, 224, 278
2,6-(CH ₃) ₂	NC ₅ H ₁₀	Увеличение раздражения при сохранении анестетической активности	198
2,6-(CH ₃) ₂	NC ₄ H ₈	Увеличение активности и терапевтического индекса	226-227
2,4,6-(CH ₃) ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ -C ₆ H ₇ N	Увеличение терапевтического индекса (превосходит кокайн в 23 раза)	225
2,4,6-(CH ₃) ₃	NHC ₆ H ₁₃	Увеличение активности и терапевтического индекса	229-232
2-Cl-6-CH ₃	NHC ₄ H ₉	То же	230

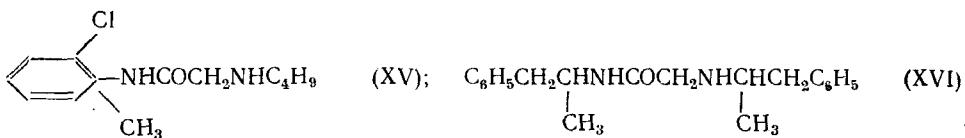
* R''=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉.

Что касается заместителей при азоте аминокислоты, то оказалось, что здесь наблюдаются те же закономерности, что и в ряду новокаиновых аналогов. Так, оптимальной и в этом случае является $(C_2H_5)_2N$ -группа^{210, 224} и лишь в виде исключения — $(C_4H_9)_2N$ -группа²²⁵. Среди веществ с гетероциклическим остатком наилучшими оказались пирролидиновые производные^{226, 227}, а также вещества, содержащие замещенное несколькими метильными группами пиперидиновое ядро²²⁵. «Четвертизация» аминного азота обычно приводит к менее глубокой и более ограниченной анестезии при усилении токсичности^{198, 228}. Весьма перспективны в ряду амидов производныеmonoалкиламиноуксусной кислоты

ТАБЛИЦА 3

NR'R''	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₄ H ₂ NHCOC ₂ NR'R''		2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₄ H ₂ NHCOC ₂ NR'R''	
	Относительный терапевтический эффект		NR'R''	Относительный терапевтический эффект
	поверхностный	инфильтрационный		
N(C ₂ H ₅) ₂	2,2	1,3	β-Пипеколил	11,1
NHC ₄ H ₉	1,1	1,2	γ-Пипеколил	4,8
NHC ₆ H ₁₃	10,0	10,6	2,6-Конелидил	12,00
NHC ₆ H ₁₁	2,9	2,2	2,4,6-Лупетидил	23,0
NHC ₆ H ₅	—	—	Морфолил	1,0
Пирролидил	1,6	1,9	N-карбэтоксипиперазил	0,4
Пиперидил	1,0	0,8	Кокайн	1,0
α-Пипеколил	1,0	1,9	Новокаин	—

ты^{228–232}. (см. табл. 3), среди которых хостакайн (XV) в 4 раза превосходит новокаин по действию на седалищный нерв лягушки²³⁰.



Особенный интерес среди амидов представляют соединения типа α-метилфенетиламино-N-(α-метилфенетил)-ацетамида (XVI), которые наряду со значительным местноанестезирующим обладают еще и пресорным действием^{233, 234}.

Из работ по аналогам ксилоциана остановимся еще на исследованиях Кельцера и Вера^{224, 235, 236}. Эти авторы, сравнивая гомологи и аналоги ксилоциана с известными анестетиками (новокаин, дикаин, совкаин), предложили формулу так называемой «общей применимости препарата»

$$Z = \frac{(a \cdot \ln d_m + b)(a \cdot \ln p_m + b)}{2a},$$

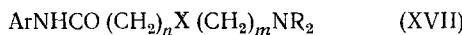
где: d_m — средняя раздражающая доза; p_m — средняя летальная доза; a, b — константы.

По утверждениям Кельцера и Вера, эта формула позволяет расчетным путем оценить качество препаратов. Действительно, оценка, данная этим способом анилидам диэтиламиноуксусной кислоты (см. табл. 4), оказалась близкой к обычным оценкам, однако отсюда еще не следует, что эмпирическая формула Кельцера — Вера, выведенная для узкого круга аналогов, может быть распространена и на другие соединения.

ТАБЛИЦА 4

$R'R''C_6H_5NHCOCH_2NR_2$				$R'R''C_6H_5NHCOCH_2NR_2$			
R'	R''	NR_2	Z	R'	R''	NR_2	Z
H	H	$N(C_2H_5)_2$	83	2-CH ₃	4-Cl	$N(C_2H_5)_2$	0
2-CH ₃	H	$N(C_2H_5)_2$	103	2-CH ₃	6-Cl	$N(C_2H_5)_2$	125,8
2-C ₂ H ₅ O	H	$N(C_2H_5)_2$	0	2-Cl	6-Cl	$N(C_2H_5)_2$	78,2
2-C ₄ H ₉ O	H	$N(C_2H_5)_2$	0	2-CH ₃	H	NC ₄ H ₈	110
4-C ₂ H ₅ O	H	$N(C_2H_5)_2$	40,5	2-Cl	H	NC ₄ H ₈	92
2-CH ₃ COO	H	$N(C_2H_5)_2$	0	4-C ₂ H ₅ O	H	NC ₄ H ₈	0
2-CH ₃	6-CH ₃	$N(C_2H_5)_2$	114	2-CH ₃	6-CH ₃	NC ₄ H ₈	154
3-CH ₃	4-CH ₃	$N(C_2H_5)_2$	9,7	4-Cl	H	NC ₄ H ₉	8,36
2-Cl	H	$N(C_2H_5)_2$	0	2-CH ₃	6-Cl	NC ₄ H ₈	269
4-Cl	H	$N(C_2H_5)_2$	0	2-Cl	6-Cl	NC ₄ H ₉	138
2-CH ₃	3-Cl	$N(C_2H_5)_2$	0	4-Cl	5-CF ₃	NC ₄ H ₈	0

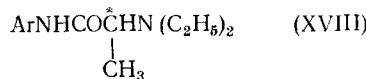
Из более отдаленных аналогов ксилоцина следует отметить соединения, содержащие вместо бензольного ядра при амидном азоте нафтилиновое²³⁷⁻²³⁹, антрахиноновое или флуореновое ядра²⁴⁰⁻²⁴², β -арилоксиэтильный остаток^{224, 235}, и, даже алифатический радикал с 7-9 углеродными атомами, так, например, N-(2-метил-2-октил)-пиперидиноацетамид в 20-30 раз сильнее ксилоцина²⁴³. Интерес представляют также амиды кислот с более длинной цепью. Кельцером и Вером²⁴⁴ было найдено, что в отличие от анилидов α -аминоциклов, где удлинение цепочки ухудшает фармакологические свойства, у анилидов ω -аминоциклов при удлинении ацильной цепочки свойства улучшаются. Хорошие фармакологические качества отмечены для анилидов β -диалкиламинопропионовой кислоты^{245, 246}, для анилидов типа XVII^{235, 247}



где $X=O, S$

и особенно для аминобутирамидов²⁴⁸⁻²⁵¹. При этом в противоположность ацеганилидам в аминобутирилидах σ, σ -диметил-, p -метил или p -хлорзамещение ароматического ядра, не изменяя активности, резко увеличивает токсичность; наоборот при p -карбалкоксилировании ядра наблюдается рост активности и падение токсичности.

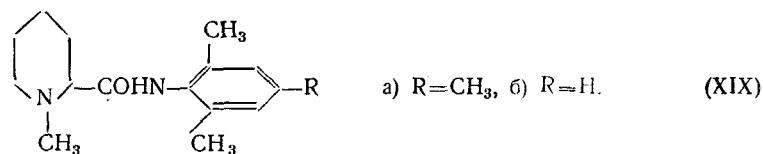
Весьма интересны впервые опубликованные в самое последнее время работы советских исследователей, касающиеся связи активности местных анестетиков с оптической изомерией^{252, 253}. Подтвердив упомянутое выше общее положение, что α -разветвление в ацетамидах резко увеличивает раздражение при незначительном росте активности, они обратили внимание на связь активности со стереоизомерией. Ими было найдено, что (-)-изомеры α -диэтиламино- α -метилацетанилидов (XVIII):



обычно проявляют более сильное действие, чем рацематы, а (+)-изомеры менее сильное, причем наблюдалась определенная корреляция между величиной удельного вращения и разницей в активности (+)- и (-)-изомеров. Несмотря на предварительный характер этих данных, они имеют, на наш взгляд, принципиальное значение для установления механизма действия местноанестезирующих веществ.

В заключение этого раздела следует указать на высокую активность амидов N-алкил-пипеколиновой, N-алкил-нипекотиновой и N-алкилизонипекотиновой кислот²⁵⁴⁻²⁵⁶. В перечисленном ряду активность падает в отношении 7:2:1, а токсичность 2,7:1:1, т. е. наибольшим терапевти-

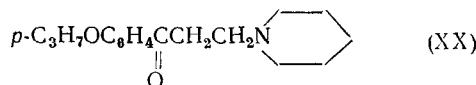
ческим эффектом обладают N-алкилпипеколинилиды, среди которых обнаружены ценные анестетики карбокайн (XIXа) ²⁵⁵ и мепивакайн (XIXб) ²⁵⁶.



