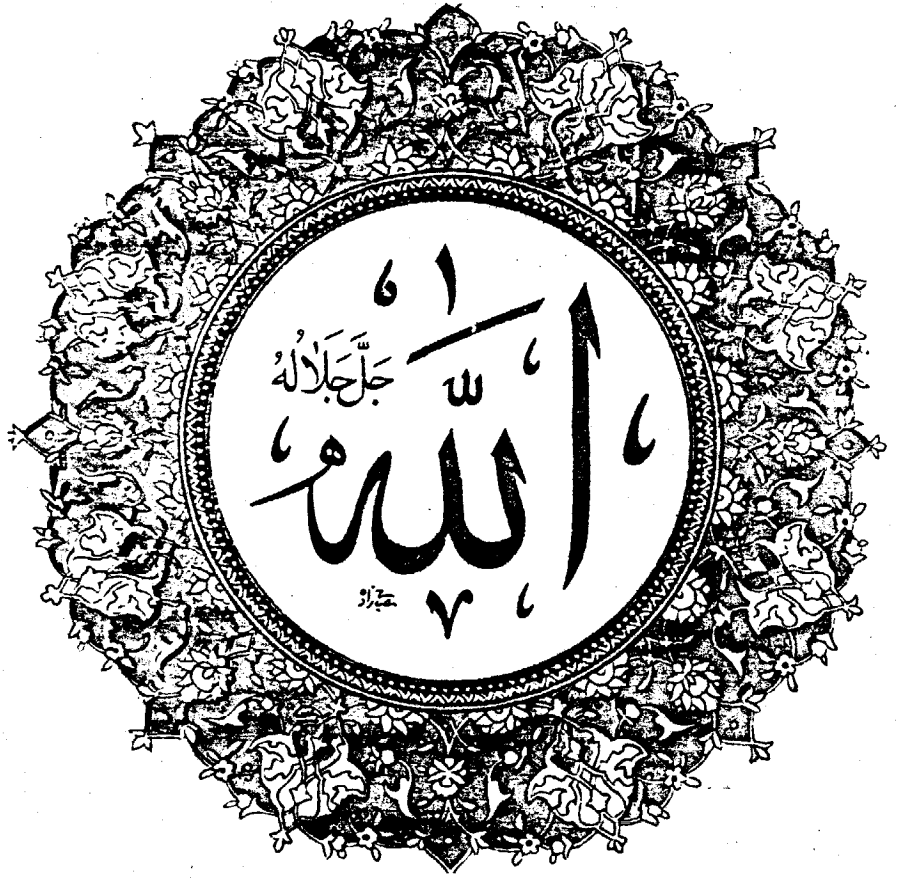


بِسْمِ



الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۱۷۳۵

شماره پایان نامه ۲۲۰۵

دانشگاه تهران

دانشکده دارو سازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع :

سنتز مشتقات جدیدی از بیحس کننده های موضعی

و بررسی اثر داروئی آنها

براهنمائی :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر حسن فرسام

نگارش :

علی اکبر صمدیان مقدم پشت شهدی

سال تحصیلی ۵۹ - ۱۳۵۸

۱۱۷۴۸

تقدیم به :

پدر بزرگوار و مادر عزیزم که در راه تحصیل
من از هیچ کوششی دریغ نکردند.

و تقدیم به :

همسر مهربانم

تقدیم به :

استاد ارجمند آقای دکتر حسن فرسام

تعیین موضوع ، کارهای عملی و تدوین این پایان نامه با همکاری و راهنمایی برادر

دکتر محمد حسین جباری صاحبزادگی انجام گرفته است . که بدینوسیله از ایشان

صمیمانه تشکر مینمایم .

