

УДК 615.781

## УСПЕХИ В ХИМИИ АНЕСТЕТИКОВ (1961—1971 гг.)

*Е. М. Черкасова, Н. Т. Прянишникова, С. В. Богатков,  
Г. С. Еркомайшвили*

Обзор обобщает важнейшие работы по химии анестетиков за последнее десятилетие.

В нем рассматриваются анестетики, относящиеся к различным классам органических соединений (эфиры аминоспиртов, аминоамиды, амиды аминокислот, аминокетоны и др.) главным образом в аспекте связи между строением и физиологической активностью. Большое внимание уделено рассмотрению имеющегося в литературе материала по механизму действия анестетиков.

Библиография — 4111 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

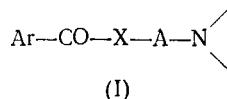
I. Введение	1892
II. Анестетическая активность соединений, содержащих в своем составе аминную и карбонильную группы	1894
III. Анестетическая активность соединений, содержащих в своем составе одну функциональную группу	1903
IV. Некоторые представления о механизме действия анестетиков	1908

### I. ВВЕДЕНИЕ

За десять лет, прошедших со времени опубликования нашего предыдущего обзора<sup>1</sup>, общее число работ, посвященных анестетикам\*, продолжало расти. Сейчас ежегодно появляется более 200 публикаций на эту тему, причем более половины их касается вопросов механизма действия, синтез же новых препаратов все чаще публикуется в кратких патентных сообщениях. Результаты электрофизиологических, физико-химических, биохимических и других исследований, рассматриваемые ниже, позволили сформулировать достаточно четкие представления о механизме действия анестетиков аминоэфирной и амидной структуры на клеточном и субклеточном уровне. Однако далеко не все вопросы можно считать разрешенными. В первую очередь это относится к механизму действия анестетиков на молекулярном уровне и к установлению относительной роли факторов, определяющих количественные различия в силе анестетиков. Последний вопрос тесно связан с проблемой специфичности действия. Огромный экспериментальный материал показывает, с одной стороны, высокую специфичность — небольшие изменения структуры приводят к резкому снижению активности вплоть до полного ее исчезновения<sup>1-9</sup>, в то же время известно, что иногда кардинальные изменения структуры — переход, например, от аминоэфиров к аминокетонам или к аминам, полностью меняющий все химические характеристики, не лишает препарат способности к прерыванию нервного импульса. Правда, отсутствие экспери-

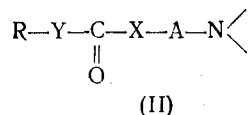
\* В советской литературе в настоящее время принята терминология, несколько отличающаяся от зарубежной: вместо терминов «local anesthetic» и используемого ранее русского «местный анестетик» сейчас применяется термин «анестетик», а термину «general anesthetic» отвечает термин «наркотик». Мы используем в обзоре эту терминологию.

ментальных данных не позволяет исключить предположение, что в этих случаях механизм действия на клеточном или молекулярном уровне иной, и тогда эти вещества нельзя называть анестетиками, хотя конечный физиологический результат оказывается тем же самым. Пока мы вынуждены рассматривать эти вещества совместно с «типовыми» анестетиками эфирной и амидной структуры, в соответствии с терминологией, принятой описавшими их авторами. При этом, однако, возникают значительные трудности с классификацией опубликованных данных. Поэтому последующее изложение материала будет основываться на представлениях, которые можно рассматривать как развитие старого понятия «анестезиофорной группировки» (I), хотя ограниченность его мы уже отмечали<sup>1</sup>.



Статистические данные показывают, что несмотря на разнообразие изученных структур, некоторые элементы все же находятся в активных соединениях наиболее часто. К этим фрагментам относятся аминогруппа (~98%) и карбонильная группа (~80%). В большинстве случаев соединения содержат обе эти группы, причем именно к указанному типу принадлежат все наиболее активные и нашедшие применение препараты. Это дает основание предполагать, что такая комбинация функциональных групп является существенно важной для формирования такого пространственного строения и распределения электронной плотности в молекуле, которые обуславливают анестетическую активность. Окружение этих групп, особенно карбонильной, может быть весьма разнообразным, и проблема «структура — действие» в основном заключается в анализе характера и механизма влияния заместителей в разных частях молекулы на фармакологические свойства. На этот счет существует ряд мнений. Так, по Леффрену<sup>10</sup>, сила анестетиков связана с электронной плотностью на кислороде карбонильной группы, выступающем в качестве донора электронов. В ряде случаев этот фактор, несомненно, является существенным — им, в частности, можно объяснить усиление анестетического действия при введении электронодонорных группировок (NHR, OR) в параллельное расположение диэтиламиноэтилбензоата и противоположный эффект акцепторных групп, таких как NO<sub>2</sub>. Аналогичные наблюдения сделаны для амидов аминокислот<sup>11, 12</sup> и ряда других типов анестезирующих веществ<sup>13</sup>, причем иногда даже удавалось обнаружить количественную корреляцию между анестетической активностью и электронной плотностью на C=O-связи<sup>14</sup>. Само увеличение активности соединений при замене эфирной группы на амидную можно связать с повышением электронной плотности на карбонильном кислороде<sup>11</sup>.

В то же время многие факты показывают недостаточность этой гипотезы. Так, если представить рассматриваемые соединения общей формулой II:



где X и Y могут быть NH, NR, O, S, C $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ , а A — алькиной цепью или ароматическим остатком, то оказывается, что не только при замене O на NH, но в ряде случаев и при замене их на CH<sub>2</sub>-группу, анестетическая

активность сохраняется. Эти группировки изоэлектронны и в большинстве случаев изостерны, откуда можно сделать вывод о значительной роли геометрических (пространственных) эффектов. В пользу этого предположения говорят также многочисленные данные о высокой активности соединений, содержащих орто-дизамещенное бензольное кольцо — аминоэфиры<sup>15-17</sup>, анилидов<sup>8, 9, 18, 19</sup> и ряда других.

Таким образом, хотя в настоящее время механизм анестезии уже можно считать в основных чертах установленным, нет еще возможности однозначно установить общую связь между структурой соединений и их анестетической активностью — в разных случаях на первый план выступают различные факторы. По-видимому, существенными являются не только

ТАБЛИЦА 1



X	Y	Тип соединений	X	Y	Тип соединений
O		Эфиры аминоспиртов		NH	Амиды аминокислот
NH		Аминоамиды		NH O	Карбаматы
	O	Эфиры аминокислот			Аминокетоны

(а может быть и не столько) «сорт» атомов и их взаимное расположение, но и физические параметры, присущие молекуле в целом: соотношение гидрофильности и липофильности, общие очертания электронного облака и другие черты, связанные со строением молекулы сложным образом. Сознавая это, мы все же при классификации вынуждены воспользоваться структурным принципом как пока единственным возможным. За основу при этом берется формула (II), классификация имеет вид, показанный в табл. 1.

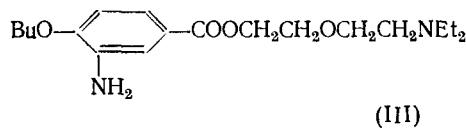
## II. АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ АМИННУЮ И КАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППЫ

### 1. Эфиры аминоспиртов ( $X=O$ , $Y=\text{C}\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ )

Наибольшее внимание по-прежнему уделяется варьированию кислотной части молекулы в эфирах диэтиламиноэтанола  $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{N}$   $\text{Et}_2$  и родственных аминоспиртов. Не прекращаются исследования в классическом ряду замещенных бензойных кислот — аминобензойных<sup>20-23</sup>, алкилбензойных<sup>15, 24</sup>, аллоксибензойных<sup>16, 25-31</sup> и других<sup>32, 33</sup>. Найдено, что рост активности по ряду орто<мета<пара-аллоксибензойных кислот<sup>26</sup> и при увеличении R от  $\text{C}_1$  до  $\text{C}_4$ , а также падение ее при разветвлении R параллельны изменению поверхностно-активных свойств этих соединений, а в ряде случаев (для изомеров положения) наблюдается параллелизм и с коэффициентами распределения.

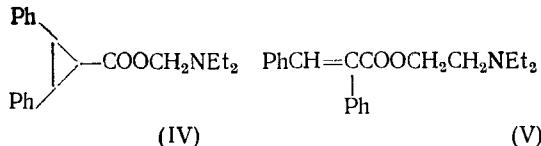
Перспективные препараты найдены среди *p*-аллоксиэтоксибензоатов<sup>25</sup> и 2,6-диметилбензоатов<sup>15</sup>. Последние обладают повышенной продолжительностью действия, возможно, благодаря стерическим препятствиям гидролизу, создаваемым орто-метильными группами, что характерно и

для других орто-заместителей<sup>17</sup>. Среди производных алcoxибензойных кислот удалось найти вещество, сочетающее высокую анестетическую и сосудосуживающую активность (III)<sup>21</sup>

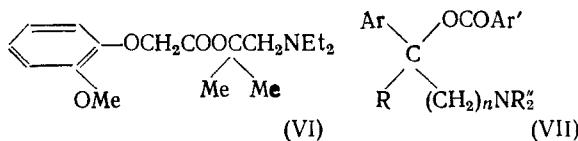


Аминоэфиры галоидбензойных кислот, напротив, несмотря на высокую активность, оказались, как правило, непригодными для применения из-за значительной токсичности и наличия побочных эффектов<sup>29, 32</sup>.

Отмечена анестетическая активность у эфиров некоторых других ароматических<sup>34-36</sup> и гетероциклических кислот<sup>37-42</sup>, а также у коричной кислоты и ее аналогов<sup>43, 44</sup>. К этому же типу можно отнести производные 2,3-дифенилциклогексанкарбоновой-1 кислоты<sup>45</sup>. Интересно отметить, что в этом ряду найдено двухкратное преобладание по активности<sup>45</sup> (—)-изомера (IV) над (+)-изомером. Шах и Кечам<sup>43</sup> на примере (V) обнаружили, что *транс*-форма обладала большей анестетической активностью, чем *цис*-изомер.

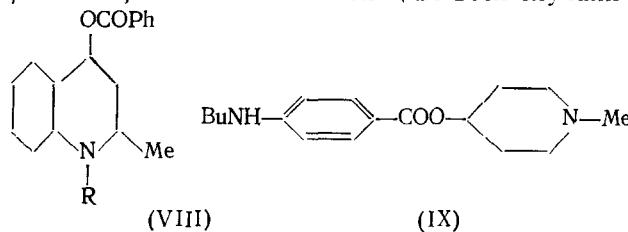


Наконец, высокая активность обнаружена у многих аминоэфиров диарилуксусной и аналогичных кислот<sup>16, 46-51</sup>, а также у феноксиацетатов<sup>52-54</sup>. Так, соединение (VI), при токсичности в 7 раз меньшей, вызывает в два раза более продолжительную анестезию, чем ксилокайн<sup>54</sup>. Это подтверждает сделанный ранее вывод<sup>1</sup>, что наличие цепи сопряжения не всегда необходимо для анестетического действия, и заместитель R в II не обязательно должен быть ароматической или винилогичной ей группировкой:



Относительно меньшее внимание в последние годы уделялось варьированию алкильной и аминной частей молекул аминоэфиров. Наиболее подробному исследованию в этом отношении подверглись эфиры жирно-ароматических аминоспиртов<sup>44, 52, 53, 55-63</sup>, в том числе производные типа (VII)<sup>52, 55-60</sup>. В этом ряду, как и во многих других, найдено, что существенную роль в активности играют форма молекулы и размеры входящих в нее звеньев<sup>52</sup>. Так, наиболее эффективными оказались соединения с триметиленной цепочкой, в то время, как производные аминоэтанолов и аминобутанолов малоактивны<sup>52, 56, 57</sup>. Способствует высокой активности накопление алкильных заместителей вокруг сложноэфирной группы, что может быть связано с их электронодонорным влиянием, приводящим к увеличению электронной плотности на C=O-группе, и с пространственными эффектами, например вследствие возникающих затруднений гидролиза. И напротив, введение различных заместителей в Ar или Ar' не приводит к положительным результатам<sup>52, 55, 59</sup>. Резко уменьшается активность при замене Ar или Ar' насыщенными остатками<sup>52, 58; 60, 61</sup>.

Роль геометрической структуры можно проследить при анализе данных по активности стереоизомерных эфиров  $\gamma$ -пиперидолов и  $\gamma$ -декагидрохинололов<sup>64-68</sup>. Оказалось, что среди бензоатов типа (VIII) эфиры с *цикло*-диаксиальным расположением Me- и PhCOO-групп и *транс*-сочлением колец значительно менее токсичны и более активны при терминальной и проводниковой анестезии, чем их эпимеры. При инфильтрационной анестезии закономерности несколько иные — здесь наибольшую активность проявляют *транс*-изомеры с экваториальной PhCOO-группой<sup>65, 68</sup>. Переход от *транс*- к *цикло*-сочлению колец во всех случаях уменьшает и



активность и токсичность. Аналогичные выводы сделаны Нобуо<sup>69</sup> при изучении декагидроизохинолиновых производных. Среди пиперидиновых производных лучшие свойства проявляют аксиальные изомеры<sup>68, 70</sup>. Все эти данные подтверждают высказанное ранее предположение<sup>52</sup> о важном значении геометрической структуры молекулы в силу необходимости подобия (изоморфизма) анестетика и некоторой рецепторной поверхности для активности препарата.

В заключение можно отметить еще несколько аминоэфиров, показавших высокую анестетическую активность — «паридокайн» (IX) <sup>23</sup>, обладающий более продолжительным и интенсивным действием, чем новокаин; дифенилацетат 2-(N-пиперидил) изопропилового спирта, который в 40 раз эффективнее ксилоцина при поверхностной анестезии и в 3 раза — при инфильтрационной <sup>71</sup>; 2-диэтиламиноэтоксиэтилбензоат («каллокайн»), в 2 раза превосходящий ксилоциан при поверхностном и в 4 раза — при инфильтрационном применении <sup>72</sup>, а также некоторые другие препараты, содержащие эфирный кислород в алкильной цепи <sup>73, 74</sup>.