Таким образом, среди амидов аминокислот найдено много веществ, обладающих весьма высоким местноанестетическим действием, хотя они и не содержат анестезиофорной группировки.

2. Исследование аминокетонов

В силу изостерности групп —O—, S—, —NH— и CH₂-гетероатом X между карбонильной группой и алкильной цепочкой может быть заменен на метиленовую группу при сохранении местноанестезирующей способности вещества. Известный анестетик фаликан (XX), принадлежащий к классу аминокетонов, в 10 раз активнее кокаина и новокaina ²⁵⁷.



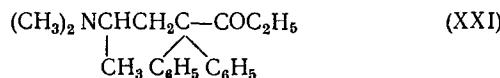
В 1950—1960 гг. было получено и исследовано множество аналогов и гомологов фаликанна ^{258—271}. Было найдено, что в отличие от многих других типов соединений (см. выше), в этом ряду наиболее активен в качестве азотистого остатка пиперидин, причем алкилирование его в положении 4 этильным и особенно бутильным радикалом еще более повышает силу и продолжительность обезболивающего действия ^{258, 259}. Далее оно убывает в ряду: пирролидин > морфолин > диэтиламин > диметиламин ²⁶⁰. Однако некоторые морфолиновые, дипропил- и дигутиламинные аналоги заслуживают внимания, так как будучи мало токсичными, они превосходят фаликанн по терапевтическому эффекту ^{261—264}, например *p*-бутокси-β-дигутиламиноцетофенон при токсичности в 7 раз меньшей, чем у фаликанна, в 10 раз превосходит своей активностью кокаин и в 17 раз новокайн ²⁶⁴. Что касается заместителя в ядре, то для β-пиперидинопропиофенонов оптимальной является группа C₅H₁₁O ^{260, 265}, для морфолиновых же аналогов — гептилоксигруппа ²⁶¹.

В обоих случаях дальнейшее удлинение цепи ослабляет силу действия. Удивление вызывает тот факт, что у бутильного и изоамильного гомологов фаликанна не только выше активность, но и ниже токсичность ²⁶⁶, хотя обычно с увеличением R токсичность повышается. При замене нормального алкила на разветвленный или на циклический алкил терапевтический эффект за счет уменьшения токсичности возрастает, наоборот, непредельные остатки в аллоксигруппе снижают фармакологические качества ²⁶⁷. Изучены и другие модификации фаликанна ^{260—269}, однако, несмотря на обширные исследования, фаликанн до сих пор превосходит все близкие к нему аналоги по сочетанию физиологических свойств — активности, токсичности и раздражающего действия ^{266, 270, 271}.

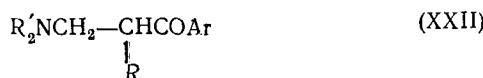
Своебразную группу аналогов фаликанна составляют описанные Проффтом в 1960 г. ²⁷² аминокетоны, в которых вместо фенильного ядра содержится остаток дифенила, дифенилметана или бензидина. Эти вещества обладают высокой поверхностной анестетической активностью в случае дифенилметановых производных, не уступающей фаликанну.

Интересным и неожиданным оказалось то, что введение в такие вещества аллокси-группы не увеличивает, а уменьшает их активность. С карбонильной группой вместо фенильного ядра может быть связан также гетероциклический остаток — пиперидиновый²⁷³, фентиазиновый²⁷⁴ или гексаметилиениминовый²⁷⁵. Некоторые из этих препаратов обладают весьма длительным и сильным действием.

Из других обладающих анестетическим действием аминокетонов стоит упомянуть некоторые аналоги амидона (XXI)²⁷⁶⁻²⁷⁹:

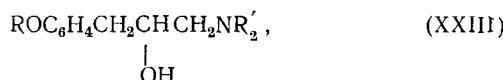


и ряд 2-диалкиламино-1-алкил-этил-арилкетонов (XXII), где роль арила играют антраценовый, флуореновый, тиофеновый и другие остатки²⁷⁹⁻²⁸⁴.

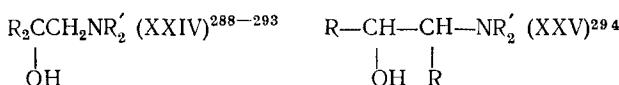


3. Исследование аминоспиртов

Не только гетероатом, связанный с карбонильной группой, но и сама карбонильная группа не являются обязательной частью молекулы анестетиков. Так, некоторые эффективные препараты были найдены среди аминоспиртов. Еще Конрад²⁸⁵ отметил анестетические свойства эфедрина, а Купчик²⁸⁶ показал, что 1%-ный раствор эфедрина вызывает анестезию, мало уступающую по силе новокаиновой. Известно местноанестезирующее действие хинина и его производных. Из синтетических соединений интересны полученные Эпштейном²⁸⁷ аминоспирты (XXIII):



являющиеся высокоэффективными анестетиками при R, содержащем 4—6 атомов углерода в *o*- или *m*-положениях. Характерны анестетические свойства для веществ, содержащих 2 фенильных, нафтильных, циклогексильных, фентиазиновых или тиофеновых остатка R (XXIV—XXV).

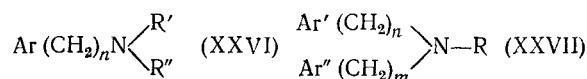


Но в целом аминоспирты исследованы как анестетики сравнительно мало, ибо до последнего времени основное внимание уделялось их воздействию на периферические нервные окончания, а именно их спазмолитической, вазодилататорной, а также антигистаминной функциям.

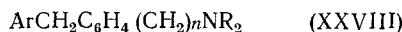
4. Исследование аминов

Отсутствие сложноэфирной, амидной или карбонильной группировок не является препятствием для проявления местноанестезирующих свойств. Более того, высокая активность найдена и у простых аминов, особенно третичных. К сожалению, в большинстве посвященных им исследований нет количественных фармакологических характеристик,

что затрудняет сравнение препаратов. Однако твердо установлено, что анестезирующие свойства присущи N,N-диалкиларалкиламинам (XXVI) и N,N-диаралкилалкиламинам (XXVII)



Для соединений типа (XXVI) характерно сочетание анестетической активности с аналгетическим, спазмолитическим и антинаркотическим эффектами²⁹⁵⁻²⁹⁸. Некоторые из них, например, вещества дифенилметановой структуры (XXVIII) по быстроте появления и продолжительности анестезии значительно превосходят новокаин^{299, 300}.



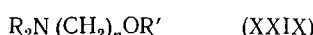
Среди соединений типа (XXVII), изучавшихся Хайнзельманном, хорошие фармакологические качества обнаружены у веществ, содержащих аллоксигруппы в ядре и разветвленные алкильные цепи, как например, N-(2-*o*-метоксифенилизопропил)-N-бензилалкиламины^{301, 302}. Наличие двойной связи в цепи между ароматическим остатком и азотом или замена ароматического остатка на гетероциклический придают молекуле аналгетическую активность, в ряде случаев полностью подавляющую местноанестезирующую действие³⁰³⁻³⁰⁷.

Среди вторичных аминов наибольшее внимание привлекли N,N-диаралкиламины. Уже N,N-ди-(2-фенилэтил)-амин обладает небольшой активностью, а введение аллоксигрупп или *p*-(C₂H₅)₂N-группы в ароматическое ядро приводит к таким эффективным препаратам, как например, N,N-ди-(2-*o*-метоксифенилизопропил)-амин, который при поверхностной анестезии в 200 раз активнее кокаина, а при инфильтрационном введении в 2-4 раза превосходит дикаин при меньшей токсичности³⁰⁸.

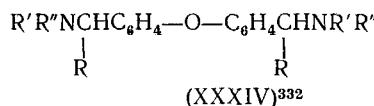
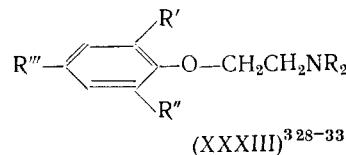
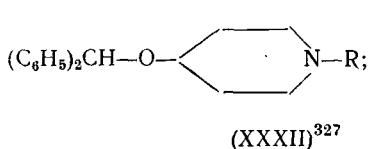
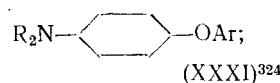
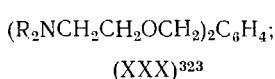
Что касается первичных аминов, то и среди них встречаются анестетики, в то время как сложные эфиры аминоспиртов с первичной аминогруппой, как правило, неактивны (см. выше). Как показывают работы Ниинобе^{309, 310}, физиологическая активность первичных аминов зависит больше от молекулярного веса, чем от строения. Так, у алкили фенилалкиламинов анестезирующее действие появляется, когда общее число атомов углерода в молекуле достигает 11, и растет с увеличением молекулярного веса, а дифенилалкиламины, имеющие всегда больше 11 С-атомов, все обладают фармакологической активностью. Молекулярный вес имеет значение и для ароматических аминов: анестетическое действие 2-аллокси-4-нитроанилинов заметно растет с ростом алкила³¹¹⁻³¹³. К сожалению, большинство первичных аминов обладает сильным раздражающим эффектом, часто обесценивающим анестезирующую действие. Исключением в этом отношении являются только *m*- и *p*-бензидириламины, не раздражающие ткани при достаточной активности.