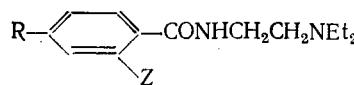
Другие направления варьирования алкильной и аминной частей молекул аминоэфиров — удвоение функциональных групп, введение атомов серы или гидроксиламинной группировки, использование разнообразных гетероциклических структур — не привели к заметным успехам<sup>16, 27, 75-80</sup>.

## 2. Аминоамиды ( $Y=C\backslash$ , $X=NH$ )

Среди аминоамидов (т. е. диаминов, ацилированных по одной аминогруппе), наиболее подробно изучены амиды гетероциклических кислот<sup>3, 39, 81, 82</sup>, к которым относится известный анестетик совкаин (цинхокаин, дигукаин, перкаин). Активность этих соединений, как правило, увеличивается при введении объемистых алкильных и аллоксильных групп<sup>81</sup>. Интересно, что амиды 3-аллоксицинхониновой кислоты, в отличие от 2-аллоксипроизводных, не обладают анестезирующей активностью<sup>39</sup>.

Алкильные и алcoxильные группы способствуют проявлению фармакологической активности не только в ряду аналогов совкаина, но и среди амидов замещенных бензойных кислот, ранее часто рассматривавшихся как мало перспективные<sup>1</sup>. Так, эффективными оказались ортоалкокси-, особенно орто-бутокси-<sup>83, 84</sup>, орто-бензилокси-<sup>85</sup> и орто-аллилоксибензамиды<sup>86</sup>, например (X), анестетическая активность которых близка к активности ксилокaina, а также 2,4,6-триметил-<sup>87, 88</sup> и 2-метил-6-карбалкоксибензамиды (XII)<sup>89</sup>. В 200 раз активность новокаина превосходит диа-

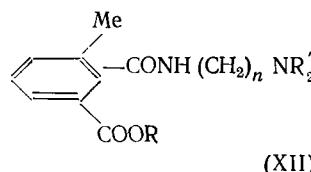
мид (XI) <sup>90</sup>:



(X, Z=OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)

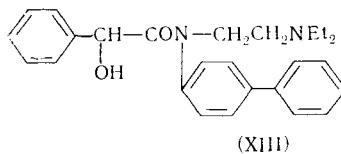
(XI, Z=NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

Соединения, содержащие заместители в пара-положении, обычно менее активны, но некоторые из них, например *p*-Cl—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> все же находят применение благодаря малой токсичности <sup>91</sup>.

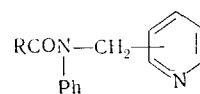


(XII)

Ряд работ касается аминоамидов с арилированной амидной группой <sup>92, 93</sup>; сильным анестетиком, по утверждению авторов, является соединение (XIII):

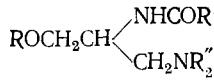


(XIII)

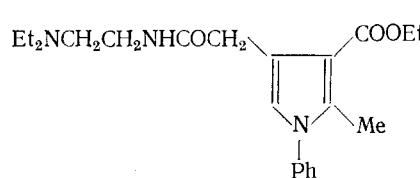


(XIV)

Среди других активных аминоамидов можно отметить 4-алкоксифталимины <sup>94</sup>, 3,3-дифенилакриламины <sup>95</sup>, амины типа (XIV) <sup>96</sup> и (XV) <sup>97</sup>:



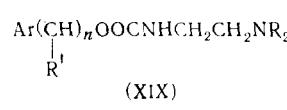
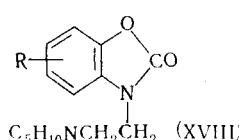
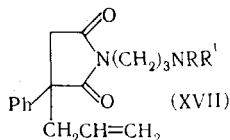
(XV)



(XVI)

Интересно соединение (XIV), сочетающее в себе структуру аминоамида и эфира аминокислоты, и, согласно <sup>98</sup>, вызывающее быструю, устойчивую и длительную анестезию. Из имидов двухосновных кислот, привлекших внимание в последнее время активными анестетиками оказались (XVII) <sup>99</sup>, (XVIII) <sup>100</sup>, а также ряд других <sup>101, 102</sup>.

Можно упомянуть также об аминоамидах карбаминовых кислот, типа (II) (X=NH, Y=O), у многих из которых инфильтрационная активность равна активности ксилокайна. Как и в других классах соединений, в серии веществ типа (XIX) максимальная активность достигается при Ar=2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> и 2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, в то время как *p*-MeO-, *p*-NH<sub>2</sub>- и *p*-Cl-заместители уменьшают ее <sup>103</sup>.

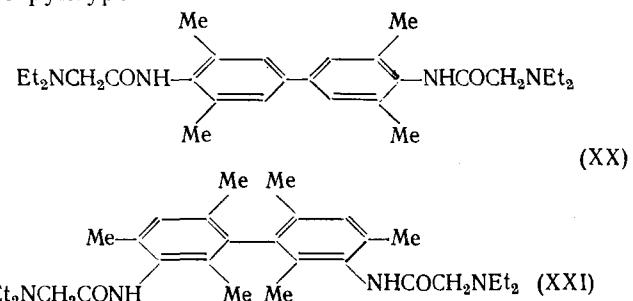


### 3. Амиды аминокислот ( $X = \text{C} \backslash$ , $Y = \text{NH}$ )

Амиды аминокислот — класс соединений, к которому за последнее десятилетие было приковано наибольшее внимание. Это связано с обилием весьма активных препаратов, относящихся к этому классу. Достаточно упомянуть ксилокайн, тримекайн (мезокайн), прилокайн (цитанест) и другие. Отталкиваясь от структуры ксилокайна, были подробно исследованы самые различные его аналоги<sup>8, 9, 104</sup>. Особенno много работ посвящено варьированию амидной части молекулы, прежде всего путем введения различных заместителей в анилидиную группу. Как уже отмечалось ранее, одним из важнейших факторов здесь является общая липофильность молекулы, увеличение которой за счет введения дополнительных *Me*-групп (например, в тримекаине<sup>8, 9, 18</sup> или за счет замены *Me* на большие радикалы<sup>19</sup> приводит к повышению активности; в последнем случае, возможно, существенную роль играет также пространственная затрудненность амидной группы.

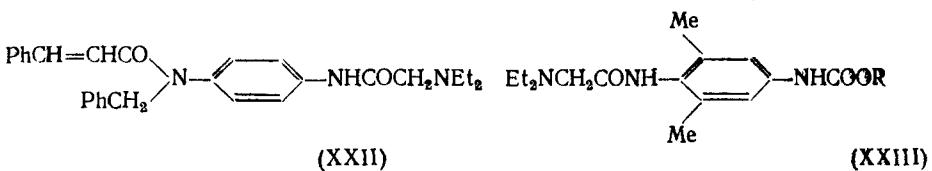
Исследовано большое число соединений, содержащих более полярные, чем алкилы, группы в бензольном кольце. Наиболее интересными оказались аллокси- и арилокси-производные<sup>88, 104-108</sup>, причем если PhO-группа проявляет себя наилучшим образом в мета-положении, то  $\text{PhCH}_2\text{O}$ - и  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -группы — в пара-положении<sup>8, 9</sup>. Введение более гидрофильных группировок — OH, OC<sub>2</sub>Me, SH, а также галоидов или NO<sub>2</sub> в бензольное кольцо резко уменьшает или уничтожает активность<sup>12, 88, 107, 109</sup>. Аминогруппа, в отличие от других гидрофильных групп, в ряде случаев оказывает положительное влияние на фармакологические свойства, особенно в 4 положении<sup>12, 88</sup>.

Интересные данные получены при исследовании соединений, которые можно рассматривать как «сдвоенные» аналоги ксилокамина (XX) или тримекамина (XXI)<sup>8, 9, 45</sup>. Оказалось, что если расстояние между атомами азота в такой структуре



составляет  $\sim 10,3$  Å, то активность препарата весьма высока, если расстояние больше — она примерно равна активности монофункционального соединения, а если меньше, она резко падает. Эти данные, по-видимому, указывают на возможность многоцентрового присоединения анестетика к рецептору.

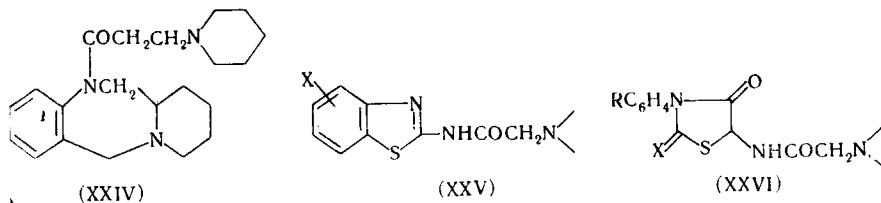
К высокоэффективным анестетикам приводят и некоторые иные комбинации двух амидных групп в молекуле, как, например, в низко токсичных соединениях (XXII)<sup>110</sup> или (XXIII)<sup>111</sup>, последние при  $R=$ Bu,  $i$ -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> превосходят ксилокайн соответственно в 10, 20 и 60 раз:



Однако в большинстве случаев дополнительные карбонилсодержащие группы не улучшают свойств амидов аминокислот<sup>112—116</sup>.

Наряду с замещенным бензольным кольцом в качестве ароматического остатка в молекулы амидов аминокислот часто вводили другие ароматические и гетероциклические фрагменты. При этом найдено, что высокая активность и продолжительность действия присуща некоторым аминоациламидным производным нафталина<sup>117, 118</sup> и фенотиазина<sup>50, 119—122</sup>. Последние, однако, часто оказывают раздражающее действие на ткани и из-за этого непригодны для применения. Неожиданными оказались результаты, полученные в<sup>120, 121</sup> и указывающие на то, что, вопреки общепринятому мнению, некоторые четвертичные соли 10-аминоацилфенотиазинов не уступают третичным аминам по анестезиирующему действию или даже превосходят их. Автор при этом утверждает, что активность препаратов зависит главным образом от размеров вводимого при кватеризации радикала. Учитывая невысокую активность препаратов и значительное раздражающее действие, можно было бы отнести с сомнением к этим данным, однако недавно появилась еще одна работа<sup>123</sup>, в которой показано, что хлорметилат ксилоциана действует так же, как сам ксилоциан, причем соотношение «доза — отклик» также примерно одинаково для обоих препаратов. Возможно, что несмотря на это, механизм действия основания и четвертичной соли различен, однако пока данные на этот счет в литературе отсутствуют.

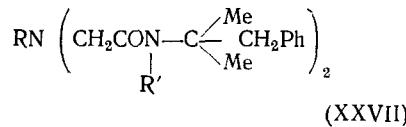
Интересен трициклический амид (XXIV), который при анестетическом действии, равном ксилоциану, обладает низкой токсичностью ( $LD_{50}$  500—1250 мг/кг)<sup>124</sup>:



Ряд весьма активных препаратов нашли индийские исследователи<sup>125—129</sup> и другие авторы<sup>130, 131</sup> среди аминоацильных производных тиазолов,ベンтиазолов, тиазолидонов (XXV—XXVI), а также среди аналогичных пиперазиновых бис-производных. Обращает на себя внимание отсутствие сопряжения группы  $\text{NH—CO}$  с ароматическим кольцом в соединениях типа (XXVI). По-видимому, такое сопряжение не обязательно, причем этот вывод относится не только к указанным типам соединений — за последние годы увеличилось число активных местных анестетиков, найденных в ряду бензиламидов<sup>132—137</sup> и соединений с ароматическим кольцом, еще более удаленным от амидной части<sup>138—141</sup>. Некоторые из них, например бис-амиды (XXVII), весьма активны<sup>139, 140, 142</sup>; в частности, соединение с  $\text{R}=\text{HOCH}_2\text{CH}_2$  («оксифазин»), а также его аналоги с  $\text{R}=\text{HOCH}_2\text{CHEt}$ ,  $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOCH}_2\text{CH}_2$  и

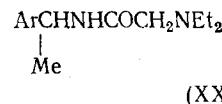
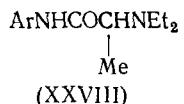
в 8—20 раз превосходят совкаин и в 2000—4000 раз — новокаин и ксилоциан при малой токсичности (для оксифазина  $LD_{50}=400$  мг/кг) и незначительном раздражающем действии. Интересно, что активность полностью исчезает при  $\text{R}=\text{HO}(\text{CH}_2)_3$ <sup>140</sup>. Таким образом, положение бензольного

кольца в молекуле не всегда играет первостепенную роль:

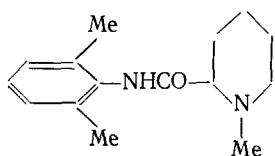


Однако норборнановые и циклогексановые аналоги ксилокaina обладают лишь весьма слабым анестетическим эффектом<sup>143</sup>. Эти данные, так же как и ряд рассмотренных выше, позволяют полагать, что ароматические фрагменты в молекуле анестетика важны не только вследствие непосредственного влияния на свойства карбонильной группы. По-видимому, их роль в значительной мере связана с обеспечением липидной растворимости анестетика и способности связываться с рецептором с помощью нековалентных связей (гидрофобное связывание,  $\pi$ -комплексообразование и др.)<sup>141</sup>.

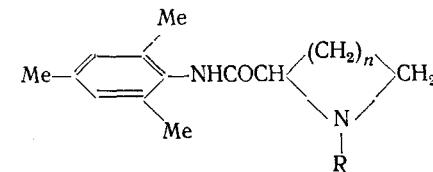
Следует остановиться на работах<sup>144, 145</sup> по изучению фармакологических свойств N-аминоацилэфедринов, интерес которых связан с тем, что авторами были исследованы все восемь возможных изомеров амидов, образованных D- и L-N,N-диметилфенилаланинами с D- и L-эфедрином и псевдоэфедрином и показано, что наибольшую активность обнаруживают производные L-N,N-диметилфенилаланина. На основании этого авторы выдвинули некоторые предположения о структуре рецептора, с которым могут взаимодействовать указанные вещества. На примере соединений (XXVIII), (XXIX) также показано<sup>146</sup>, что L-изомер проявляет заметно большую анестетическую активность, чем D-изомер. Недавно это было обнаружено у анилидов N,N-диметилаланина<sup>147</sup>. В то же время для прокaina (см. ниже) заметной разницы между активностью и токсичностью D-, L- и DL-изомеров не обнаружено<sup>148</sup>.