В противоположность производным новокаина, где «четвертизация» азота, как правило, ликвидирует активность, аралкилтриметил- и аралкилтриэтиламмонийбромиды являются сильными и долго действующими анестетиками³¹⁴.

Много исследований посвящено простым аминоэфирам. При этом, как и в сложных эфирах аминоспиртов, введение ароматического остатка R' в молекулу (XXIX) способствует появлению местноанестезирующих свойств³¹⁵:



в то время как при жирном или алициклическом остатке они отсутствуют³¹⁶. Особенностью соединений этого типа является усиление анестетического действия при введении в фенильное ядро галоида, CN, COOR и других групп^{317-321, 329}. Различными исследователями получено много разнообразных простых аминоэфиров (XXX—XXXIV и другие), некоторые из которых превосходят своей активностью кокайн и новокаин при малых побочных эффектах³²²⁻³³⁶:

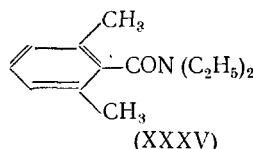


Наиболее хорошими анестетиками этого типа оказались эфиры замещенного изохинолина^{337, 338}. Так, некоторые 1-(2-диэтиламиноэтокси)-3-алкилизохинолины действуют уже в концентрациях меньших, чем 0,001%, причем 3-бутильный гомолог («куотан») в 1000 раз превосходит кокайн и в 10 раз совкаин, будучи вдвое менее токсичен, чем совкаин³³⁸. Другие гетероциклы в молекуле аминоэфира, как например, фталазин³³⁹ или 4,5-дифенилтиазол³⁴⁰, приводят к активным, но часто весьма токсичным веществам. Замена кислорода на серу не улучшает свойства препаратов; тионпроизводные не превосходят новокаин, хотя приобретают антигистаминные свойства^{322, 341}.

Наконец, в заключение этого раздела отметим анестетическую активность гетероциклических соединений, у которых азот входит в состав цикла, чаще всего шестичленного³⁴²⁻³⁶⁵. Из них наиболее ценными свойствами обладают производные дигидроизохинолина, особенно 1-метил-6-бензилокси-7-метоксидигидроизохинолин, вызывающий в 0,15%-ной концентрации более длительную анестезию, чем 1%-ный раствор новокаина^{342, 343}. Таким образом, самые разнообразные амины могут проявлять местноанестезирующую активность.

5. Исследование простых амидов и амидинов

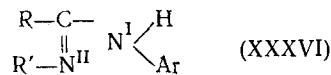
Как указывалось выше, амиды, содержащие еще одну NH₂-группу, обладают нередко весьма значительной фармакологической активностью, например, совкаин, ксилокайн. Однако и просто замещенные амиды могут являться сильными анестетиками, например, лидокаин (XXXV)*,



* В некоторых работах название «лидокаин» употребляется как синоним для обозначения ксилокайна.

4-оксилидокайн, менее активный, чем лидокайн, но зато и менее токсичный³⁶⁶, а также многие другие амиды ароматических и жирноароматических кислот³⁶⁷⁻³⁷¹.

Не менее, а в ряде случаев еще более эффективны амидины (XXXVI) — продукты замещения $\text{>} \text{CO}$ -группировки амидов на $\text{>} \text{C=}$
 $=\text{N}-\text{R}'$ ³⁷².



Аналогично амидам, активными являются, как правило, амидины с ароматическим или гетероциклическим радикалом R³⁷²⁻³⁷⁸. Единственное известное пока исключение — некоторые ацетамидины, обладающие местноанестезирующим действием при наличии ароматических радикалов у N^I и N^{II}³⁷⁹. Влияние других деталей строения на активность амидинов выяснено довольно отрывочно. Так, например, найдено, что с увеличением алкила при N^I и N^{II} растет активность и токсичность^{375-378, 380}, при этом наиболее активны N^I и N^{II} — дигутил или дизобутил-замещенные, а также N^I-моноарилзамещенные, особенно с Ar-*p*-CH₃C₆H₄³⁷⁷. Установлено также, что введение *p*-алкилтиогруппы в ядро бензамидинов увеличивает инфильтрационную активность³⁷⁵, а *p*-карбоксилирование ухудшает качество³⁸¹.

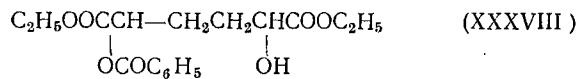
Наконец, местноанестезирующая активность, иногда довольно высокая, обнаружена у ряда производных гуанидина, мочевины, гиданттоина, угольной кислоты³⁸²⁻³⁸⁵, а также у некоторых барбитуратов и тиобарбитуратов³⁸⁶⁻³⁸⁹.

6. Исследование веществ, не содержащих азота

Рассмотренные выше работы касались соединений, в молекулах которых содержался азот. Это является единственным общим элементом этих веществ, последним, который мог считаться необходимым для наличия анестетической активности. Правда, еще 50 лет назад были известны анестетические свойства ряда спиртов, например, октилового, салицилового, бензоилкарбинола и др. Но в связи с их слабой активностью, проявляющейся притом только поверхностно, они считались исключением и не могли нарушить представления о необходимости азота. Однако в 1950—1955 гг. было описано³⁹⁰⁻³⁹² получение полиэтиленоксизифиров (XXXVII), обладавших значительной поверхностной и инфильтрационной активностью, достигавшей максимума при R = C₁₂H₂₅; n = 9.



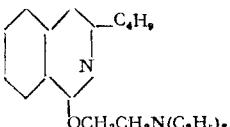
В те же годы Кюн и Дюри обнаружили весьма сильный анестетический эффект у монобензоата диэтил- α, δ -диоксиадипата (XXXVIII)³⁹³:



и у бисалкиловых эфиров фурандикарбоновой кислоты, приближавшихся по физиологической активности к кокаину³⁹⁴. За последнее время было описано местноанестезирующее действие полигликолевых эфиров бензойной и коричной кислот³⁹⁵⁻³⁹⁷ и алкиловых эфиров 3,5-дипропил-4-аллилоксибензойной кислоты, проявлявших также аналгетический и наркотический эффекты³⁹⁸. Хотя эти факты еще сравнительно немно-

ТАБЛИЦА 5

Наиболее эффективные местные анестетики

Название	Формула	Фармакологические свойства	Ссылки
Диэтиламиноэтиловый эфир <i>p</i> -этилтиокоричной кислоты	$\text{p-C}_2\text{H}_5\text{SC}_6\text{H}_4\text{CH=}$ $=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	В 5 раз превосходит новокаин при внутривенном введении, в 20 раз — кокайн при поверхностном действии	63
2-Гексилокси-4-аминотиолбензоатдиэтиламиноэтанола	$4-\text{NH}_2\cdot 2\text{-C}_6\text{H}_3\text{OC}_6\text{H}_3\text{—}$ $—\text{COSCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	В 500 раз активнее кокайна и в 60 раз токсичнее при малом раздражающем действии	60
Диэтиламино-этил-N-фенил-N- <i>p</i> -бутокси-фенилкарбамат	$\text{p-H}_3\text{C}_6\text{OC}_6\text{H}_4\text{N}\begin{cases} \text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	В 76 раз превосходит кокайн при поверхностной анестезии и в 40 раз новокаин при инфильтрационной	139
Феноксинацетат 1-этил-1-фенил-2,2-диметил-3-диметиламино-пропанола-1	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{OCOCH}_2\text{OC}_6\text{H}_5 \\ \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5—\text{C}—\text{C}—\text{CH}_2—\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \quad \diagup \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Равен по силе дикайну при значительно меньшей токсичности	96
5-Гептилокси-3-аминобензоат амиламиноэтанола	$3-\text{NH}_2\cdot 5\text{-C}_7\text{H}_11\text{OC}_6\text{H}_3\text{—}$ $—\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}\begin{cases} \text{H} \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{cases}$	В 200 раз превосходит кокайн	79
Гептил-(<i>p</i> -2-морфолиноэтокси)-фенилкарбамат	$\text{p-OH}_3\text{C}_6\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{—}$ $—\text{NHCOC}_2\text{H}_5$	В 40 раз активнее кокайна и в 2 раза активнее совкаина при меньшей токсичности	197
N-(2-Метил-2-октил)пиперидиноацетамид	$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2\text{CON}\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}\text{—}(\text{CH}_2)_5\text{—CH}_3$	В 20—30 раз сильнее ксилоканина	243
<i>p</i> -Бутокси-β-дибутиламино-пропиофенон	$\text{p-C}_4\text{H}_9\text{OC}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	В 10 раз превосходит кокайн и в 17 раз новокаин при токсичности в 7 раз меньшей, чем у фаликайна	264
N, N-ди-(2- <i>o</i> -метоксифенилизопропил)-амин	$[\text{m-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_2]_2\text{NH}$	В 200 раз активнее кокайна при поверхностной анестезии, в 2—4 раза превосходит дикайн при инфильтрационной анестезии	308
1-(2-диэтиламиноэтокси)-3-бутилизохинолин		В 1000 раз превосходит кокайн, в 10 раз совкаин; токсичность = 1/2 совкаина	338

гочисленны, они убедительно показывают, что местноанестезирующие функции могут быть свойственны органическим соединениям самого различного строения*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Б. Барлоу, Введение в химическую фармакологию, Москва, 1959.
2. H. Killian, Lokalanästhesie und Lokalanästhetika, Stuttgart, 1959; J. Adriani, The Chemistry of anesthesia, New York, 1947.
3. W. K. Альгер, Pflügers Archiv, 21, 38 (1879).
4. В. К. Айрел, Врач, 1884, № 46, 773.
5. А. А. Зыков, Советское здравоохранение Киргизии, 1953, 57.