Наряду с исследованием амидной части, большое внимание уделяется в последние годы варьированию аминоацильной части в амидах аминокислот<sup>108, 132, 135, 149-150</sup>. Так, высокоактивными и низкотоксичными оказались многие пиперидиноацетамиды, особенно содержащие несколько метильных групп в пиперидиновом кольце<sup>132-135, 149, 150</sup>. Наряду с давно известным карбокайном (мепивакайном), в последнее время активно изучается его N-бутильный аналог бупивакайн (маркаин) (XXX)<sup>151-153</sup>, обладающий весьма продолжительным действием и низкой токсичностью



(XXX)

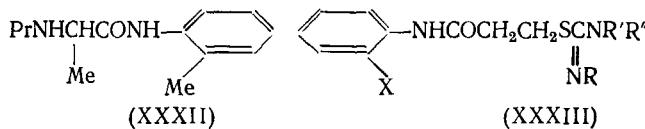


(XXXI)

Исследование серии мезидидов  $\alpha$ -азациклоалканкарбоновых кислот (XXXI)<sup>8, 9, 154-156</sup> показало, что при увеличении размера цикла ( $n=2, 3, 4$ ) поверхностная активность растет, а инфильтрационная — уменьшается. Увеличивается активность также при утяжелении радикала R, причем оптимальными являются R=Bu, i-Bu и цикло-C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>. В результате этих исследований предложено и внедрено в клиническую практику два

новых высокоактивных анестетика типа (XXXI) ( $n=2$ ) — пиromекаин ( $R=Bu$ ) и цикломекаин ( $R=цикло-C_6H_{11}$ ).

Соединения с другими гетероциклическими группами (пиррол, нор-тропан, морфолин, пиперазин)<sup>133, 149, 157–161</sup>, а также с разветвленными или полярными алифатическими заместителями при азоте<sup>162, 163</sup>, как правило, либо малоактивны, либо токсичны и раздражают ткани.



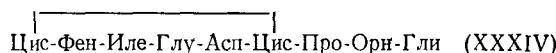
Напротив, продолжают вызывать интерес вещества с вторичной аминогруппой, в особенности так называемый прилокайн (пропитокайн, цитанест, L-67) (XXXII)<sup>118, 151, 164–169</sup>. По мнению ряда исследователей, он равен ксилокайну по активности *in vivo* при большей продолжительности действия и меньшей токсичности, хотя в испытании на изолированном нервномышечном препарате уступает ксилокайну<sup>168</sup>. Это различие приписывается более медленному, по сравнению с ксилокайном, вымыванию прилокайна кровью, хотя распад его *in vivo* происходит быстрее, чем и объясняется его меньшая токсичность<sup>168</sup>. Не уступают прилокайну некоторые N-бутильные производные, например, 3-хлор- $\alpha$ -бутиламинопропионанилид, который, по данным<sup>170</sup>, в 79 раз активнее ксилокайна. Соединения с NH<sub>2</sub>-группой, как правило, неактивны.

Своеборазной структурой обладают соединения (XXXIII), которые лишь условно можно отнести к амидам аминокислот. Некоторые из них (например, XXXIII с  $X=R'=R''=H$ , R=циклогексил) значительно превосходят ксилокайн по активности при поверхностном и подкожном применении<sup>171, 172</sup>.

Данные о роли алкилирования амидного азота противоречивы. Так, согласно<sup>173</sup>, введение алкила в амидную группу аналогов ксилокайна увеличивает их активность при постоянной токсичности. Аналогичные результаты получены для N-бензильных производных<sup>174</sup>. Напротив, согласно<sup>132, 175</sup> N-циклогексил- или N-этил-производные мезокайна малоактивны.

Что касается структуры цепочки аминокислоты, то, по-видимому, ее разветвление в основном оказывает положительное влияние, скорее всего в силу увеличения липофильности и изменения геометрии молекулы. Это видно на примере прилокайна, его диметильного аналога (LA-012), превосходящего ксилокайн и прилокайн как по силе, так и по продолжительности действия<sup>176</sup>, а также некоторых других соединений<sup>177, 178</sup>. Активны многие производные  $\beta$ -аминопропионовой<sup>179</sup>,  $\gamma$ -аминомасляной<sup>106</sup> и  $\beta$ -аминоизомасляной кислот<sup>180</sup>, хотя для них повышение активности часто сопровождается увеличением раздражающих свойств и токсичности.

В заключение следует упомянуть об анестетических свойствах полипептида (XXXIV)<sup>181</sup>, наличие амидных связей в котором дает основание рассматривать его в данном разделе.



К сожалению, количественные данные о его активности не приведены, однако указано, что он обладает и сосудосуживающим действием, а также, что действие его потенсируется другими анестетиками.

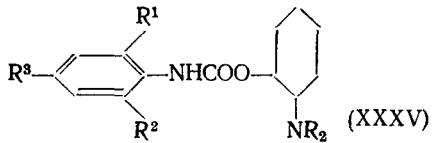
Наконец, к рассматриваемому классу соединений можно, по-видимому, отнести сульфамиды аминокислот, некоторые из которых (например,  $\text{ArNHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Et}_2$ ) проявляют анестетические свойства<sup>182</sup>.

#### 4. Эфиры аминокислот ( $\text{X}=\text{C}\diagup\diagdown, \text{Y}=\text{O}$ )

В противоположность амидам аминокислот, интерес к эфирам аминокислот, не содержащим аминогруппы в спиртовой части, за последние годы значительно уменьшился. Эти соединения можно рассматривать как аналоги эфиров аминоспиртов с «перевернутой» карбоксильной группой, и, по-видимому, это преобразование структуры неблагоприятно для фармакологических свойств. Среди немногочисленных работ<sup>183-188</sup> интерес представляют, только несколько препаратов, относящихся к группе арильных эфиров  $\alpha$ -N-морфолил- и  $\alpha$ -N-метилпиперазинилкарбоновых кислот<sup>183-185</sup>. Будучи близкими по структуре к ксилоакину, эти соединения превышают его по активности при равной токсичности, однако вызывают заметные повреждения тканей. Другие исследованные за последнее время эфиры аминокислот не проявили заметной анестетической активности.

#### 5. Карбаматы ( $\text{X}=\text{O}, \text{Y}=\text{NH}$ )

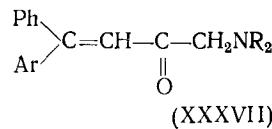
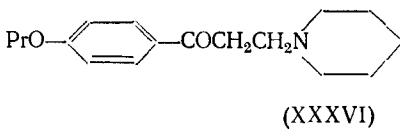
Наиболее активно исследование этого класса соединений ведет чешская школа исследователей<sup>186-193</sup>, в основном сосредоточившая свое внимание на 2,6-дизамещенных карбанилатах. Как и во многих других случаях, рассмотренных выше, оказалось, что наряду с физико-химическими свойствами существенную роль играет пространственное влияние орто-заместителей, поскольку активность найдена и для 2,6-дихлор-, и для 2,6-диметил-, и для 2-аллокси- или 2-арилокси-производных<sup>186-190, 194</sup>. Некоторые из них в 5-17 раз активнее кокаина при поверхностной анестезии и в 7-20 раз превосходят новокаин при инфильтрационном введении, имея примерно равную токсичность<sup>190</sup>. Весьма активны 2-бутокси-4,6-диметилкарбанилат<sup>195</sup>, 2-хлор-6-метилкарбанилат<sup>194</sup>, а также карбаматы (XXXV) с несколько видоизмененной сложноэфирной частью<sup>192, 196</sup>; среди них XXXV с  $\text{R}'=\text{Me}$ ,  $\text{R}^2=\text{Cl}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$  и  $\text{R}_2\text{N}=\text{NC}_5\text{H}_{10}$  в 35 раз превосходит кокаин. Из других карбаматов, оказывающих анестезирующее действие, можно отметить производные пиридинкарбаминовых кислот<sup>197, 198</sup>, фенотиазинкарбаминовой<sup>199</sup> и фенотиазиндитиокарбаминовой кислот<sup>200</sup>, некоторые карбамоилазепины<sup>201</sup>.



#### 6. Аминокетоны ( $\text{X}=\text{C}\diagup\diagdown, \text{Y}=\text{C}\diagup\diagdown$ )

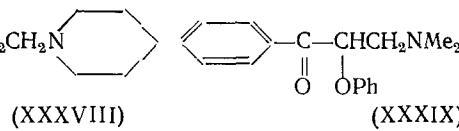
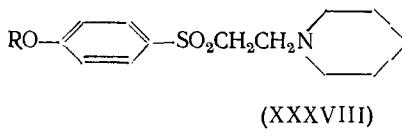
Подробный обзор аминокетонов с анестезирующей активностью опубликован совсем недавно<sup>202</sup>. Главным образом внимание исследователей было направлено на модификацию структуры фаликаина (XXXVI)—активного анестетика, найденного в начале 50-х годов. Оказалось, что вместо бензольного кольца в принципе может быть ис-

пользован почти любой ароматический остаток — нафталиновый<sup>203, 204</sup>, тиазольный<sup>205</sup>, карбазольный<sup>206</sup> и др.



В несколько раз превосходят фаликаин винилогичные производные (XXXVII)<sup>207, 208</sup>, в отличие от их гидрированных аналогов<sup>207</sup>. Надо отметить, что кетон (XXXVII) в отличие от фаликаина, является  $\alpha$ -амино-кетоном. За последнее время анестезирующая активность найдена и у некоторых других  $\alpha$ -<sup>209-211</sup>, а также  $\gamma$ -амино-кетонов<sup>212, 213</sup>. Обнаружено, что более высокой анестезирующей активностью обладает сульфоаналог фаликаина — аминосульфон (XXXVIII)<sup>214</sup>.

Что касается варьирования аминогруппы, то перспективными в этом направлении оказались производные гексаметиленимина<sup>202, 215, 216</sup>, особенно *p*-пропокси и *p*-бутокси- $\beta$ -N-гексаметилениминопропиофеноны, по активности превосходящие фаликаин и дикаин, обладая в то же время меньшей токсичностью и отсутствием побочных эффектов. Последний препарат получил название «гексакаин»; несколько менее активно параэтоксипроизводное («этамин»)<sup>202</sup>.



Дальнейшее увеличение размеров цикла оказывается нецелесообразным — производные гептаметиленимина совершенно неактивны<sup>217</sup>. Лучшие результаты дает введение в четвертое положение пиперидинового кольца пропильного<sup>218</sup> и бутильного радикалов<sup>219</sup>; заместители в положениях 2 и 3 менее эффективны<sup>218</sup>. Соединения с ациклическим азотом, как правило, мало активны, однако при введении в  $\alpha$ -положение фенильного<sup>220</sup> или феноксильного остатка<sup>16</sup> активность резко растет — соединение (XXXIX), например, в 3 раза активнее кокaina при поверхностной анестезии и в 5 раз превосходит новокаин при инфильтрационном обезболивании<sup>16</sup>.

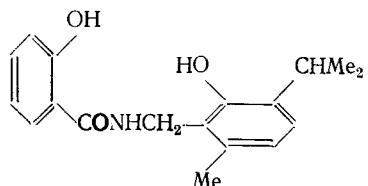
К аминокетонам несколько другого строения, чем фаликаин, можно отнести соединения, содержащие карбонильную группу непосредственно у гетероцикла, который в этом случае совмещает функции аминогруппы и углеродного скелета. Среди таких веществ анестетиками оказались 3-ацилпиперидины<sup>221</sup> и 4-ацилдекагидроизохинолины<sup>222</sup>. Попытка усилить анестетический эффект за счет удвоения аминокетонной структуры оказалась безуспешной — аминокетоны, полученные по реакции Манниха из дикаетилбензола, значительно уступают по активности соответствующимmonoаминокетонам<sup>223</sup>.

### III. АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ ОДНУ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ГРУППУ

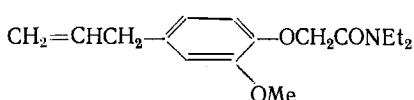
Хотя большинство активных анестетиков содержит в своем составе и амино- и карбонильную группы, все же опубликовано немало работ, посвященных исследованию соединений, содержащих только одну из этих функций.

## 1. Амиды

Амиды кислот, не содержащие другой аминогруппы, довольно давно известны как анестетики. Чаще всего анестезирующее действие обнаруживается либо у ацилированных анилинов<sup>224, 225</sup>, либо у амидов ароматических кислот<sup>226, 227</sup>. Как и в ряде других случаев, существенную роль, здесь, по-видимому, играет общая липофильность молекулы и пространственное окружение амидной группы. Так, среди амидов типа  $\text{Me}-(\text{CH}_2)_n\text{CONHAr}$  наиболее активны соединения с  $n=5-7$ , производные же низших кислот неактивны<sup>225</sup>. Из амидов ароматических кислот наиболее активны орто-замещенные производные, например салициламиды, типа (XL)<sup>226</sup>. Однако соседство ароматического кольца и амидной группы не является обязательным,— анестезирующим действием обладает ряд других производных, в том числе амиды феноксикусной кислоты, среди которых найден интересный препарат «детровел» (XLII). Он вызывает быструю анестезию, по интенсивности равную вызываемой дикаином, но значительно меньшей продолжительности<sup>228</sup>, что часто бывает необходимо.



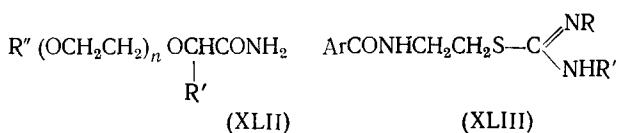
(XL)



(XLII)

В последующих работах было показано, что анестетическое действие исчезает, если из XLII удалить ацетамидную часть или ввести в нее этиленовую группу. Анестезия резко уменьшается также при различных видоизменениях ацетамидной части, при перемещении метоксильной и аллильной группы в другие положения ароматического ядра или при замене аллильной группы на карбоэтоксильную<sup>229, 230</sup>.