* Для удобства читателей самые эффективные (согласно аттестации, описавших их авторов) местные анестетики выбраны нами из всего обилия материала и сведены в табл. 5.

6. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, Химия органических лекарственных веществ, М.-Л., 1953.
7. A. M. Shanes, J. gen. Physiol., **33**, 57 (1949).
8. A. L. Bennet, K. G. Chinburg, J. Pharm. Exptl. Therap., **88**, 72 (1946).
9. I. Tasaki, Amer. J. Physiol., **125**, 367 (1939).
10. J. C. Eccles, The Neurophysiological Basis of Mind, Oxford, 1952.
11. R. Straub, Experientia, **12**, 182 (1956).
12. V. Ciurea, A. Negrean, M. Miccu, Morfol. norm. si patol., **4**, 217 (1959). РЖХим., **1960**, 8599 Бх.
13. K. Goto, S. Saito, J. Physiol. Soc., Japan, **14**, 427 (1952); C. A., **47**, 3992 (1953).
14. J. C. Skou, K. Zerahn, Biochim. et biophys. acta, **35**, 324 (1959).
15. J. H. Burn, Brit. med. J., **1950**, II, 691.
16. O. Pescenik, G. B. West, J. Pharm. Pharmacol., **3**, 36 (1951).
17. А. В. Кильяков, Труды VII съезда физиологов, М., 1938, 379.
18. К. Г. Цирк, Труды V научной конференции, I ЛМИ, 1957.
19. W. Feldberg, Brit. med. J., **1951**, I, 967.
20. W. D. M. Paton, W. L. M. Perrig, J. Physiol., **112**, 49P (1951).
21. G. W. Rapp, Oral Surgery, Oral Med., Oral Pathol., **1**, 327 (1948).
22. I. H. Welsh, Bull. Johns Hopkins Hosp., **83**, 568 (1949).
23. Г. Гуватов, Вестник офтальмологии, **19**, 154 (1941).
24. А. Н. Покаленко, Фарм. и токс., **18**, 8 (1955).
25. R. G. Grenell, Proc. 3rd Intern. Congr. Biochem., Brussels, **1955**, 509; C. A., **50**, 12309 (1956).
26. М. И. Кужман, Вопросы мед. химии, **6**, 188 (1960).
27. М. И. Кужман, Труды Чкаловского мед. ин-та, **1956**, 212.
28. B. M. Bolland, H. McIlwain, Biochem. Pharmacol., **2**, 81 (1959).
29. P. Adler, I. Gal, L. Vegh, Ztschr. Vitamin-, Hormon- u. Ferment-forsch., **3**, 236 (1950); C. A., **44**, 10913 (1950).
30. M. E. Greig, W. C. Holland, P. E. Dindvile, Brit. J. Pharmacol., **5**, 461 (1950).
31. A. Quevauviller, Produits pharmaceut., **7**, 533 (1952).
32. A. V. Tolstoochov, Trans. N. Y. Acad. Sci., **14**, 260 (1952).
33. W. Stühmer, W. Neumann, Arch. Pharm., **287**, 14 (1954).
34. A. Sekera, J. Sová, C. Vrba, Experientia, **11**, 275 (1955).
35. F. F. Foldes, D. L. Davis, S. Shanor, G. Van Hees, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5149 (1955).
36. J. Büchi, L. Ragaz, R. Lieberherr, Helv. chim. Acta, **32**, 2310 (1949).
37. V. Hach, Ceskoslov. farm., **2**, 159 (1953).
38. J. C. Skou, Nature, **174**, 318 (1954).
39. A. Sekera, I. Jacobec, C. Vrba, Ceskoslov. farm., **5**, 462 (1956).
40. C. Rohmann, T. Eckert, G. Heil, Arch. Pharm., **292/64**, 255 (1959).
41. J. Büchi, Arzneimittel-Forsch., **2**, 65 (1952).
42. A. Sekera, C. Vrba, Biochem. Pharmacol., **2**, 365 (1959).
43. F. Winteritz, M. Mousseron, M. Canet, Bull. Soc. Chim. France, **1951**, 452.
44. I. Levy, B. Tchoubar, Compt. rend. soc. biol., **141**, 257 (1947).
45. G. Marcus, C. Van Campen, I. C. H. Tilford, Ам. пат. 2474796 (1949); C. A., **44**, 3017 (1950).
46. A. Bürger, Ам. пат. 2638471 (1953); C. A., **48**, 7641 (1954).
47. P. Schneeberger, Швейц. пат. 329924 (1959); РЖХим., **1960**, 35924.
48. W. Lott, Ам. пат. 2841610 (1958); РЖХим., **1960**, 43833.
49. L. B. Dale, E. Voss, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **42**, 685 (1953).
50. G. C. Gross, E. Voss, Там же, **46**, 167 (1957).
51. N. Rabjohn, I. W. Fronabarger, W. W. Linstromberg, J. Org. Chem., **20**, 271 (1955).
52. R. Fusco, G. Palazzo, S. Chiavarelli, D. Bovet, Gazz. chim. ital., **79**, 836 (1949); C. A., **45**, 549 (1951).
53. N. W. Dunham и другие, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **46**, 64 (1957).
54. L. F. Cason, J. R. Rhone, Ам. пат. 2789122 (1957); РЖХим., **1959**, 58141.
55. H. Vanderhaeghe, P. Kolosy, M. Claesen, J. Pharm. Pharmacol., **6**, 119 (1954).
56. E. Honkainen, Acta Chem. Scand., **13**, 1189 (1959).
57. M. E. Synerholm, Ам. пат. 2494458 (1950); C. A., **44**, 9851 (1950).
58. M. E. Synerholm, Ам. пат. 2442555 (1948); C. A., **42**, 7336 (1948).
59. M. B. Winstead, S. H. Dishnoff, R. W. Bost, J. Am. Chem. Soc., **77**, 772 (1955).
60. F. P. Lduena, J. O. Hoppé, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **44**, 393 (1958).
61. C. Rohmann, T. Eckert, Arch. Pharm., **291/63**, 450 (1958).
62. H. Niwa, Ann. Rept. Tohoku Cell. Pharm., **1**, 4 (1954); C. A., **50**, 6747 (1956).
63. T. Kurihara, H. Niwa, J. Pharm. Soc., Japan, **73**, 729 (1953); C. A., **48**, 9343 (1954).
64. T. Kurihara, H. Niwa, T. Toda, J. Pharm. Soc. Japan, **75**, 215 (1955); C. A., **50**, 1666 (1956).

65. H. C. Marks, M. J. Rubin, Ам. пат. 2460139 (1949); С. А., **44**, 5390 (1950).
66. F. F. Foldes, P. G. Mc - Nall, Anesthesiology, **13**, 287 (1952).
67. F. P. Lidueña, Там же, **16**, 751 (1955).
68. E. C. Dobbs, C. W. DeVier, L. Rapoport, J. Am. Dental Assoc., **48**, 409 (1954).
69. J. Büchi и другие, Helv. Chim. Acta, **34**, 1002 (1951).
70. A. Wander, Англ. пат. 654484 (1951); С. А., **46**, 5086 (1952).
71. W. Keil, R. Muschawec, H. Schmitz, Arzneimittel-Forsch., **3**, 612 (1953).
72. R. O. Clinton, U. J. Salvador, J. Am. Chem. Soc., **74**, 592 (1952).
73. S. L. Shapiro, H. Soloway, H. J. Shapiro, L. Freedman, Там же, **81**, 203 (1959).
74. R. S. Shelton, E. R. Andrews, Ам. пат. 2606205 (1952); С. А., **47**, 5445 (1953).
75. S. J. Childress, M. L. Cordasco, O. J. Plekss, R. Reiner, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3988 (1954).
76. R. P. Perry, D. C. Jones, C. Pratt, Там же, **78**, 3403 (1956).
77. R. P. Parker, A. J. Hill, Ам. пат. 2428239 (1947); С. А., **42**, 603 (1948).
78. R. P. Parker, A. J. Hill, Ам. пат. 2429275 (1947); С. А., **42**, 1319 (1948).
79. E. Epstein, M. Meyer, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4059 (1955).
80. E. Epstein, M. Meyer, H. Ginsberg, Current Researches Anesthesia and Analgesia, **34**, 171 (1955).
81. H. G. Scheie, N. S. Williams, Arch. Ophthalmol., **59**, 81 (1958).
82. P. Chabrier, H. Najer, R. Giudicelli, Bull. Soc. Chim. France, **1956**, 1669.
83. M. Weizmann, S. Patai, E. Dimant, F. Bergmann, J. Am. Chem. Soc., **71**, 2315 (1949).
84. Ю. М. Шилов, С. И. Каневская, Сборник работ МФИ, 1957, ч. I.
85. K. Palát, A. Sekera, C. Vrba, Experientia, **12**, 273 (1956).
86. H. E. Zaugg, J. Am. Chem. Soc., **72**, 3001 (1950).
87. S. L. Shapiro, H. Soloway, L. Freedman, J. Org. Chem., **24**, 2024 (1959).
88. E. R. Bockstahler, D. L. Wright, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3760 (1949).
89. O. C. Forbes, P. B. Marshall, Brit. J. Pharmacol., **6**, 634 (1951).
90. A. H. Friedman, C. M. Smith, Arch. intern. pharmacodyn., **120**, 160 (1959).
91. K. Fucik, K. Kotora, Чехосл. пат. 84452 (1955); С. А., **50**, 7149 (1956).
92. K. P. Krimmel, Ам. пат. 2576230 (1951); С. А., **46**, 6155 (1952).
93. G. R. Treves, Ам. пат. 2595735 (1952); С. А., **47**, 3349 (1953).
94. И. Н. Назаров, Е. М. Черкасова, ЖОХ, **25**, 1536, 1935, 2120 (1955).
95. И. Н. Назаров, Е. М. Черкасова, ЖОХ, **28**, 122 (1958).
96. И. Н. Назаров, Е. М. Черкасова, Чан Чон Хван, ЖОХ, **28**, 126, 452 (1958).
97. С. И. Сергиевская, Анестезирующие вещества ряда нафталина и тетрагидро-нафталина, Медгиз, М., 1954.
98. С. И. Сергиевская, Е. Г. Полова, ЖОХ, **26**, 153 (1956).
99. D. E. Sargent, Ам. пат. 582903 (1946); С. А., **42**, 610 (1948).
100. J. P. Sickles, D. E. Sargent, Ам. пат. 594697 и 594698 (1947); С. А., **42**, 2284 (1948).
101. D. E. Sargent, Ам. пат. 2464770 (1949); С. А., **43**, 4700 (1949).
102. T. F. Scholz, Англ. пат. 587038 (1947); С. А., **42**, 611 (1948).
103. J. P. Sickles, T. F. Scholz, Ам. пат. 2500713 (1950); С. А., **44**, 5394 (1950).
104. T. F. Scholz, Ам. пат. 2479972 (1949); С. А., **44**, 7884 (1950).
105. A. J. Hill, J. T. Magnard, Ам. пат. 2596099 (1952); С. А., **47**, 4373 (1953).
106. T. Takahashi и другие, J. Pharm. Soc., Japan, **64**, 10 (1944); С. А., **45**, 8533 (1951).
107. Н. И. Прокопович, Фарм. и токс., **14**, 50 (1951).
108. R. Dahlbom, Acta chem. Scand., **7**, 879 (1953).
109. C. Laurent-Jardillier, J. Levy, E. Michel-Berg, Therapie, **13**, 769 (1958).
110. W. J. Rost, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **46**, 290 (1957).
111. J. Büchi и другие, Helv. Chim. Acta, **30**, 50 (1947).
112. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3602 (1949).
113. S. C. Laskowski, R. O. Clinton, Там же, **72**, 3987 (1950).
114. A. Szadowska, H. Ciborska, Acta polon. pharmac., **15**, 245 (1958).
115. A. Burger, Medicinal Chemistry, New York — London, 1951.
116. G. Cogni, S. Salvanesci, Atti soc. lombarda sci. e med. biol. **7**, 260 (1952); С. А., **47**, 7105 (1953).
117. З. И. Веденеева и другие, Тезисы докладов Совещания по проблеме связи между структурой и действием лек. веществ, Тарту, 1956.
118. A. R. McIntyre, F. Downing, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **73**, 236 (1950).
119. R. Hazard, R. Giudicelli, G. Thuillier, M. Beauvallet, Compt. rend. soc. biol., **147**, 755 (1953).
120. P. Kolosy, P. Teyssie, H. Vanderhaeghe, J. Pharm. Pharmacol., **7**, 477 (1955).
121. N. Löfgren, W. Stoffel, Acta Chem. Scand., **13**, 1585 (1959).
122. H. Wenker, J. Am. Chem. Soc., **60**, 1081 (1938).
123. F. J. Villani, J. Lang, D. Pappa, Там же, **76**, 87 (1954).
124. H. E. Zaugg, B. W. Horrocks, Там же, **75**, 292 (1953).
125. C. M. Suter, Ам. пат. 2745836 (1956); РЖХим., **1959**, 28589.

126. K. Miura, J. Pharm. Soc., Japan, **62**, 224 (1942); C. A., **44**, 10161 (1950).
127. I. Nakayama, J. Pharm. Soc., Japan, **70**, 355 (1950); C. A., **45**, 2945 (1951).
128. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, U. J. Salvador, J. Am. Chem. Soc., **76**, 5121 (1954).
129. F. P. Ludueña, R. O. Clinton, S. C. Laskowski, Science, **118**, 138 (1953).
130. R. Giudicelli, P. Chabrier, H. Najer, C. r. **239**, 1440 (1954).
131. K. Hutton, J. Org. Chem., **20**, 808, 855 (1955).
132. A. Sekera, Č. Vrba, Arch. Pharm., **291/63**, 122 (1958).
133. J. Sová, A. Sekera, Č. Vrba, Chem. Listy, **51**, 2339 (1957).
134. A. Sekera, J. Klal, Č. Vrba, Českosl. farm., **6**, 197 (1957).
135. D. A. Schlichtung, G. E. Cwalina, G. L. Jenkins, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **39**, 575 (1950).
136. R. Rothstein и другие, C. r. **239**, 284 (1954).
137. F. J. Bandelin, J. V. Tuseňhoff, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **40**, 202 (1951).
138. E. Epstein, D. Kaminsky, Там же, **47**, 347 (1958).
139. K. Palat, A. Sekera, Č. Vrba, Chem. Listy, **51**, 563 (1957).
140. F. P. Ludueña, J. O. Horppé, J. Pharm. Exptl. Therap., **104**, 40 (1952).
141. E. R. Andrews, M. G. Van Campen, E. L. Schumann, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4003 (1953).
142. И. Н. Назаров, Е. М. Черкасова, ЖОХ, **29**, 724 (1959).
143. A. Rohland, H. R. Sullivan, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4458 (1953).
144. М. Маттерг, Швейц. пат. 326786 (1958); РЖХим., **1960**, 35917.
145. М. Маттерг, Швейц. пат. 331982 (1958); РЖХим., **1960**, 14641.
146. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, U. J. Salvador, C. M. Suter, J. Am. Chem. Soc., **70**, 950 (1948).
147. S. Otoliski, Acta Polon. Pharm., **10**, 9 (1953).
148. T. Takahashi, M. Hori, J. Pharm. Soc., Japan, **74**, 55 (1954); РЖХим., **1956**, 25602.
149. K. Ogii, H. Fujimura, T. Ueshima, K. Ohata, J. Pharm. Soc., Japan, **75**, 336 (1955); C. A., **49**, 9813 (1955).
150. S. L. Shapiro, H. Soloway, H. J. Shapiro, L. Freedman, J. Am. Chem. Soc., **81**, 3993 (1959).
151. М. Н. Гордин, Г. Л. Самарина, Изв. АН КазССР, серия физиол. и медиц., **136**, 97 (1954).
152. И. И. Чебекова, Фарм. и токс., **18**, 16 (1955).
153. И. Н. Назаров, Д. В. Соколов, В. Н. Ракчеева, Изв. АН СССР, ОХН, **1954**, 80, 95.
154. И. Н. Назаров, А. Ш. Шарифканов и другие, ЖОХ, **30**, 1195, 2904 (1960).
155. В. В. Рулов, Сборник научных работ каф. фармакологии Казанского мед. ин-та, 1957, в. I.
156. Г. И. Самарина, Фарм. и токс., **22**, 144 (1959).
157. В. В. Рулов, Там же, **23**, 55 (1960).
158. Б. В. Уновский, Г. С. Гусакова, И. А. Мохир, ЖОХ, **30**, 3926 (1960).
159. W. N. Linnell, F. Perks, J. Chem. Soc., **1960**, 1036.
160. W. N. Linnell, F. Perks, J. Pharm. Pharmacol., **12**, 95 (1960).
161. C. D. Lunsford, Ам. пат. 2838521 (1958); РЖХим., **1960**, 93515; C. A., **47**, 2936 (1953).
162. N. Katsudo, Folia Pharmacol. Japon, **48**, 81 (1952).
163. W. Keil, E. Rademacher, Arzneimittel-Forsch., **1**, 218 (1951).
164. П. Эрлих, Материалы к учению о химиотерапии, Санкт-Петербург, 1911.
165. T. Kakiz, Y. Kase, T. Sakuma, J. Pharm. Soc., Japan, **74**, 732 (1954); C. A., **49**, 9557 (1955).
166. P. Chabrier, H. Najer, R. Giudicelli, M. Joannic, Bull. Soc. Chim. France, **1957**, 1365.
167. О. К. Никифорова, ЖОХ, **24**, 1866 (1954).
168. K. H. Beyer, A. R. Latven, W. A. Freyburger, M. R. Parker, J. Pharm. Exptl. Therap., **93**, 388 (1948).
169. A. C. Coppe, Ам. пат. 2459217 (1949); C. A., **43**, 3038 (1949).
170. M. Freifelder, M. B. Moore, M. R. Vernsten, G. R. Stone, J. Am. Chem. Soc., **80**, 4320 (1958).
171. F. F. Millikan, S. D. Feurt, Amer. J. Pharmacy, **131**, 224 (1959).
172. M. Freifelder, J. R. Schmidt, M. B. Moore, M. B. Vernsten, Ам. пат. 2828328 (1958); РЖХим., **1960**, 35922.
173. T. Yakushiji, J. Konô, Folia pharmacol. Japon, **53**, 861 (1957); РЖХим., **1959**, 941 Бх.
174. A. C. Coppe, Ам. пат. 2442797 (1948); C. A., **42**, 7794 (1948).
175. L. R. Orkin, E. A. Rovenstein, Anesthesiology, **13**, 465 (1952).
176. R. H. Reitsema, Ам. пат. 2476912 и 2476913 (1949); C. A., **44**, 1143 (1950).
177. C. Barkenbus, J. A. Wallner, J. Am. Chem. Soc., **77**, 3866 (1955).
178. G. E. Ullyot, Ам. пат. 2463831 (1949); C. A., **43**, 4696 (1949).
179. R. Hazard, E. Corteggiani, A. Renier-Cognac, Arch. internat. pharmaco-dyn., **96**, 315 (1954).