Из других амидов анестетическая активность отмечается у N-ацилированных гетероциклов<sup>231, 232</sup> и у некоторых производных, содержащих карбонильную группировку в цикле<sup>233-235</sup>. Запатентованы также в качестве анестетиков хорошо растворимые в воде полигликолевые эфиры с амидной группой типа (XLII)<sup>236</sup>:



(XLII)

(XLIII)

## 2. Амидины, производные гуанидина, изотиурония и др.

Ранее отмечалось<sup>1</sup>, что анестезирующей активностью обладают соединения, содержащие амидинную, гуанидинную и подобные им группировки. В последние годы также синтезированы активные амидины<sup>228, 237</sup> и гуанидины<sup>238, 239</sup>. Мощными анестетиками являются также производные изотиурония, анилиды<sup>171, 172</sup> и бензамиды (XLIII)<sup>240, 241</sup>. Некоторые производные изотиурония при поверхностном применении в 4—20 раз, а при инфильтрационном — в 2—6 раз активнее ксилокaina. Сопоставляя эту структуру с 2-аминотиазолами, также обладающими анестетическим

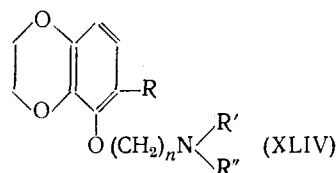
действием, авторы<sup>241</sup> утверждают, что группировку  $-\text{S}-\text{C}(\text{N}-\text{N}-)$  можно рассматривать как новую анестезиофорную структуру.

Наконец, есть еще одна группировка, напоминающая карбонильную и связанная с ней генетически — альдоксимная, также в ряде случаев обеспечивающая анестетическое действие соединений<sup>242, 243</sup>. Отмечается также<sup>242</sup>, что наряду с альдоксимами  $\text{ArCH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$  активны и их изомеры —  $\text{N}$ -окиси.

### 3. Амины

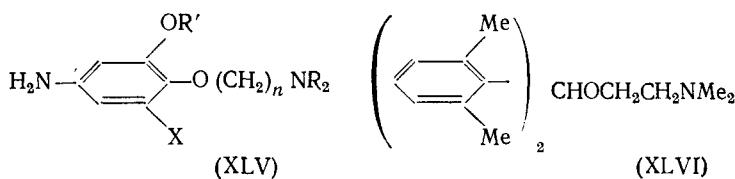
Несмотря на то, что среди простых аминов не найдено еще анестетиков, используемых в медицинской практике, эти вещества, по-видимому, представляют интерес благодаря ряду достоинств — относительной простоте синтеза, стойкости к гидролизу, в ряде случаев сочетающихся с высокими индексами анестетического действия.

Наиболее широко изучаются соединения, содержащие, наряду с аминогруппой, эфирный атом кислорода (или несколько такиховых). Так, Даукшас с сотр. подробно исследовали производные бензодиоксана (XLIV).<sup>244-246</sup>



Авторы показали, что для проявления анестезирующего действия соединениями этого типа необходимо наличие в их молекулах определенной «массы» углеводородных радикалов. Введение дополнительных полярных групп ( $\text{OH}$ ,  $\text{NR}'_2$ ) уничтожает активность, видимо, из-за повышенной гидрофильности, поскольку активность может быть восстановлена удалением полярного диоксанового кольца. Наиболее активным оказался препарат с  $n=2$ ,  $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  и  $\text{R}'=\text{H}$ ,  $\text{R}''=\text{Me}$  («бензо-диокайн»), превосходящий в 2,2 раза дикаин при терминальной анестезии и имеющий почти в 2 раза меньшую токсичность.

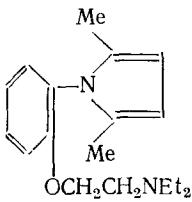
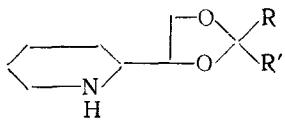
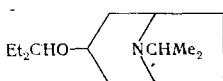
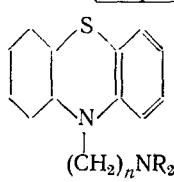
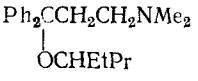
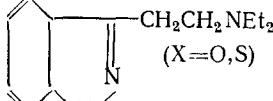
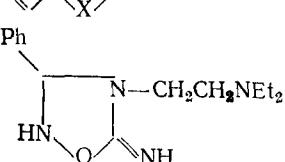
Аnestетические свойства обнаружены также у ряда фениловых<sup>247</sup>—<sup>258</sup>, бензиловых<sup>259</sup> и бензгидрильных эфиров<sup>260</sup>—<sup>263</sup>, особенно содержащих орто-заместители. Возможно, что в этих соединениях атом кислорода каким-то образом имитирует карбонильную группу, в связи с чем и наблюдаются сходные структурные закономерности. Так, для ряда соединений (XLV) найдено, что активность, токсичность и раздражающие свойства усиливаются с утяжелением радикала R', а замещение в аминогруппе водорода на ацил снижает и активность, и токсичность<sup>250</sup>,<sup>251</sup>. Отмечена активность основных эфиров с полиоксиэтиленовой цепью R(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR'<sub>2</sub>, где R — остаток 2-гвяцила или 2-тимила (n=2—4)<sup>254</sup> и аналогичных бензгидрильных эфиров<sup>260</sup>, а также бензгидрилового эфира (XLVI), который в 10 раз превосходит новокаин, но вызывает необратимые изменения тканей<sup>261</sup>. Значительно реже анестетиками являются мета- и пара-замещенные фениловые эфиры<sup>255</sup>,<sup>256</sup>.



Важно отметить, что амины, простые аминоэфиры и аналогичные соединения, не обладающие «анестезиофорным» строением, как правило, наряду с анестетической, проявляют и другую фармакологическую активность (спазмолитическую, антигистаминную, холинолитическую и т. д. <sup>257, 262, 264-282</sup>), и это может рассматриваться как довод в пользу неспецифического характера их действия. Некоторые наиболее активные (согласно данным описавших их авторов) амины приведены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

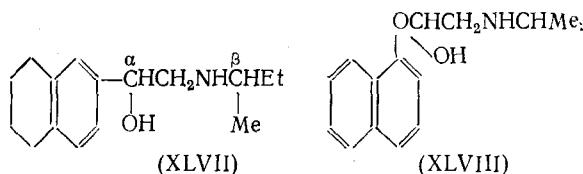
## Физиологическая активность некоторых кислородсодержащих аминов

Соединение	Аnestетическая активность	Другие виды активности	Ссылки на литературу
	В 3 раза превосходит кокайн, в 20 раз—новокайн	Антагонист пилокарпина, морфина и BaCl2, в 30 раз превосходит папаверин	257
	В 50—80 раз активнее новокaina	Спазмолитическая	265
	В 100 раз превосходит кокайн	Антигистаминная и атропиноподобная	266
	В 2—10 раз активнее кокaina	Спазмолитическая, седативная, антигистаминная, аналгетическая и др.	268—270
	В 1,5 раза уступает дикаину	Противокашлевая, мидриатическая	271
	Превосходят кси-локайн	Спазмолитическая, антигистаминная	272
	В 3 раза активнее кокaina и в 5 раз новокaina	Вазодилататорная, аналгетическая	273,274

Судя по разнообразию структуры этих препаратов, положение кислородного атома в молекуле не слишком существенно, и роль его, по-видимому, сводится к приятию веществу нужных физико-химических свойств.

Не ясен до сих пор механизм анестетического действия аминоспиртов. Можно полагать, что гидроксильная группа в них влияет главным образом на липофильность молекул. Однако не исключено, что некоторые аминоспирты действуют в организме не непосредственно, а предварительно быстро окисляясь до соответствующих аминокетонов, которые

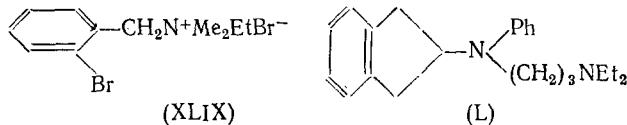
и проявляют анестезирующие свойства. Доводом в пользу этого предположения служит тот факт, что, как правило, анестезирующее действие проявляют вторичные аминоспирты, содержащие группировку  $\text{ArCH}_2\text{OH}$ , которая легко может окисляться в  $\text{ArC=O}$ -группу, например, производное тетрагидрофталина (XLVII), по анестетическому эффекту сравнимое с ксилоцианом и новокацином<sup>283, 284</sup>. Интересно, что из 4 стереоизомеров (XLVII), получившего название «бутидрин», наибольшей анестетической активностью обладает  $\alpha\text{S}\text{pS}$ -изомер, в то время как для  $\alpha\text{R}\beta\text{R}$ - и  $\alpha\text{R}\beta\text{S}$ -изомеров характерно  $\beta$ -блокирующее действие<sup>284</sup>.



Активны как анестетики и некоторые другие аминоспирты этого типа<sup>207, 285-288</sup>, однако в то же время достаточно распространены активные препараты и с гидроксилом, удаленным от ароматических колец<sup>288-295</sup>, в частности, пропранолол (XLVIII), близкий по активности ксилоканину<sup>294, 295</sup>.

Есть упоминания и об активности некоторых соединений фенольного типа<sup>296, 297</sup>, а также аминоспиртов бензидрильного ряда<sup>298</sup>, вообще неспособных к превращению в карбонильные соединения. В связи с этим роль OH-группы, так же как и C—O—C-связи, в формировании анестетической активности аминов остается невыясненной, тем более, что достаточно многочисленны примеры проявления такой активности аминами, не содержащими в своем составе других функциональных групп.

Так, 2-нафтилалкиламины имеют ярковыраженные поверхностно-анестетические свойства, например  $\text{Ag}(\text{CH}_2)_n\text{NMeC}_5\text{H}_{11}$  ( $\text{Ag}=\beta\text{-нафтил}$ ) в 16 раз превосходит новокаин<sup>299</sup>. Найденные при этом закономерности между физиологическими свойствами и строением примерно одинаковы при поверхностной и проводниковой анестезии и близки к обнаруженным в других рядах. В 13 раз превосходит кокаин (в 0,5%-ном растворе)  $\beta$ -(4-метилпиперидиноэтил)нафталин<sup>300</sup>. Анестетические свойства обнаружены также у фенилциклогексиламинов<sup>301</sup>, у бретилия (орnid, XLIX)<sup>302</sup>, хотя он и содержит четвертичный атом азота, у диамина (L), в 20 раз превосходящего ксилокайн и в 4 раза дикаин<sup>303</sup>, у  $\alpha$ -амино-4-диметиламинодифенилметана, вызывающего длительную и интенсивную анестезию<sup>304</sup>, у многих других ароматических<sup>305-310</sup> и гетероциклических аминов<sup>311-322</sup>, а также у некоторых аминов насыщенного ряда<sup>323, 324</sup>. Все эти соединения, однако, как правило, неспецифичны и характеризуются наличием нескольких видов физиологической активности.



#### 4. Соединения, не содержащие атомов азота

Давно известно анестетическое действие спиртов, в частности бензилового. В ряде работ отмечается активность более сложных спиртов<sup>325</sup> и их производных, в особенности полиэфиров типа  $C_nH_{2n+1}(OCH_2CH_2)_m$

ОН<sup>326</sup> и ряда других<sup>327</sup>. Оказалось, что для этих соединений анестетическое действие растет параллельно с ростом цепи и увеличением липофильности и коэффициента распределения. Найдено, что эфир ( $C_6H_{13}OCH_2OCH_2CH_2O$  («эфиран») по анестетическому эффекту близок к кокаину, но менее токсичен и не оказывает раздражающего действия<sup>328</sup>. Активными оказались алкиловые эфиры *p*-оксибензойной<sup>329</sup> и галловой кислот<sup>330</sup>, причем анестетический эффект увеличивается с ростом алкила, и, например, активность додецил-*p*-оксибензоата в 6 раз больше, чем у новокaina<sup>329</sup>. Однако имеющиеся данные слишком отрывочны, чтобы делать какие-либо выводы по поводу механизма действия соединений подобного типа.

#### IV. НЕКОТОРЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АНЕСТЕТИКОВ

До недавнего времени представления о механизме действия анестетиков были весьма умозрительны и неопределены и, базируясь исключительно на эмпирических соотношениях между структурой и активностью, естественно, не могли претендовать на общность. Только в последние десятилетия, благодаря успехам в изучении процесса возникновения и проведения нервного импульса, стали возможны прямые электрофизиологические исследования действия анестетиков как веществ, влияющих на генерацию и проведение возбуждения в нерве. Кроме того, именно в последние годы были проведены детальные физико-химические и биохимические исследования анестетиков.

Как было показано выше, анестезирующими свойствами обладают вещества весьма различной структуры, и, следовательно, отличающиеся по реакционной способности. Все это навело на мысль, что в механизме анестезирующего действия важную роль играют физико-химические процессы, обусловленные соответственно физико-химическими свойствами анестетиков. Для того, чтобы осуществить блокирующе действие, анестезирующее вещество сначала должно проникнуть к месту реакции и затем уже вступить во взаимодействие с рецептором. Для проявления анестезирующего действия поэтому имеют значение, по крайней мере, три фактора: 1) способность анестетиков проникать через различные биологические мембранны (не связанные непосредственно с нервной тканью) к нервным волокнам и адсорбироваться на их поверхности; 2) способность анестетиков проникать в мембрану нервного волокна и их поведение в возбудимой мембране; 3) взаимодействие анестетиков со специфическими (в химическом отношении) структурами рецептора. В этом плане и целесообразно рассматривать механизм действия анестетиков.

Практически все анестетики являются органическими основаниями и поэтому способность к ионизации имеет большое значение для их действия. Долгое время считалось, что именно неионизированное основание определяет анестетический эффект. Этот вывод легко подтверждается широко известными данными об уменьшении минимально эффективной блокирующей концентрации анестетиков при увеличении рН среды<sup>331–334</sup>. Сравнительно недавно, однако, было показано, что между основностью и анестезирующей активностью нет прямой зависимости<sup>8, 335</sup>, а поскольку для большинства активных препаратов в области физиологических значений рН концентрация катиона более постоянна, чем концентрация основания, был сделан вывод, что катион является активной формой анестетика<sup>335–340</sup>. В то же время очевидно, что анестетики проникают через миelinовую оболочку нервного волокна<sup>336–338</sup>, или мембрану аксона<sup>341</sup> в незаряженной форме. При исследовании влияния двух

производных лидокаина ( $pK_a$  6,3 и 9,8) на мембрану аксона кальмара при различных рН было показано, что анестетики проникают в мембрану в незаряженной форме, но блокируют потенциал действия только в виде катиона <sup>341</sup>. Известно, что большинство применяемых в практике анестетиков имеют  $pK_a$  7,0—9,0 <sup>8, 335, 340</sup>. Это ограничение также говорит о том, что для действия анестетика существенны обе его формы: неионизированное основание ответственно за проникание анестетика к месту реакции, катионная форма — за непосредственное взаимодействие анестетика с рецептором <sup>337, 339, 341—343</sup>.

Для того, чтобы анестезирующее вещество достигло места действия —мембранны аксона, оно должно обладать определенной водной и липидной растворимостью. Ранние попытки связать анестезирующую активность веществ с их коэффициентом распределения между водной и липидной фазами были неудачны <sup>10, 11</sup>. Однако недавно удалось обнаружить такую зависимость <sup>8, 344</sup>. С другой стороны, найдено, что симбатно взаимосвязаны анестезирующие и поверхностно-активные свойства анестетиков <sup>345—347</sup>. Оказалось, что поверхностная и межфазная активности соединений, способность их к проникновению в липидный монослои, а параллельно с этим анестезирующая активность возрастают с увеличением рН среды от 3,5 до 7,35 <sup>335, 348</sup>. Показано, что анестетики не только адсорбируются фосфолипидными слоями, но и способны взаимодействовать с некоторыми фосфолипидами клеточных мембран по ион-ионному и ион-дипольному механизмам, образуя комплексы в соотношении 1:2, как и ионы  $Ca^{2+}$  <sup>349</sup>. По-видимому, они связываются с теми же фосфатными группами липидов, с которыми взаимодействуют ионы  $Ca^{2+}$  <sup>349, 350</sup>.

Таким образом, благодаря липофильности и поверхностной активности, анестетики проникают в нервную мембрану и вызывают изменение ее физико-химических свойств: гидрофобности <sup>351</sup>, электрического сопротивления <sup>352</sup>, рН, а в больших концентрациях — коагулируют водные дисперсии фосфолипидов. Как следствие изменения физико-химических свойств, изменяются функции мембраны, что проявляется в физиологических процессах. С этим связаны рассмотренные выше симбатные зависимости между физико-химическими свойствами (липофильность, коэффициент распределения в нерве, способность к адсорбции в нерве, поверхностная и межфазная активности, адсорбционная способность) и анестезирующей активностью, которые позволили объяснить некоторые эмпирические взаимосвязи между структурой соединений и их фармакологическим действием и даже предсказать активность ряда новых препаратов <sup>8, 335</sup>. Ясно, что в настоящее время никакое серьезное исследование уже не мыслимо без учета влияния физико-химических факторов, рассмотренных выше.

Действие анестетиков в настоящее время рассматривается главным образом на основании общепризнанной теории возникновения и распространения электрических потенциалов в нервномышечной ткани <sup>353, 354</sup>.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что анестетики вмешиваются в процесс проведения нервного импульса главным образом благодаря их способности тормозить увеличение натриевой проницаемости в области перехвата Ранвье мембранны аксона <sup>355—364</sup>.

По вопросу о конкретном действии анестетиков на натриевую систему мембранны в литературе имеются разногласия. Большинство исследователей считает, что анестетики снижают «максимальную натриевую проницаемость», т. е. блокируют натриевые каналы мембранны <sup>355, 357, 360, 365—369</sup>. Вместе с тем есть данные <sup>370, 371</sup>, показывающие, что анестетики вызывают инактивацию системы натриевой проницаемости мембранны. В пользу этого свидетельствуют известные факты «вмешательства» ане-

стетиков в движение не только ионов  $\text{Na}^+$ , но и других ионов:  $\text{K}^{359, 360, 372, 373}$ ,  $\text{Ca}^{360-362, 371, 374-378}$ ,  $\text{Li}^{363, 379}$ ,  $\text{Ni}$ ,  $\text{Co}$ ,  $\text{Cd}^{380}$  и  $\text{Mg}^{381}$ . Особый интерес в этом отношении представляет изучение влияния ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , которым придается большое значение в механизме изменения ионной проницаемости мембраны при возбуждении<sup>354, 381-383</sup>.

Наиболее распространен в настоящее время взгляд, что  $\text{Ca}^{2+}$  и анестетики имеют одинаковые места действия в мембране и поэтому они конкурентные в отношении натриевых «пор» или «переносчиков» проводящей системы мембран<sup>351, 361, 370, 383-386</sup>. По-видимому, такими местами являются фосфатные группы липидов<sup>349</sup>, действующие как переносчики ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через мембрану.

Заряженные молекулы анестетиков, связываясь с анионными центрами фосфолипидов, могут сильно ингибировать этот перенос<sup>349, 375</sup>. Однако гипотеза о прямом конкурентном взаимодействии анестетиков и  $\text{Ca}^{2+}$  не свободна от противоречий<sup>349, 371, 385</sup>.

Существуют многочисленные данные, указывающие на способность анестетиков реагировать не только с фосфолипидами, роль которых в механизме действия анестетиков доказана, но и с другими природными веществами — тиамином<sup>387</sup>, РНК<sup>388</sup>, аденином и АТФ<sup>389</sup>. Установлен антагонизм анестетиков по отношению к различным аминокислотам и алкалоидам<sup>390, 391</sup>, нуклеотидам<sup>389, 392, 393</sup> и белкам<sup>386, 394, 395</sup>, в связи с чем выдвинуты предположения о том, что именно такие взаимодействия ответственны за анестезирующее действие<sup>6, 396</sup>. Одной из наиболее разработанных гипотез подобного рода является гипотеза о конкурентном антагонизме анестетиков и ацетилхолина при их взаимодействии со специфическим рецептором<sup>397-400</sup>. Такой антагонизм действительно был показан в ряде экспериментов<sup>401-403</sup>. Однако, несмотря на ряд попыток, результаты многих исследований, проведенных в разных направлениях, противоречат ацетилхолиновой теории генерации и проведения нервного импульса в периферическом нерве<sup>396, 404, 405</sup>.

Также, по-видимому, следует с большей осторожностью относиться к теориям, объясняющим действие анестетиков их влиянием на клеточный метаболизм. Это мало вероятно прежде всего потому, что даже наиболее быстрые из пока известных нам процессов ферментного распада или синтеза липидов, протекают со скоростью гораздо меньшего порядка, чем блокирование транспорта ионов, лежащего в основе генерации и проведения нервного импульса. Далее показано, что нервная проводимость и прерывание ее анестетиками осуществляется равным образом при наличии естественной аксоноплазмы и при замене ее искусственным солевым раствором<sup>406</sup>. Отсюда можно заключить, что специфический эффект анестетиков развивается в мембране и не зависит существенно от внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов. Поэтому, несмотря на многочисленные данные о влиянии анестетиков на клеточное дыхание<sup>407-409</sup> и его сопряжение с фосфорилированием<sup>410</sup>, нет оснований считать, что эти процессы ответственны за специфическое анестезирующее действие веществ, так как многие анестетики являются центральными депрессантами и полученные данные об их влиянии на окислительно-восстановительные процессы в нервной ткани вообще не могут быть полностью отнесены к тому, что наблюдается в мембране аксона. Пока еще трудно судить о роли ферментов во влиянии анестетиков на транспортные системы  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , так как до сих пор точно не установлено, какие типы ферментов могут быть включены в действие натриево-калиевого насоса в мембране<sup>411</sup>. Кроме того, до сих пор в литературе вообще нет данных по количественной оценке реакционной способности анестетиков в их взаимодействии со структурами возбудимой

мембранны (рецептора), как например, это сделано для холинэстераз, ингибиторов МАО, соединений ряда циклосерина и других веществ. Повидимому, этому важному вопросу еще будет уделено должное внимание.

Суммируя все рассмотренное выше, можно следующим образом представить себе действие анестетиков. Анестезирующие вещества благодаря своим поверхностно-активным свойствам и липофильности проникают через различные среды к аксону, адсорбируются на клеточной поверхности в достаточных для проявления действия концентрациях и проникают в возбудимую мембрану аксона в области перехвата Ранвье, изменяя при этом ориентацию молекул в мембране. На проникание веществ оказывает большое влияние степень ионизации их молекул, при этом для действия анестетика важна способность его в области физиологических pH находиться в равновесии двух форм — катиона и неионизированного основания, поскольку обе существенны для анестетической активности. В мембране аксона анестетики фиксируются благодаря взаимодействию катиона с полярными группами фосфолипидов и фосфопротеидов и в результате гидрофобного взаимодействия неионизированного основания. В процессе связывания с мембраной аксона анестезирующие вещества, скорее всего, вступают в конкурентное взаимодействие с ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , играющими важную роль в механизме транспорта ионов. Вытеснение  $\text{Ca}^{2+}$  из структуры мембраны является одной из основных причин возникновения сильной инактивации системы перемещения натрия при сохранении или даже некотором увеличении потенциала покоя. В результате этих эффектов в присутствии анестетиков нормальная трансмембранный разность потенциалов и обычное содержание двухвалентных ионов в среде оказываются уже недостаточными для поддержания мембранны в состоянии готовности к реакции на раздражение. Поэтому для восстановления этой способности необходимо либо значительно увеличить указанную разность потенциалов гиперполяризующим током, либо повысить содержание в растворе  $\text{Ca}^{2+}$  (или  $\text{Ni}^{2+}$ ). Только при очень высоких концентрациях анестетика гиперполяризующий ток, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Ni}^{2+}$  оказываются уже неспособными полностью восстановить нарушенную структуру мембранны. Таким образом, анестетики инактивируют механизм изменения проницаемости натрия при деполяризации. Как следствие всех перечисленных явлений наступает прекращение электрической активности без деполяризации. В этом и состоит, вероятно, сущность действия анестезирующих веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Е. М. Черкасова, С. В. Богатков, Усп. химии, **31**, 963 (1962).
2. J. Büchi, X. Perlia, Beziehungen Zwischen den Physikalisch — Chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästetica, Aulendorf (Wttbg, 1962).
3. J. Büchi, X. Perlia, Farmaco Ed. Sci., **18**, 197 (1963).
4. J. Büchi, Pharm. Acta Helv., **41**, 65 (1966); **42**, 534, 571 (1967).
5. R. W. Morris, Pharm. Index, **4**, N 7A, 5 (1962); **7**, N 1A, 3 (1965).
6. S. Wiedling, C. Tegnér, Progr. Med. Chem., **3**, 322 (1963).
7. J. Büchi, X. Perlia и др., Arzneimittel — Forsch., **16**, 1263, 1475, 1675 (1966); **17**, 1012 (1967); **19**, 578 (1969).
8. Н. Т. Прянишникова, Н. А. Шаров, Тримекайн, фармакология и клиническое применение, Л., 1967.
9. Н. Т. Прянишникова, А. М. Лихошерстов, ЖВХО, им. Д. И. Менделеева, **1970**, № 2, 207.
10. N. Löfgren, Studies on local anesthetics, Xylocain, Stockholm, 1948.
11. J. Büchi, X. Perlia, Arzneimittel-Forsch., **10**, 117, 745, 930 (1960).
12. Н. И. Кудряшова, А. Л. Ремизов, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **29**, 1240 (1959).

13. A. M. Galinsky, J. E. Gedrien, A. J. Perkins, S. V. Susina, *J. Med. Pharm. Chem.*, **6**, 320 (1963).
14. A. M. Galinsky, *Diss. Abstr.*, **23**, 4543 (1963).
15. M. Haring, *Helv. chim. acta*, **43**, 104 (1960).
16. V. N. Sharma, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **137**, 410 (1962).
17. J. Thomas, J. Canty, *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 587 (1962).
18. L. A. Dominguez, *Arch. Inst. Farmacol. Exptl.*, **15**, 59 (1963).
19. A. F. Harms, H. M. Tersteegge, W. T. Nauta, *J. Med. Pharm. Chem.*, **4**, 575 (1961).
20. C. G. Haining, R. G. Johnston, K. A. Scott, *J. Pharm. Pharmacol.*, **12**, 641 (1960).
21. Ам. пат. 3209022 (1965); С. А., **64**, 8096h (1966).
22. J. Büchi, O. Meyer, X. Perlia, *Arzneimittel-Forsch.*, **17**, 1491 (1967).
23. B. Taccardi, G. Rapazzi, G. Ferrari, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 525 (1961).
24. M. Borovička, F. Kvis, J. Chromik, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **32**, 1738 (1967).
25. А. Л. Мндюхин, В. М. Самвелян, Изв. АН Арм ССР, Биол. науки, **15**, № 10, 3 (1962); **16**, № 5, 3 (1963).
26. W. Laubender, L. Loebenberg, *Arzneimittel-Forsch.*, **14**, 445 (1964).
27. A. J. Vazakas, J. T. Doluisio, *J. Pharm. Sci.*, **53**, 165 (1964).
28. K. Schloegl, R. Schloegl, *Monatsh.*, **95**, 922 (1964).
29. A. Quevauviller, B. Maziere, M. Maziere, *Anesth., anal., reanim.*, **24**, 237 (1967).
30. J. Büchi, X. Perlia, R. Pormann, *Arzneimittel-Forsch.*, **18**, 610 (1968).
31. A. E. Wade, D. C. Davis, F. F. Millikan, *Bull. Georgia. Acad. Sci.*, **26**, 143 (1968).
32. B. Maziere, M. Maziere, N. Dat-Xyong, *Bull. soc. chim. France*, **1965**, 3493.
33. J. Sierosloeski, J. Susa, E. Laudanska, A. Laudanski, Z. Nowicki, C. Rubicki, *Polski tygod. lekar.*, **14**, 500 (1959).
34. G. M. Sieger, W. M. Ziegler, D. X. Klein, H. Sokol, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **48**, 296 (1959).
35. Р. Э. Валгер, *ЖОрХ*, **2**, 2201 (1966).
36. Р. Э. Валтер, А. Э. Кипиня, Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., **1969**, 470.
37. J. Büchi, A. Abele, H. E. Geistlich, *Arch. Pharm.*, **295**, 209 (1962); *Arzneimittel-Forsch.*, **12**, 698 (1962).
38. S. Elklin, F. M. Miller, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 79 (1963).
39. M. Häring, G. Stille, *Helv. chim. acta*, **44**, 642 (1961).
40. R. Dahlbom, *Sci. Rept. Super. Sanita*, **2**, 309 (1962); С. А., **60**, 6074b (1964).
41. Ам. пат. 3133937 (1964); С. А., **61**, 56140 (1964).
42. К. В. Грабляускас, В. Ю. Рехлявичус, Н. И. Грабляускене, М. М. Самуленас, А. А. Кост, *Хим.-фарм. ж.*, **2**, № 9, 35 (1968).
43. V. P. Shah, R. Ketcham, *J. Med. Chem.*, **7**, 614 (1964).
44. Ам. пат. 2954373 (1960); С. А., **55**, 5428c (1961).
45. Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, в сб. *Фармакология нейротропных средств*, АМН СССР, 1963, стр. 171.
46. P. Gold-Aubert, A. M. Locher, *Helv. chim. acta*, **42**, 1156 (1959); *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, **17**, 288 (1959).
47. Англ. пат. 815844 (1959); РЖХим., **1961**, 2Л199.
48. N. Fujimura, K. Ohata, K. Kawai, H. Hikida, M. Sugii, *Yakugaku Zasshi*, **79**, 587 (1959); РЖХим., **1960**, 61417.
49. В. М. Самвелян, в кн. *Арпенал и опыт его химического применения*, Ереван, **1964**, 156; Изв. АН АрмССР, Биол. науки, **18**, № 3, 15 (1965).
50. С. Ф. Торф, Н. Б. Хромов-Борисов, *ЖОХ*, **32**, 1838 (1962).
51. L. Fontaine, M. Graud, A. J. Chubert, E. Szarvasi, M. Bayssat, *Chim. Ther.*, **1968**, 463.
52. Е. М. Черкасова, А. А. Баландин, *ДАН*, **154**, 1409 (1964).
53. Ам. пат. 3069315 (1962); С. А., **59**, 7492c (1963).
54. Англ. пат. 969790 (1964); С. А., **62**, 485h (1965).
55. И. Н. Назаров, Е. М. Черкасова, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 251.
56. Е. М. Черкасова, Г. С. Еркомайшвили, Там же, **1960**, 1820.
57. Е. М. Черкасова, С. В. Богатков, *ЖОХ*, **31**, 810 (1961).
58. Е. М. Черкасова, Г. С. Еркомайшвили, Там же, **31**, 1832 (1961); **33**, 1661, 2106 (1963).
59. Е. М. Черкасова, Г. С. Еркомайшвили, Т. Н. Маковская, Чжао-Бин-Гэ, *ДАН*, **145**, 841 (1962).
60. А. С. Кучерук, *Фарм. и токсикол.*, **24**, 706 (1963); **28**, 418 (1965); **30**, 60 (1967).
61. A. Vecchi, G. Melone, G. Maffii, *Farmace Ed. sci.*, **14**, 697 (1959).
62. J. M. Glassman, F. Rauzzino, L. Freedman, *Fed. Proc.*, **23**, 181 (1964).
63. Ам. пат. 2958697 (1960); С. А., **55**, 10393c (1961).