180. R. Hazard, M. Beauvallet, R. Giudicelli, P. Chabrier, G. Thuillier, Compt. rend. soc. biol., **147**, 1774 (1953).
181. K. Nador, F. Herrg, G. Pataky, J. Borsy, Nature, **171**, 788 (1953).
182. K. Nador, F. Herrg, B. Losonczy, Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **3**, 497 (1953).
183. R. O. Clinton, U. J. Salvador, S. C. Laskowski, M. Wilson, J. Am. Chem. Soc., **74**, 592 (1952).
184. J. Dvoretzky, G. H. Richter, J. Org. Chem., **18**, 615 (1953).
185. W. Grimmel, H. Schmitz, Ber., **87**, 179 (1954).
186. R. K. Patel, O. Gisvold, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **42**, 321 (1953).
187. А. М. Халецкий, Л. Ш. Гуревич, ЖОХ, **24**, 369 (1954).
188. R. Kuhn, K. Dury, Ann., **571**, 44 (1951).
189. N. M. Löfgren, C. Tegnér, Acta Chern. Scand., **6**, 1020 (1952).
190. C. R. Headlee, L. D. Edwards, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **44**, 743 (1955).
191. А. Л. Ремизов, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **26**, 1471 (1956).
192. З. И. Веденеева, Фарм. и токс., **19**, 3 (1956).
193. I. M. Bayo, P. Garcia de Jalón, B. L. Velazquez, Trabajos inst. nac. cienc. med., **6**, 147 (1945); C. A., **42**, 3853 (1948).
194. R. Giudicelli, P. Chabrier, H. Najer, C. r. **240**, 2358 (1955).
195. P. Chabrier, H. Najer, R. Giudicelli, Bull. Soc. Chim. France, **1955**, 1353.
196. R. Vieillefosse, U.-P. Vayson-de-Pradenne, G.-F. Costerousse, Ann. pharmac. franc., **15**, 303 (1957).
197. R. Vieillefosse, U.-P. Vayson-de-Pradene, G.-F. Costerouse, Там же, **16**, 408 (1958).
198. П. Е. Мотовилов, Ежегодник ИЭМ АМН СССР, **1956**, т. 2, 277.
199. Н. И. Кудряшова, А. Л. Ремизов, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **29**, 1240 (1959).
200. Т. Г. Солдатова, Фарм. и токс., **23**, 90 (1960).
201. A. Borovansky, A. Sekera, C. Vrba, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **49**, 57 (1960).
202. A. Borovansky, A. Sekera, C. Vrba, Там же, **48**, 402 (1959).
203. A. Borovansky, A. Sekera, C. Vrba, Experientia, **15**, 270 (1959).
204. N. M. Löfgren, B. Takman, Acta Chem. Scand., **6**, 1006 (1952).
205. K. Lempert, D. Beke, F. Herrg, Magyar kem. folyoirat, **62**, 352 (1956); РЖХим., **1958**, 60926.
206. K. Lempert, D. Beke, A. Borovansky, Arch. Pharm., **290/62**, 637 (1957).
207. V. Hach, Chem. Listy, **47**, 1486 (1953).
208. J. Sen-Gupta, M. K. Shah, K. N. Gaind, J. Indian Chem. Soc., **31**, 845 (1954); C. A., **50**, 997 (1956).
209. R. Dahlbom, C. Tegnér, N.-E. Willman, Acta Chem. Scand., **13**, 1145 (1959).
210. Н. Т. Прянишникова, Фарм. и токс., **20**, 27 (1957).
211. L. S. Fosdick, J. A. Carbone, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1296 (1954).
212. Б. И. Легостев, Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, Фарм. и токс., **24**, 40 (1961).
213. D. Beke, K. Lempert, L. Gyermek, Acta chim. Acad. sci. hung., **5**, 143, 151 (1954).
214. A. Lespagnol, P. Nicodeme, M. Aurouseau, Bull. soc. pharm. Lille, **1955**, 81; C. A., **50**, 3261 (1956).
215. T. Takada, Яп. пат. 6879 (1955); РЖХим., **1957**, 49279.
216. T. Kurihara, H. Niwa, F. Tanaka, J. Pharm. Soc., Japan, **72**, 1541 (1952); C. A., **47**, 9284 (1953).
217. Aktiebolaget Astra, Англ. пат. 634072 и 634073 (1950); C. A., **44**, 8369 (1950).
218. J. Büchi и другие, Helv. Chim. Acta, **34**, 278 (1951).
219. T. Ekstrand, B. K. F. Sjögren, Швед. пат. 131911 (1951); C. A., **46**, 9595 (1952).
220. A. Lespagnol, E. Guingnet, P. Nicodeme, Pharmac. weekbl., **93**, 189 (1958).
221. Cilag Ltd, Англ. пат. 726080 (1955); C. A., **50**, 4210 (1956).
222. E. Proffst, Chem. Tech., **5**, 393 (1953).
223. K. Takagi, T. Fujisawa, Y. Ideguchi, Яп. пат. 8779 (1956); C. A., **52**, 11918 (1958).
224. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Arzneimittel-Forsch., **8**, 406, 761 (1958).
225. B. Dofek, C. Vrba, Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 1596 (1960).
226. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Arzneimittel-Forsch., **8**, 609 (1958).
227. A. Shlesinger, S. M. Gordon, Am. пат. 2813861 (1957); РЖХим., **1960**, 6177.
228. N. M. Löfgren, I. Fischer, Svensk. Kem. Tid., **58**, 219 (1946).
229. N. M. Löfgren, C. Tegnér, Acta Chem. Scand., **9**, 493 (1955).
230. L. Ther, Arch. Exptl. Path. Pharm., **220**, 300 (1953); C. A., **48**, 2918 (1954).
231. W. F. Bruce, J. Seifert, Am. пат. 2548863 (1951); C. A., **45**, 8034 (1951).
232. R. Dofec, C. Vrba, Experientia, **15**, 120 (1959).
233. W. F. Bruce, J. Seifert, Am. пат. 2449638 (1948); C. A., **43**, 677 (1949).
234. W. F. Bruce, J. Seifert, Am. пат. 2499352 (1950); C. A., **44**, 7875 (1950).
235. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Arzneimittel-Forsch., **9**, 70, 113 (1959).
236. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Там же, **8**, 181, 270 (1958).
237. M. Yokoyama, K. Iwata, Ann. Proc. Gifu Coll. pharm., **1953**, 23; C. A., **50**, 12000 (1956).

238. M. Yokoyama, K. Iwata, S. Toyoshima, J. Pharm. Soc., Japan, **78**, 428 (1958); РЖХим., **1959**, 71443.
239. S. Matsumoto, Acta Scholae med. Gifu, **6**, 298, 336 (1958); РЖХим., **1960**, 4087 Бх.
240. E. V. Svedres, G. L. Jenkins, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **41**, 68 (1952).
241. W. Zerweck, O. Trösken, Герм. пат. 963427 (1957); РЖХим., **1958**, 78756.
242. V. N. Bhargava, M. G. R. Nair, J. Indian Chem. Soc., **34**, 42 (1957); РЖХим., **1957**, 74445.
243. J. R. Boissier, C. Dumont, C. Maler, R. Maugé, Therapie, **12**, 1223 (1957).
244. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Arzneimittel-Forsch., **8**, 544, 708 (1958).
245. H. Weidman, P. V. Petersen, J. Pharm. Exptl. Therap., **115**, 246 (1955).
246. J. R. Boissier, C. Malen, C. Dumont, C. r. **242**, 1086 (1956).
247. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Arzneimittel-Forsch., **9**, 683 (1959).
248. E. Hofstetter, Nature, **170**, 980 (1952).
249. E. Hofstetter, A. T. W. Smith, Helv. Chim. Acta, **36**, 1698 (1953).
250. A. E. W. Smith, Там же, **42**, 1764 (1959).
251. H. Oelschläger, Arch. Pharm., **290/62**, 587 (1957).
252. Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **30**, 4035 (1960).
253. П. Е. Мотовилов, Фарм. и токс., **24**, 109 (1961).
254. B. T. Ekenstam, B. R. Egner, G. Petterson, Acta Chem. Scand., **11**, 1183 (1957).
255. H. Rinderknecht, Helv. Chim. Acta, **42**, 1325 (1959).
256. A. P. Truant, S. Wiedling, Acta chirurg. scand., **116**, 351 (1959).
257. H. Stadlinger, Pharm. Zentralhalle, **90**, 321 (1951).
258. E. Proffit, Arzneimittel-Forsch., **8**, 268 (1958).
259. E. Proffit, Chem. Tech., **10**, 302 (1958).
260. E. Proffit, F. Runge, A. Jumar, J. Prakt. Chem., (4), **1**, 57 (1954).
261. R. Giudicelli, P. Chabrier, H. Najer C. r. **241**, 1523, 1884 (1955).
262. P. Chabrier, H. Najer, R. Giudicelli, E. Joannic-Voisinet, Bull. Soc. Chim. France, **1958**, 1488.
263. E. Hunnig, W. Karaus, Pharm. Zentralhalle, **97**, 310 (1958).
264. M. Celadnic, K. Palat, C. Vrba, Acta Fac. pharmac. brunen et bratisl., **1**, 51 (1958); РЖХим., **1960**, 10125 Бх.
265. H. Najer, P. Chabrier, R. Giudicelli, Bull. Soc. Chim. France, **1958**, 613.
266. E. Proffit, Chem. Tech., **5**, 239 (1953).
267. L. Beani, Arch. ital. sci. farmacol., (3), **5**, 301 (1955).
268. E. Proffit, Chem. Tech., **4**, 241 (1952).
269. L. Beani, G. Fowst, Arch. ital. sci. farmacol., (3), **5**, 287 (1955).
270. E. Hunnig, Arzneimittel-Forsch., **5**, 559 (1955).
271. R. B. Agrora, V. N. Sharma, J. Pharm. Exptl. Therap., **115**, 413 (1955).
272. E. Proffit, Angew. Chem., **72**, 84 (1960).
273. G. Hayas, Farmacia, **6**, 557 (1957); РЖХим., **1959**, 16474.
274. Е. А. Спальва, Фарм. и токс., **23**, 336 (1960).
275. А. Н. Кост, А. Н. Кудрин, П. Б. Терентьев, В. В. Ершов, Вестник МГУ, **1960**, II, 66.
276. M. Bockmühl, G. Ehrlhart, Ann., **561**, 52 (1948).
277. E. G. Everett, Anesthesiology, **9**, 115 (1948).
278. W. Wilson, J. Chem. Soc., **1952**, 6.
279. W. Wilson, Kyi Zu-Yoong, Там же, **1952**, 1321.
280. T. Ekstrand, Acta Chem. Scand., **3**, 302 (1949).
281. J. W. Cusic, Am. пат. 2551316 (1951); C. A., **46**, 536 (1952).
282. F. Häfliger, W. Schindler, Am. пат. 2666051 (1954); C. A., **49**, 9041 (1955).
283. I. R. MacGregor, R. F. Nebletz, C. H. Cook, J. Org. Chem., **19**, 626 (1954).
284. E. Proffit, Chemiker-Ztg., **82**, 295 (1958).
285. F. Conrad, Über die lokalästhetischen Eigenschaften des Ephedrins, Halle, **1931**.
286. Б. М. Купчик, Фарм. и токс., **23**, 51 (1960).
287. E. Epstein, J. Am. Chem. Soc., **81**, 6207 (1959).
288. P. A. Barrett, S. Wilkinson, Англ. пат. 683978 (1952); C. A., **48**, 2780 (1954).
289. D. W. Adamson, J. Chem. Soc., **1949**, 144.
290. D. W. Adamson, S. Wilkinson, Англ. пат. 708805 (1954); C. A., **49**, 9039 (1955).
291. J. J. Denton, Am. пат. 2716211 (1955); C. A., **50**, 5770 (1956).
292. M. C. Fernald, Am. пат. 2629738 (1953); C. A., **48**, 2778 (1954).
293. P. Charpentier, Am. пат. 2595215 (1952); C. A., **47**, 1194 (1953).
294. A. Lespagnol, M. Vincent, J. Batteur, Echo med. Nord., **24**, 170 (1953); Excerpta Med., Sekt. II, **7**, 1006 (1954).
295. S. Goldschmidt, P. Modderman, G. A. Overbeek, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **69**, 1109 (1950).
296. S. Goldschmidt, W. L. C. Veeg, Там же, **67**, 489 (1948).
297. R. V. Heinzelmann, Am. пат. 2525674 (1950); C. A., **45**, 1166 (1951).
298. Wellcome Foundation Ltd., D. W. Adamson, Англ. пат. 624117 (1949); C. A., **44**, 3036 (1950).
299. K. Kindler, W. Hansen, J. Koebke, Ann., **617**, 25 (1958).
300. R. Hiltmann, Герм. пат. 951274 (1956); РЖХим., **1959**, 16553.