64. И. И. Шебекова, Изв. АН Каз ССР, Сер. мед. и физиол., **1961**, № 1, 71; **1963**, № 1, 23.
65. В. В. Аракелова, Труды Алма-Атинского Мед. ин-та, **20**, 361 (1963); **21**, 627, 642 (1964).
66. Г. И. Самарина, Труды ин-та физиол. АН Каз ССР, **1964**, № 7, 39, 48; Тр. Алма-Атинского мед. ин-та, **23**, 459 (1966).
67. И. И. Шебекова, Труды ин-та физиол. АН Каз. ССР, **1964**, № 7, 28; **1965**, № 8, 52; **1968**, № 11, 77.
68. К. И. Худнева, Г. С. Литвиненко, Д. В. Соколов, Труды Ин-та хим. наук АН Каз ССР, **19**, 3 (1967).
69. I. Nubo, Chem. Pharm. Bull., **16**, 455 (1968).
70. G. Hite, M. Lokhandwala, D. B. Patel, H. Patel, P. C. Merker, A. Schafill, J. Pharm. Sci., **60**, 685 (1971).
71. Англ. пат. 1110637 (1968); С. А., **69**, 77119 (1968).
72. Y. Fujita, H. Takagi, H. Yamada, Yakugaku Kenkyu, **35**, 1 (1963); С. А., **62**, 9661 (1965).
73. S. L. Shapiro, H. Soloway, H. J. Shapiro, L. Freedman, J. Pharm. Sci., **50**, 769 (1961).
74. Франц. пат. М 150 (1961); С. А., **58**, 3361 (1963).
75. P. Heistracher, O. Kraupp, T. Schiffthaler, Arzneimittel-Forsch., **14**, 1077 (1964).
76. B. J. R. Nicolaus, L. Mariani, G. Pagani, G. Maffii, S. Testa, Ann. chim., **53**, 290 (1963).
77. P. Reynaud, R. C. Moreau, P. Bourrinet, Chim. ther., **1967**, № 2, 25.
78. M. J. Kornet, J. Med. Chem., **9**, 493 (1966).
79. Японск. пат. 18953 (1966); С. А., **66**, 37785 (1967).
80. H. Lieberman, S. Elkin, J. Pharm. Sci., **57**, 684 (1968).
81. T. Eckert, E. Kibb, H. Hoffmann, Arch. Pharm., **297**, 31 (1964).
82. Ю. М. Шилов, Материалы 2 Всес. конфер. фармацевтов (Л., 1959), М., 1961, стр. 248.
83. A. Demolis, W. Surber, T. Wagner-Jauregg, Arzneimittel-Forsch., **10**, 743 (1960).
84. M. Haering, G. Still, T. Wagner-Jauregg, Там же, **11**, 801 (1961).
85. Франц. пат. М 6209 (1968); С. А., **74**, 125201 (1971).
86. J. Vacher, G. Rispat, P. Duchene-Marullaz, Med. Pharm. Exptl., **15**, 241 (1966).
87. Ам. пат. 2901507 (1959); РЖХим., 1961, ЗЛ208.
88. E. Honkanen, Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. AII, **99**, 80 (1960).
89. Ам. пат. 2921077 (1960); С. А., **54**, 17326 (1960).
90. R. Hazard, P. Chabrier, J. Bourdais, P. Mouille, A. Rodallec, G. Gouillet, Therapie, **20**, 1043 (1965).
91. J. Thuiller, H. Nakajima, Anesth., analg., reanim., **19**, 827 (1962).
92. Пат. ФРГ 1247315 (1967); С. А., **68**, 95556 (1968).
93. O. Foussard-Blanpin, M. Rider-Deville, Anest. analg., reanim., **25**, 35 (1968).
94. С. И. Каневская, В. Б. Брасюкас, ЖОХ, **29**, 1930, 1933 (1959).
95. F. Mogi, Japan. J. Anesthesiol., **8**, 677 (1959); РЖХим. БХ, **1960**, 23494.
96. V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, Farmaco Ed. Sci., **16**, 375 (1961).
97. Пат. ФРГ 1636476 (1970); С. А., **72**, 90482 (1970).
98. G. Morelli, M. L. Stein, J. Med. Pharm. Chem., **2**, 79 (1960).
99. Пат. ФРГ 1805028 (1969); С. А., **71**, 80987 (1969).
100. T. Kaku, K. Kubota, J. Asada, Yakugaku Zasshi, **86**, 1072 (1960); РЖХим., **1968**, 4Ф 1953.
101. B. Akerman, M. Sokoll, Eur. J. Pharmacol., **8**, 331, 337 (1969).
102. B. Danielsson, L. Kronberg, F. Ljungner, Acta Pharm. Suecica, **5**, 77 (1968).
103. M. Häring, Arzneimittel-Forsch., **10**, 475 (1960).
104. M. A. Patel, Indian J. Pharmacy, **29**, 223 (1967); Licenciate, **17**, № 3, 81 (1967).
105. F. Kopáč, Sbornik Vysoke Skoly v Brno, Rada **B8**, 105 (1960).
106. H. Oelschlaeger, P. Schmersahl, Pharmazie, **20**, 283 (1965).
107. A. Lukaš, A. Borovansky, L. Kopáčova, Acta Fac. pharm. bohemosl., **12**, 189, 203 (1966).
108. A. F. Youssef, A. A. Abou-Off, M. A. Abdel Kader, J. Med. Chem., **14**, 443 (1971).
109. H. Oelschlaeger, P. Schmersahl, W. Toporski, Arch. Pharm., **294**, 488 (1961).
110. V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, Ann. chim., **51**, 699, 707 (1961).
111. C. Tegner, N. E. Willman, Acta chem. scand., **14**, 855 (1960).
112. G. Tsatsas, C. Sandris, D. Kostonassios, J. Med. Pharm. Chem., **10**, 235 (1967).

113. J. Hollowoud, A. B. A. Jansen, J. Sonthgate, Там же, **10**, 863 (1967).
114. S. Atsushi, K. Zengo, K. Kazuyuki, Nippon Yakurigaku Zasshi, **57**, 289 (1961); C. A., **57**, 15761c (1962).
115. N. Lofgren, C. Tegner, N. E. Willman, R. Dahlbom, Acta Pharm. Suecica, **2**, 79 (1965).
116. C. Tegner, K. E. Domeij, Acta Chem. Scand., **14**, 916 (1960).
117. M. Nakamura, Shikoku Acta Med., **16** (suppl), 93 (1960); Biol. A., **36**, 30843 (1961).
118. S. Osumi, Shikoku Igaku Zasshi, **25**, 431 (1969); C. A., **74**, 86211 (1971).
119. E. Frommel, Arzneimittel-Forsch., **13**, 573 (1963).
120. Е. А. Спальва, в сб. Исслед. по фармакологии ретикулярной формации, Л., 1ЛМИ, 1961, стр. 384.
121. Е. А. Спальва, Фарм. и токс., **27**, 189 (1964).
122. R. L. Mital, S. P. Venegjee, H. L. Sharma, J. Med. Pharm. Chem., **14**, 68 (1971).
123. W. L. Oppenheim, Arch. intern. Pharmacodyn., **188**, 156 (1970).
124. Ам. пат. 3281424 (1966); C. A., **68**, 2929 (1968).
125. P. N. Bhargava и др. J. Indian Chem. Soc., **38**, 77, 165, 167 (1961); **39**, 396 (1962).
126. P. N. Bhargava, P. R. Singh, J. Sci. Ind. Res., **C20**, 209 (1961); **C21**, 150 (1962).
127. P. N. Bhargava и др., Indian J. Pharmacy, **30**, 125 (1968); **31**, 126 (1969); **33**, 17 (1971); J. Pharm. Sci., **58**, 896 (1969).
128. P. N. Bhargava, S. C. Sharma, J. Indian Chem. Soc., **39**, 319 (1962).
129. S. C. Sharma, Indian J. Chem., **4**, 33 (1966).
130. Ам. пат. 2952687 (1966); C. A., **55**, 4534 (1961).
131. G. Tsatsas, N. Vassiliadon, Bull. soc. chim. France, **1962**, 736.
132. B. Samdahl, O. Solli, Y. Staalesen, Ann. Pharm. France, **23**, 355 (1962).
133. S. L. Dalal, J. J. Trivedi, J. Indian Chem. Soc., **37**, 4371 (1960); **39**, 191 (1962); **40**, 885 (1963).
134. A. Jumar, Ztschr. Chem., **1**, 25 (1961).
135. M. A. Patel, Indian J. Pharm., **27**, 281 (1965); M. A. Patel, M. N. Jindal, Arch. Intern. Pharmacodyn., **156**, 118 (1965).
136. R. F. Collins, B. J. Large, J. Pharm. Pharmacol., Suppl. **14**, 48 (1962).
137. Пат. ФРГ 1934918 (1970); C. A., **72**, 100322 (1970).
138. B. Samdahl, J. H. Glendrange, Ann. pharmac. France, **24**, 539 (1966).
139. M. E. Freed, W. F. Bruce, R. S. Hansbick, A. Maschitti, J. Org. Chem., **26**, 2378 (1961).
140. J. Y. Seifter, J. M. Glassman, C. M. Hudyma, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **109**, 664 (1962).
141. U. U. Lindberg, E. Jakupovic, B. Ulff, B. Akerman, Acta Pharm. Suecica, **7**, 543 (1970).
142. F. Heully, P. Gaucher, F. Vicari, E. Ducrocq, Ann. Med. Nancy, **3**, 1201 (1964).
143. W. R. Boehme, M. L. Graeme, W. G. Scharpf, E. Siegmund, E. Schipper, M. Tobkes, J. Med. Pharm. Chem., **4**, 183 (1961).
144. H. Schoenberger, K. D. Fucksberger, A. Petter, R. Brinkmann, W. Zwez, Pharm. Acta Helv., **42**, 163, 576 (1967).
145. H. Schoenberger, W. Sieckmann, R. Brinkmann, Arzneimittel-Forsch., **17**, 744 (1967).
146. Н. И. Куряшова, Н. В. Хромов-Борисов, ЖХХ, **32**, 1182 (1962).
147. H. Schoenberger, A. Petter, W. Zwez, Arch. Pharm., **301**, 780 (1968).
148. B. Akerman, S. Ross, Acta Pharm. Tox., **28**, 445 (1970).
149. M. S. Grewal, G. Singh, Indian J. Physiol. Pharmacol., **7**, 245 (1963).
150. Ам. пат. 3124586 (1964); C. A., **61**, 30784 (1964).
151. L. Ekblom, B. Widman, Acta Anaesthesiol. Scand., **8**, 219 (1964); **10**, Suppl., № 21, 33, № 25, 59 (1966).
152. B. Ekenstam, Minerva Anestesiol., **34**, 498 (1968).
153. A. P. Rubin, D. L. Lawson, Anaesthesia, **23**, 324 (1968).
154. А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, Н. Т. Прянишникова, А. П. Скодинов, Д. А. Харкевич, Материалы XI Всес. конф. фармакол., М., 1965, стр. 163.
155. А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, Г. И. Гуревич, Н. Т. Прянишникова, А. П. Скодинов, М. И. Шмарьян, Авт. свид. СССР 202955, Бюлл. изобр. 1967, № 20.
156. А. М. Лихошерстов, Н. Т. Прянишникова, А. С. Лебедева, И. В. Федина, А. П. Скодинов, Хим.-фарм. ж., **5**, № 6, 22 (1972).
157. Ам. пат. 2962503 (1960); C. A., **55**, 10470c (1961).
158. Ам. пат. 3334100 (1967); C. A., **68**, 68971 (1968).

159. Ам. пат. 3264309 (1966); С. А., 65, 16944 (1966).
160. R. Dahlbom, A. Mistorp, *Acta Chem. Scand.*, 15, 1367 (1961).
161. J. Dolby, *Acta Pharm. Suecica*, 6, 271 (1969).
162. Пат. ФРГ 1805924 (1969); С. А., 71, 70340 (1969).
163. B. H. Takman, G. Camougis, N. M. Lofgren, *Acta Pharm. Suecica*, 6, 25 (1969).
164. N. Lofgren, C. Tegner, *Acta Chem. Scand.*, 14, 486 (1960).
165. S. Wiedling, *Acta Pharm. Tox.*, 17, 233 (1960).
166. A. Aström, N. H. Persson, *Brit. J. Pharmacol.*, 16, 32 (1964).
167. V. Goldman, W. Gray, *J. Brit. Dental. Assoc.*, 115, 59 (1963).
168. A. Aström, *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 16, 23 (1965).
169. J. A. Thornton, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 58, 418, 420 (1965).
170. P. Malatesta, G. Migliidate, U. Alberti, *Farmaco Ed. sci.*, 17, 601 (1962).
171. Ам. пат. 3407229 (1968); С. А., 70, 28608 (1969).
172. Ам. пат. 3448198 (1964); С. А., 71, 49528 (1969).
173. T. Kurihara, N. Jino, K. Kumamoto, *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo*, 1965, № 12, 59; С. А., 68, 89851 (1968).
174. B. M. Patel, M. A. Patel, *Indian J. Pharm.*, 31, 117 (1969).
175. H. Najer, R. Giudicelli, P. Chabrier, F. Joannic-Voisinet, J. Sette, *Ann. pharm. franc.*, 17, 200 (1959).
176. T. Takada, M. Tada, A. Kiimoto, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 62, 64 (1966); С. А., 67, 72326 (1967).
177. P. Malatesta, G. Migliaccio, N. Rasori, *Ann. chim.*, 55, 133 (1965).
178. M. Fujihara, M. Hirakura, T. Mizoguchi, M. Kawanishi, Y. Sugihara, S. Ohshiro, *Yakugaku Zasshi*, 84, 88 (1969); С. А., 71, 81705 (1969).
179. K. N. Gaind, B. D. Miglani, K. C. Gupta, *Ind. J. Pharm.*, 24, 254 (1962).
180. Англ. пат. 1028099 (1966); РЖХим., 1967, 17Н268.
181. Франц. пат. САМ 110 (1966); С. А., 67, 102752 (1967).
182. Н. В. Хромов-Борисов, М. Л. Инденбом, Е. В. Карпинская, ЖОРХ, 3, 1114 (1967).
183. P. Pietra, M. L. Bruschi, F. Frimarchi, *Farmaco Ed. Sci.*, 21, 785 (1966).
184. L. Cosiia, G. DeNatale, P. Cansa, *Boll. Chim. Farm.*, 107, 261, 310 (1968).
185. Англ. пат. 1102011 (1968); С. А., 64, 18834 (1968).
186. A. Sekera, R. Pavlicek, C. Vrba, *Bull. Soc. chim. France*, 1959, 401.
187. R. Dofek, C. Vrba, *Arch. Pharm.*, 292, 44 (1959); *Experientia*, 20, 582 (1964).
188. K. Palat, V. Ješina, V. Dušek, C. Vrba, *Ceskosl. farm.*, 8, 569 (1959).
189. L. Kopačová, A. Borovansky, L. Beneš, Там же, 15, 420 (1966); 16, 316, 323 (1967); *Acta Fac. pharm. bohemosl.*, 12, 179 (1966).
190. J. Sová, L. Kopačová, *Ceskosl. farm.*, 16, 320 (1967).
191. A. Sekera, C. Vrba, *Arch. intern. pharmacodyn.*, 125, 311 (1960).
192. A. Borovansky, L. Beneš, L. Kopačová, J. Cizmarík, *Experientia*, 24, 376 (1968).
193. A. Borovansky, J. Hartl, L. Kopačová, *Ceskosl. farm.*, 20, 10 (1971).
194. I. L. G. Milsson, H. Sievertsson, R. Dahlbom, B. Akerman, *Acta Pharm. Suecica*, 5, 219 (1968).
195. Нидерл. пат. Appl. 6414837 (1965); С. А., 64, 2007 (1966).
196. L. Beneš, A. Borovansky, L. Kopačová, *Arzneimittel-Forsch.*, 19, 1902 (1969).
197. Ам. пат. 2914533 (1959); С. А., 54, 5703 (1960).
198. Англ. пат. 826668 (1960); С. А., 54, 11055 (1960).
199. Ам. пат. 3104239 (1963); С. А., 60, 1765 (1964).
200. Франц. пат. доп. 71363 к пат. 1173149 (1959); С. А., 56, 5977 (1962).
201. Швейц. пат. 400162 (1966); РЖХим., 1967, 20Н279.
202. А. Н. Кудрин, В. Г. Воробьев, М., Аминокетоны «Медицина», 1970.
203. E. Proffit, K. Kretschmann, *Wiss. Z. Tech. Hochsch. Leuna-Merseburg*, 1, 99 (1958).
204. E. Proffit, *Monatsber. Deut. Akad. Wiss. Berlin*, 2, 741 (1960); *Arch. Pharm.*, 293, 375 (1960).
205. E. Proffit, G. Schulz, *Arch. Pharm.*, 294, 292 (1961).
206. E. Hannig, B. Schobess, *Pharmazie*, 18, 456 (1963); *Arch. Pharm.*, 296, 536 (1963).
207. J. A. Gautier, C. C. Farnaux, H. Nakajima, *Med. Pharm. Exptl.*, 13, 325 (1965).
208. J. A. Gautier, C. C. Farnaux, H. Nakajima, J. Thuillier, *C. r. soc. biol.*, 158, 501 (1964).
209. J. Vacher, C. Lakatos, G. Rispalt, P. Duchene-Marullaz, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 165, 1 (1967).
210. T. Teshigahara, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 58, 67 (1962); С. А., 59, 3240a (1963).

211. N. Löfgren, U. Ragnarsson, K. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1252 (1963).
212. Чехосл. пат. 114266 (1965); РЖХим., **1967**, 5Н287.
213. Нидерл. пат. Appl., 6510965, 6511282, 6603587, 6603798, 6603799 (1966); С. А., **65**, 2276, 5471 (1966); **66**, 28666, 37775, 55373 (1967).
214. E. Proffit, A. Jumag, *Chem. Ztg.*, **84**, 421 (1960).
215. А. Н. Кудрин, Н. Г. Слюсарь, *Фарм. и токс.*, **27**, 186 (1964).
216. E. Proffit, H. Raddatz, E. Höegel, *Pharmazie*, **22**, 635 (1967).
217. H. A. Luts, W. L. Nobles, *J. Pharm. sci.*, **54**, 67 (1965).
218. E. Proffit, G. Solf, *Wiss. Z. Tech. Hochsch. Leuna-Merseburg*, **2**, 273 (1959—60).
219. E. Proffit, D. Zschumme, *Arzneimittel-Forsch.*, **11**, 574 (1961).
220. О. Л. Миджоян, Г. М. Погосян, *Изв. АН Арм. ССР, сер. хим.*, **13**, 357 (1960).
221. R. E. Lyle, C. H. Wagner, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 597 (1961).
222. Японск. пат. 2340 (1962); С. А., **58**, 7916c (1963).
223. E. Proffit, D. Hoffmeister, *Lieb. Ann.*, **644**, 84 (1961).
224. S. Senda, H. Izumi, Y. Kurita, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 783 (1962); С. А., **58**, 4460h (1963).
225. Пат. ФРГ 1193030 (1965); С. А., **63**, 8257c (1965).
226. G. B. Singh, S. P. Agarwal, B. B. Dinit, *Indian J. Pharm.*, **29**, 206 (1967).
227. G. Cantarelli, M. Carissimi, A. Cattaneo, R. D'Ambrosio, E. Grumelli, E. Mella, M. Panelli, F. Ravenna, *Farmaco Ed. Sci.*, **24**, 123 (1969).
228. J. P. Payne, D. A. Wright, *Brit. J. Anaesthesia*, **34**, 368, 379 (1962).
229. T. Irikawa, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 356, 364, 371, 379 (1962); С. А., **58**, 3349 (1963).
230. G. M. Carminati, A. Alfaro-Degan, *Boll. chim. farm.*, **102**, 173 (1963).
231. Англ. пат. 856352 (1960); С. А., **55**, 12431 (1961).
232. Англ. пат. 874096 (1959); С. А., **56**, 10165 (1962).
233. Ам. пат. 3007936 (1959); С. А., **56**, 5970 (1962).
234. R. G. Taborsky, R. J. Starkey, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 775 (1962).
235. K. Kubota, Y. Ito, Y. Morohashi, T. Urano, *Yakugaku Zasshi*, **88**, 1074 (1968); С. А., **70**, 10161 (1969).
236. Швейц. пат. 327520 (1958); РЖХим., **1961**, 4Л238.
237. A. Scriabine, K. D. Booher, J. N. Pereira, W. K. McCance, J. W. Constantine, R. C. Koch, S. Mikuius, *J. Pharm. Exptl. Ther.*, **147**, 277 (1965).
238. M. J. Rand, J. Wilson, *Eur. J. Pharmacol.*, **1**, 200 (1967).
239. G. Minardi, P. Schenikl, *Farmaco Ed. Sci.*, **23**, 1040 (1968).
240. Англ. пат. 1048000 (1966); РЖХим., **1968**, 1Н394.
241. B. M. Regan, F. T. Galysh, R. N. Morris, *J. Med. Pharm. Chem.*, **10**, 649 (1967).
242. S. Rossi, O. Pirola, F. Selva, *Farmaco Ed. Sci.*, **22**, 172 (1967).
243. A. Groffitti, M. L. Zappia, S. Rossi, *Farmaco Ed. Sci.*, **22**, 187 (1967).
244. Б. К. Даукшас, Докт. диссерт. Гос. университет, Вильнюс, 1967.
245. Б. К. Даукшас, Л. А. Пикунайте, И. А. Садлаускайте, *ЖОРХ*, **1**, 1147 (1965).
246. Б. К. Даукшас и др., Там же, **3**, 173, 330, 921, 1121 (1967).
247. Б. К. Даукшас, Л. А. Пикунайте, И. А. Дембискене, Там же, **3**, 1878 (1967).
248. E. R. Clark, *Brit. J. Pharmacol.*, **28**, 105 (1966).
249. P. Hey, G. L. Willey, *Nature*, **198**, 390 (1963).
250. F. P. Luduena, J. O. Hoppe, D. F. Page, R. O. Clinton, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 545, 555 (1961).
251. D. F. Page, R. O. Clinton, *J. Org. Chem.*, **27**, 218 (1962).
252. M. Grabowska, J. Sławiński, *Diss. Pharm.*, **17**, 1 (1965).
253. R. Paolo Da, L. Verlicchi, J. Setnikar, *J. Med. Pharm. Chem.*, **10**, 226 (1967).
254. M. Carissimi, A. Cattaneo, R. D'Ambrosio, V. De Paskale, E. Grumelli, E. Milla, F. Ravenna, *J. Med. Pharm. Chem.*, **8**, 542 (1965).
255. Швейц. пат. 390942 (1965); РЖХим., **1967**, 13Н362.
256. Франц. пат. 1190522 (1959); РЖХим., **1960**, 70649.
257. R. Cavier, M. I. Notteghem, *Therapie*, **17**, 287, 293 (1962).
258. H. Oelschläger, *Arch. Pharm.*, **293**, 442 (1960).
259. Франц. пат. M11 (1961); С. А., **58**, 1405 (1963).
260. Ам. пат. 3028428 (1962); С. А., **58**, 13844 (1963).
261. A. F. Hargreaves, H. M. Tersteegge, A. B. H. Funcke, M. C. de Jonge, W. T. Nauta, *Arch. intern. pharmacodyn.*, **135**, 442 (1962).
262. Нидерл. пат. Appl. 6710912 (1968); С. А., **69**, 76904 (1968).
263. Норв. пат. 106585 (1965); РЖХим., **1967**, 5Н273.
264. K. Orzeckowska, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **15**, 415 (1967).
265. W. R. Hardie, J. Hidalgo, J. F. Halverstadt, R. E. Allen, *J. Med. Pharm. Chem.*, **9**, 127 (1966).