301. R. V. Heinzemann, B. D. Aspergren, J. Am. Chem. Soc., **75**, 925 (1953).
 302. R. V. Heinzemann, Ам. пат. 2674624 (1954); C. A., **49**, 5524 (1955).
 303. D. W. Adamson, W. M. Duffin, A. F. Green, Nature, **167**, 153 (1951).
 304. N. B. Eddy, D. Leimbach, J. Pharm. Exptl. Therap., **107**, 385 (1953).
 305. P. Flintan, C. A. Keele, Brit. J. Pharmacol., **9**, 106 (1954).
 306. D. W. Adamson, A. F. Green, Nature, **165**, 122 (1950).
 307. A. F. Green, Brit. J. Pharmacol., **8**, 2 (1953).
 308. W. B. Bass, L. A. Schroeder, M. J. Vanderbrook, Current Researches Anesthesia and Analgesia, **33**, 234 (1954).
 309. S. Niinobe, J. Pharm. Soc. Japan, **63**, 204 (1943); C. A., **44**, 7490 (1950).
 310. A. Ogata, S. Niinobe, J. Pharm. Soc. Japan, **62**, 152 (1942); C. A., **45**, 1728 (1951).
 311. P. E. Verkade, N. V. Polak, Англ. пат. 594816 (1947); C. A., **42**, 2280 (1948).
 312. P. H. Witjens, C. P. VanDijk, P. E. Verkade, Arch. internat. pharmacodyn., **74**, 378 (1947).
 313. P. E. Verkade, C. P. VanDijk, P. H. Witjens, Rec. trav. chim. Pays-Bas, **68**, 639 (1949).
 314. P. Hey, G. L. Willey, Brit. J. Pharmacol., **9**, 471 (1954).
 315. Z. Horakova, W. Hach, Ceskosl. farmac., **8**, 126 (1959).
 316. I. F. Reinhard, E. T. Kimure, J. Pharm. Exptl. Therap., **103**, 288 (1951).
 317. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, Ам. пат. 2642432 (1953); C. A., **48**, 4598 (1954).
 318. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, Ам. пат. 2642436 (1953); C. A., **48**, 5220 (1954).
 319. M. B. Moore, M. R. Vernstein, Ам. пат. 2810719 (1957); РЖХим., **1960**, 31970.
 320. H. B. Wright, M. B. Moore, J. Am. Chem. Soc., **76**, 4396 (1954).
 321. R. O. Clinton, S. C. Laskowski, U. J. Salvador, P. M. Carroll, Там же, **79**, 2230 (1957).
 322. A. F. Harms, W. T. Nauta, J. Med. and Pharmac. Chem., **2**, 57 (1960).
 323. A. M. Mattocks, Ам. пат. 2567778 (1951); C. A., **46**, 3079 (1952).
 324. Spofa spojene farmaceuticke zavody, народни подник, Англ. пат. 662591 (1951); C. A., **46**, 11236 (1952).
 325. J. L. Schmidt, L. E. Blockus, R. K. Richards, Current Researches Anesthesia and Analgesia, **32**, 418 (1953).
 326. H. Oelschläger, Arzneimittel-Forsch., **9**, 313 (1959).
 327. NOPCO Chemical Co., Англ. пат. 702067 (1954); C. A., **49**, 4023 (1955).
 328. Abbott Laboratories, Англ. пат. 710511 (1954); C. A., **50**, 2686 (1956).
 329. M. Matter, A. Rossi, M. Spricker, Швейц. пат. 327914 (1958); РЖХим., **1960**, 78443.
 330. Recherches et Techniques Appliquees, Франц. пат. 1173136 (1959); РЖХим., **1960**, 70648.
 331. L. G. Felton, Ам. пат. 2766238 (1956); РЖХим., **1959**, 16555.
 332. F. C. Corr, Англ. пат. 651445 (1951); C. A., **47**, 5442 (1953).
 333. H. B. Wright, M. B. Moore, J. Am. Chem. Soc., **73**, 2281 (1951).
 334. R. M. Herbst, P. Johnson, J. Org. Chem., **17**, 693 (1952).
 335. V. Hach, Z. Horakova, J. Reichelt, D. Havlova, Chem. Listy, **51**, 547 (1957).
 336. L. Buchel, J. Levy, E. Michel-Ber, Therapie, **14**, 237 (1959).
 337. J. W. Wilson, N. D. Dawson, W. Brooks, G. E. Uillyot, J. Am. Chem. Soc., **71**, 937 (1949).
 338. E. J. Fellows, E. Macko, J. Pharm. Exptl. Therap., **103**, 306 (1951).
 339. H.-J. Engelbrecht, D. Lenke, H. Müller, Пат. ГДР 17319 (1959); РЖХим., **1960**, 49003.
 340. R. Dahlbom, Acta Chem. Scand., **7**, 374 (1953).
 341. W. H. Houff, R. D. Schuetz, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2072 (1953).
 342. H. B. Wright, M. B. Moore, M. Vernsten, M. Freifelder, R. K. Richards, J. Am. Chem. Soc., **76**, 3656 (1954).
 343. D. Beke, C. Szantay, Magyar kém. folyóirat, **62**, 247 (1956); РЖХим., **1957**, 77115.
 344. G. Bellucci, Minerva anesthesiol., **21**, 125 (1955); C. A., **49**, 12703 (1955).
 345. Y. Kase и другие, Pharm. Bull., **3**, 394 (1955).
 346. G. Chen, C. R. Ensor, D. Russell, B. Bohner, J. Pharm. Exptl. Therap., **127**, 241 (1959).
 347. J. H. Bil, Ам. пат. 2834785 (1958); РЖХим., **1959**, 68841.
 348. H. B. Nisbet, J. Chem. Soc., **1938**, 1237.
 349. E. A. Сопроу, P. P. Parker, Ам. пат. 2663707 (1953); C. A., **49**, 4731 (1955).
 350. S. Irvin и другие, Arch. internat. pharmacodyn., **118**, 375 (1959).
 351. W. H. Haworth, L. F. Wiggins, Англ. пат. 631755 (1949); C. A., **44**, 4046 (1950).
 352. J. D. P. Graham, J. Pharm. Exptl. Therap., **91**, 103 (1947).
 353. F. P. Lduena, J. O. Hoppe, J. Am. Pharm. Assoc., Sci., Ed., **40**, 132, (1951).
 354. A. Surrey, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3105 (1949).
 355. J. W. Cucic, Ам. пат. 2512520 (1950); C. A., **44**, 8963 (1950).

356. Société des usines chimiques Rhône-Poulenc, Англ. пат. 724217 (1955); C. A., **50**, 7153 (1956).
357. Société des usines chimiques Rhône-Poulenc, Англ. пат. 716205—716207 (1954); C. A., **50**, 1929 (1956).
358. Z. Horakowa, Z. Votava, Physiol. bohemosl., **8**, 260 (1959); РЖХим., **1960**, 7075 Бх.
359. M. Protiva, V. Hach, Чехосл. пат. 86660 (1957); РЖХим., **1960**, 66533.
360. M. Yasuye, J. Pharm. Soc., Japan, **62**, 520 (1942); C. A., **45**, 2895 (1951).
361. E. L. Englehardt, Ам. пат. 2886572 (1959); РЖХим., **1960**, 53946.
362. K. Среднер, G. Repwanz, H. Engelhard, Герм. пат. 1049863 (1959); РЖХим., **1960**, 62562.
363. J. Büchi, R. Lieberherr, L. Ragaz, Helv. Chim. Acta, **34**, 1380 (1951).
364. T. B. B. Crawford, H. B. Nisbet, D. Ritchie, J. Pharm. Pharmacol., **4**, 291 (1952).
365. T. L. Anderson, J. W. Wilson, G. E. Ulliot, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **41**, 634 (1952).
366. J. C. Krant, Go Lu, W. E. O'Mally, J. Pharm. Exptl. Therap., **111**, 224 (1954).
367. H. Fujimura и другие, J. Pharm. Soc., Japan, **74**, 954 (1954); C. A., **49**, 10906 (1955).
368. J. Sen-Gupta, H. Kaig, Vacudev, J. Indian Chem. Soc., **34**, 528 (1957); РЖХим., **1958**, 28717.
369. P. G. Marshall, D. K. Vallance, J. Pharm. Pharmacol., **7**, 406 (1955).
370. N. Shigematsu, H. Kobayashi, Japan, J. Pharmacy and Chem., **30**, 704 (1958); РЖХим., **1960**, 9203.
371. J. E. Thuillier, F. Litvan, W. Stool, Швейц. пат. 335402 (1959); РЖХим., **1960**, 23517.
372. M. J. Sintol, G. L. Webster и другие, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3990 (1949).
373. E. Lorz, R. Baltzly, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1904 (1948).
374. G. L. Webster, J. S. Rodia, Там же, **75**, 1761 (1953).
375. T. Kurihara, H. Niwa, K. Ro, K. Chiba, J. Pharm. Soc., Japan, **73**, 725 (1953); C. A., **48**, 9342 (1954).
376. E. Lorz, R. Baltzly, J. Am. Chem. Soc., **73**, 93 (1951).
377. E. Lorz, R. Baltzly, Ам. пат. 2491473 (1949); C. A., **44**, 3028 (1950).
378. Burroughs Wellcome USA, Англ. пат. 679119 (1952); C. A., **47**, 12424 (1953).
379. G. Tsatsas, R. Delaby, A. Quevauviller, R. Damiens, O. Blanpin, Ann. pharmac. franc., **14**, 607 (1956).
380. O. Gisvold, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **42**, 372 (1954).
381. B. Rossi, A. Elgorni, Ateneo parmense., **26**, 75 (1955); C. A., **50**, 1214 (1956).
382. P. P. Koelzer, K. H. Wehr, Arzneimittel-Forsch., **8**, 664 (1958).
383. W. Chiti, R. Selleri, Farmaco Ed. scient., **13**, 261, 579 (1958).
384. M. Häring, Helv. Chim. Acta, **42**, 1916 (1959).
385. W. Chiti, Farmaco Ed. scient., **15**, 29 (1960).
386. Ely Lilly & Co. Англ. пат. 613705 (1948); C. A., **43**, 4692 (1949).
387. F. Schiller, Anesthesiology, **14**, 321 (1953).
388. W. Chiti, R. Selleri, Farmaco Ed. scient., **12**, 551 (1957).
389. W. Chiti, Там же, **15**, 114 (1960).
390. C. Schöller, Angew. Chem., **62**, 7 (1950).
391. K. Soehring и другие, Arch. Exptl. Path. Pharm., **212**, 129 (1950).
392. H. F. Zipf, E. Kreppel, Там же, **226**, 340 (1955).
393. R. Kuhn, K. Dugy, Ann., **571**, 44 (1951).
394. R. Kuhn, K. Dugy, Ам. пат. 2673860 (1954); C. A., **49**, 6312 (1955).
395. CIBA Ltd., Англ. пат. 728642—728644 (1955); C. A., **50**, 5754 (1956).
396. M. Mitter, Ам. пат. 2714607—2714610 (1955); C. A., **50**, 7137 (1956).
397. M. Protiva, V. Simak, V. Hach, O. Exner, Chem. Listy, **49**, 222 (1955).
398. W. Reid, P. H. Seay, Ам. пат. 2855419 (1958); РЖХим., **1960**, 10473.

Московский ин-т тонкой химической
технологии
им. М. В. Ломоносова