266. A. Engelhardt, H. Wich, *Arzneimittel-Forsch.*, **17**, 876 (1967).  
 267. O. Gandin, *Ann. Pharm. Franc.*, **24**, 185 (1966).  
 268. Z. Votava, J. Metyssova-Sramkova, Z. Horakova, *Deut. Gesundheitsw.*, **13**, 53 (1958); *C. A.*, **56**, 7949 (1962).  
 269. L. Buchel, J. Levy, *Therapie*, **15**, 1604 (1960).  
 270. P. M. Lish, J. R. Albert, E. L. Peters, C. E. Hallen, *Arch. intern. Pharmacodyn.*, **129**, 77 (1960).  
 271. H. Hueller, W. Scheller, E. Schulz, *Acta Biol. Med. Ger.*, **12**, 682 (1964).  
 272. R. Ponci, T. Vitali, G. Bartaccini, *Farmaco Ed. Sci.*, **23**, 620 (1968).  
 273. J. Sterne, C. Hirsch, *Therapie*, **20**, 89 (1965); **24**, 735 (1969).  
 274. Франц. пат. 3334M (1965); *C. A.*, **63**, 11575 (1965).  
 275. K. Perz, F. Hradil, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 1873 (1968).  
 276. З. Вотава, И. Метисова, в сб. *Фармакология нейротропных средств*, АМН СССР, М., 1963, стр. 43.  
 277. Бельг. пат. 658868 (1965); *C. A.*, **64**, 6595 (1966).  
 278. Чехосл. пат. 120193 (1966); *C. A.*, **67**, 73454 (1967).  
 279. Чехосл. пат. 111215 (1964); *C. A.*, **62**, 14707 (1964).  
 280. O. Gisvold, H. V. Maudling, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 784 (1968).  
 281. Англ. пат. 1044309 (1966); *РЖХим.*, **1967**, 20Н242.  
 282. E. Komlos, L. E. Petocz, *Arzneimittel-Forsch.*, **20**, 1338 (1970).  
 283. G. Maechetti, O. Cegri, L. Merlo, M. L. Cicardi, V. Noseda, *Boll. Chim. Farm.*, **105**, 726 (1966).  
 284. R. Ferrini, G. Miragoli, G. Gore, *Arzneimittel-Forsch.*, **18**, 829 (1968).  
 285. W. Haefely, A. Huerlimann, H. Thoenen, *Angiologeca*, **4**, 203 (1967); *C. A.*, **67**, 62746 (1967).  
 286. J. Setnikar, *Arzneimittel-Forsch.*, **16**, 1025 (1966).  
 287. F. Ardizzone, J. Galatulas, A. Longhi, P. Pomarelli, *Там же*, **20**, 1794 (1970).  
 288. K. Hermansen, *Brit. J. Pharmacol.*, **34**, 200p (1968).  
 289. T. Kurihara, H. Takeda, K. Sagama, K. Matsuo, T. Maksumoto, M. Suzuki, A. Sato, K. Harada, *Yakugaku Zasshi*, **89**, 194 (1969); *РЖХим.*, **1969**, 22Ж195.  
 290. Франц. пат. 1534176 (1968); *C. A.*, **72**, 31631 (1970).  
 291. C. C. Farnaux, *Chim. Ther.*, **1965**, N 1, 35.  
 292. A. Pedrazzoli, L. Dall'Asta, V. Guzzon, E. Ferrero, *Farmaco Ed. sci.*, **25**, 822 (1970).  
 293. P. Soman, A. R. Laddu, *Eur. J. Pharmacol.*, **14**, 209 (1971).  
 294. A. Morales, Aguilera, E. M. V. Williams, *Brit. J. Pharmacol.*, **24**, 332 (1965).  
 295. H. H. Frey, C. K. Nielsen, *Arch. intern. Pharmacodyn.*, **162**, 93 (1966).  
 296. Ам. пат. 3452092 (1969); *C. A.*, **71**, 81025 (1969).  
 297. Франц. пат. 1356901 (1964); *C. A.*, **61**, 3074 (1964).  
 298. Японск. пат. 13086 (1962); *C. A.*, **60**, 8002 (1964).  
 299. K. Ohta, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 756 (1966); **87**, 444 (1967); *C. A.*, **65**, 19190 (1966); **67**, 107316 (1967).  
 300. E. Proffit, M. Biedermann, *J. prakt. Chem.*, **15**, 54 (1961).  
 301. G. Cantarelli, M. Carissimi, R. D. Ambrosic, P. Gentili, E. Gravelli, E. Filla, F. Ravenna, *Farmaco Ed. Sci.*, **25**, 248 (1970).  
 302. H. Boyd, V. Cang, M. J. Rand, *Arch. Intern. pharmacodyn.*, **131**, 10 (1961).  
 303. Пат. ФРГ 2060721 (1971); *C. A.*, **75**, 76463 (1971).  
 304. D. Atanacković, L. Micković, *Acta pharmac. jugosl.*, **9**, 27 (1959).  
 305. Чехосл. пат. 106505 (1963); *C. A.*, **60**, 1713 (1964).  
 306. E. D. Bergmann, Z. Goldschmidt, *J. Med. Chem.*, **11**, 1242 (1968).  
 307. R. Hertz, W. P. Tullner, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **115**, 143 (1964).  
 308. Чехосл. пат. 106506 (1963); *C. A.*, **60**, 1715 (1964).  
 309. Пат. ФРГ 1922280 (1969); *C. A.*, **72**, 55104 (1970).  
 310. Швейц. пат. 482642 (1970); *C. A.*, **72**, 111165 (1970).  
 311. Ам. пат. 3035059 (1962); *C. A.*, **57**, 11174 (1962).  
 312. Ам. пат. 3432499 (1969); *C. A.*, **70**, 106403 (1969).  
 313. V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, *Ann. Chim.*, **50**, 704 (1960).  
 314. E. Proffit, H. Raddatz, *Arch. Pharm.*, **295**, 649 (1962).  
 315. K. Sindelar, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 4315 (1968).  
 316. Франц. пат. 1562790 (1969); *C. A.*, **72**, 66923 (1970).  
 317. C. F. Huebner, E. Dongheue, P. Wenk, E. Sury, J. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2077 (1960).  
 318. K. Pelz, M. Raisner, J. O. Jilek, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 2111 (1968).  
 319. K. Greeff, J. Wagner, *Arzneimittel-Forsch.*, **19**, 1662 (1969).  
 320. E. Grumelli, A. Cattaneo, *Farmaco Ed. Sci.*, **16**, 773 (1961).  
 321. Ам. пат. 3213099 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 10Н304.

322. Пат. ФРГ 1218449 (1967); РЖХим., 1968, 19Н371.
323. L. M. Rice, E. C. Dobbins, C. H. Grogan, J. Med. Pharm. Chem., 8, 825 (1965).
324. Англ. пат. 1039441 (1966); РЖХим., 1967, 10Н360.
325. Франц. пат. 3310M (1965); С. А., 63, 13161 (1965).
326. H. F. Zipf, E. C. Dittmann, Arch. Exptl. Pathol. Pharm., 247, 544 (1964).
327. G. Martin, J. H. Draize, E. A. Kelley, Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc., 37, 2 (1962); С. А., 57, 7560 (1962).
328. Ш. Мамедов, Д. Г. Тагдиси, Р. А. Аминимуайд, Е. И. Мамедова, Изв. АН Азерб. ССР, Сер. биол. наук, 1966, № 4, 132.
329. C. Adler-Hradecky, B. Kelentey, Arch. intern. Pharmacodyn., 128, 135 (1960).
330. A. T. Modak, M. R. Rajagopal, Indian J. Med. Res., 59, 795 (1971).
331. J. C. Skou, Acta Pharm. Tox., 10, 281, 292, 297, 305, 317, 327 (1954).
332. J. Rud, Acta Physiol. Scand., 51, Suppl. 178, 1 (1961).
333. B. M. Самвелян, Изв. АН АрмССР, Биол. науки, 16, № 9, 17 (1963).
334. T. Oguma, T. Nagai, H. Nogami, Chem. Pharm. Bull., 19, 124 (1971).
335. Н. Т. Прянишникова, Докт. диссерт., АМН СССР, М., 1968.
336. J. M. Ritchie, P. Greengard, B. R. Ritchie, J. Pharm. exp. Ther., 133, 241 (1961); 150, 152, 160 (1965).
337. J. M. Ritchie, P. Greengard, Ann. Rev. Pharm., 6, 405 (1966).
338. J. M. Ritchie, B. R. Ritchie, Science, 162, 860, 1394 (1968).
339. Н. Т. Прянишникова, Хим.-фарм. ж., 4, № 1, 35 (1970).
340. E. Ariens, A. Simonis, Arch. int. Pharm., 141, 309 (1963).
341. T. Narahashi, D. T. Frazier, M. Yamada, J. Pharm. exp. Ther., 171, 32, 45 (1970).
342. C. P. Bianchi, G. E. Strobel, Trans. N. Y. Acad. Sci., 30, 1082 (1968).
343. G. E. Strobel, C. P. Bianchi, J. Pharm. exp. Ther., 172, 335, 352 (1970).
344. Н. Т. Прянишникова, ДАН, 163, 507 (1965).
345. Н. Т. Прянишникова, В. А. Пчелин, Там же, 126, 1358 (1959).
346. J. Búchi, R. Perlia, Arzneimittel-Forsch., 11, 877 (1961).
347. G. Fischer, Diss., Zürich, 1965.
348. Н. Т. Прянишникова, Фарм. и токс., 33, 178 (1970).
349. M. B. Feinstein, J. Gen. Physiol., 48, 357 (1964).
350. M. B. Feinstein, M. Paimre, BBA, 115, 33 (1966).
351. B. Chance, A. A. Azz, L. Mela, Q. Radda, H. Vainio, FEBS Letters, 3, 10 (1969).
352. S. Ohki, Biochim. biophys. acta, 219, 18 (1970).
353. A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, J. Physiol., 117, 500 (1952).
354. A. L. Hodgkin, The conduction of the nervous impulse, Liverpool, 1964.
355. G. A. Condouris, J. Pharm. exptl. Ther., 131, 243 (1961).
356. F. Ynoue, G. B. Frank, J. Pharm. exptl. Ther., 136, 190 (1962).
357. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Биофизика, 8, 461 (1963).
358. W. E. Kirkpatrick, P. Lomax, Res. Comm. Chem. Path. Pharm., 1, 149 (1970).
359. A. M. Shanes, W. H. Freygang, H. Grundfest, E. Amatniek, J. Gen. Physiol., 42, 793 (1959).
360. R. E. Taylor, Am. J. Physiol., 196, 1071 (1959).
361. M. P. Blaustein, D. E. Goldmann, J. gen. Physiol., 49, 1043 (1966).
362. F. Crescitelli, Am. J. Physiol., 169, 1 (1952).
363. G. A. Condouris, J. Pharm. exptl. Ther., 141, 253 (1963).
364. В. И. Беляев, Бюлл. эксп. биол. мед., 1964, № 5, 3; 1967, № 10, 43.
365. I. W. Moore, T. Narahashi, N. Ulbricht, J. Physiol., 172, 163 (1964).
366. L. G. Mullins, Feder. Proc., 27, 898 (1968).
367. N. B. Andersen, J. S. Gravenstein, J. Pharm. exptl. Ther., 147, 40 (1965).
368. P. W. Nathan, T. A. Sears, J. Physiol., 154, 41p (1960).
369. G. B. Frank, Feder. Proc., 27, 132 (1968).
370. J. Aceves, X. Machado, J. Pharm. exptl. Ther., 140, 138 (1963).
371. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Биофизика, 10, 625 (1965); 12, 855 (1967).
372. N. B. Andersen, J. Pharm. exptl. Therap., 163, 393 (1968).
373. В. В. Ляхович, Е. Г. Изюмов, В. А. Юрьев, Э. К. Андреевская, И. Л. Котляревский, в сб. Вопросы фармакологии нейротропных средств, Рига, 1971, стр. 165.
374. В. И. Беляев, Кандид. диссерт., АМН СССР, М., 1966.
375. A. Azz, A. Scaglia, BBA, 135, 1087 (1967); 150, 473 (1968).
376. L. Mela, Biochemistry, 8, 2481 (1969).
377. R. P. Rubin, E. Mielke, Arch. Exptl. Path. Pharm., 260, 298 (1968).
378. A. Bondani, R. Kargel, J. Cell. Physiol., 75, 199 (1970).
379. И. Марахова, Цитология, 10, 445 (1968).
380. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Бюлл. экспер. биол. мед., 1964, № 4, 3.
381. E. M. Continho, J. gen. Physiol., 49, 845 (1966).

382. B. Chance, L. Mela, E. J. Harris, Feder. Proc., **27**, 962 (1968).
383. D. H. Burt, J. W. Green, BBA, **225**, 46 (1971).
384. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Цитология, **6**, 680 (1964).
385. W. Ulbricht, Pfluger's Archiv., **272**, 68 (1960).
386. V. K. Burt, J. W. Green, Exp. Cell. Res., **65**, 170 (1971).
387. T. Eckert, Arzneimittel-Forsch., **12**, 8 (1962).
388. D. Agin, Nature, **205**, 805 (1965).
389. T. Eckert, W. Möbus, Ztschr. physiol. Chem., **338**, 286 (1964); Naturwiss., **53**, 84 (1966).
390. A. M. Shanes, N. L. Gerschfeld, J. gen. Physiol., **44**, 345 (1960).
391. G. Biro, K. Gabor, Acta biochim. biophys., **4**, 313 (1969).
392. A. S. Kuperman, M. Okamoto, A. M. Beyer, W. A. Volpert, Science, **144**, 1222 (1960).
393. M. Okamoto, A. Askari, A. S. Kuperman, J. Pharm. exptl. Ther., **144**, 229 (1964).
394. R. M. Schmidt, H. S. Rosenkranz, J. F. Ryan, Experientia, **27**, 261 (1971).
395. G. Ungar, Y. Imasato, A. S. Keats, Pharm. Res. Commun., **1**, 277 (1969); C. A., **74**, 51868 (1971).
396. A. M. Shanes, Ann. Rev. Pharmacol., **3**, 185 (1963).
397. D. Nachmansohn, Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity, N. Y., 1959.
398. D. Nachmansohn, Science, **134**, 1962 (1961).
399. D. Nachmansohn, в кн. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin, 1963, XV, стр. 701.
400. U. Pase, A. Travaglini, Friuli Med., **24**, 615 (1969); C. A., **75**, 18194 (1971).
401. H. B. Higman, E. Bartels, Biochem. biophys. acta, **54**, 543 (1961).
402. E. Bartels, D. Nachmansohn, Biochem. Ztg., **342**, 359 (1965).
403. J. M. Ritchie, C. J. Argmett, J. Pharm. exptl. Ther., **139**, 201 (1963).
404. J. C. Skou, Acta Pharm. Tox., **12**, 115 (1956).
405. Б. А. Бабичев, Фарм. и токс., **29**, 491 (1966).
406. P. F. Baker, A. L. Hodgkin, T. I. Shaw, Nature, **190**, 885 (1961).
407. I. Tasaki, I. Singer, T. Takenaka, J. Gen. Physiol., **48**, 1095 (1965).
408. Б. А. Бабичев, Фарм. и токс., **28**, 584 (1965).
409. М. И. Кужман, Вопросы мед. химии, **6**, 188 (1960); Фарм. и токс., **25**, 98 (1962).
410. М. И. Кужман, Вопросы мед. химии, **7**, 243 (1961).
411. R. B. Barglow, Introduction to Chemical Pharmacology, II ed, N. Y., 1964, 49.

Московский институт тонкой  
химической технологии  
им. М. В. Ломоносова  
Институт фармакологии  
и химиотерапии АМН СССР