فهرست مطالب

۱	مقدمه
۲	بیحس‌کننده‌های موضعی
۲	تاریخچه پیدایش
۵	روشهای آزمایش برای تعیین خاصیت بیحس‌کنندگی موضعی
۷	مکانیزم اثر بیحس‌کننده‌های موضعی
۹	رابطه ساختمان شیمیائی با فعالیت بیولوژیکی
۱۲	رابطه اثرات فارماکولوژیک و سمیت بیحس‌کننده‌های موضعی
۱۳	بخش عملی
۱۳	تهیه مواد اولیه لازم
۱۴	تهیه استر شماره I
۱۴	تهیه آمینواستر شماره II
۱۶	تهیه آمینواستر شماره III
۱۶	تهیه آمینواستر شماره IV
۱۷	تهیه مشتقات بیحس‌کننده موضعی
	سنتز ۲-آمینو - ۳ - کربو [۲ - (N و N دی متیل آمینو)
۱۸	ساتوکسی [۴ و ۵ ترا متیلن تیوفن (I _a)
	سنتز ۲ - آمینو - ۳ - کربو [۲ - (N و N دی اتیل آمینو)
۱۹	- اتوکسی [۴ و ۵ ترا متیلن تیوفن (I _b)
	سنتز ۲ - آمینو - ۳ - کربو [۲ - (N و N دی متیل آمینو)
۱۹	- ایزوپروپوکسی [۴ و ۵ ترا متیلن تیوفن (I _c)
	سنتز ۲ - آمینو - ۳ - کربو [۲ - (N و N دی بوتیل آمینو)
۲۰	- اتوکسی [۴ و ۵ ترا متیلن تیوفن (I _d)

	سنتز ۲-آمینو-۲-کربو [۲-N و N دی اتیل آمینو)
۲۱	- اتوکسی]- ۴ و ۵ پنتا متیلن تیوفن (II _B)
	سنتز ۲-آمینو-۳-کرب [۲- (N و N دی بوتیل آمینو)
۲۱	- اتوکسی] ۴ و ۵ پنتا متیلن تیوفن (II _A)
	سنتز ۲-آمینو-۳-کرب [۲- (N و N دی اتیل آمینو)
۲۲	- اتوکسی]- ۴ و ۵ دی متیل تیوفن (III _B)
	سنتز ۲-آمینو-۳-کرب [۲- (N و N دی متیل آمینو)
۲۲	پروپوکسی]- ۴ و ۵ دی متیل تیوفن (III _C)
	سنتز ۲-آمینو-۳-کرب [۲- (N و N دی متیل آمینو)
۲۲	- اتوکسی] ۶- متیل تینو (۳۲-) پیریدین (IV _A)
	سنتز ۲-آمینو-۳-کرب [۲- (N و N دی اتیل آمینو)
۲۳	- اتوکسی] ۶- متیل تینو (۳۲- C) پیریدین (IV _B)
۳۰	تفسیر اسپکترهای N.M.R
۳۲	بررسی اثر بیحس کنندگی مشتقات تهیه شده
۳۵	نتیجه و بحث
۳۶	خلاصه
۴۱	خلاصه انگلیسی (SUMMARY)
۴۲	رفرانسها

مقدمه

کاش برای یافتن فراورده‌های جدید در زمینه داروها از جمله فعالیت‌هایی است که بطور گسترده در سراسر جهان تعقیب می‌شود. به این امید که بتوان با یافتن ماده‌ای جدید دردی از مردم را کاهش داد. اگر چه نباید آنچنان خوشبین باشیم که سودجویی نشان در پس پرده را به فراموشی بسپاریم و هدف‌های فعالیت‌های تحقیقاتی را با لفافه‌های مردم پرستی فریبکارانه رنگ و روغن بزنیم. آنچه اکنون جامعه داروئی ایران نیازمند آنست، حرکت در جهت خود کفائی است و در این راه باید عمیق و دقیق بکار پرداخت.

بیحس‌کننده‌های موضعی از زمره داروهای هستند که بمقدار زیاد مصرف میشوند از میان سه دسته بیحس‌کننده‌های موضعی دسته‌استرها و از این دسته پروکائین را میتوان نام برد که بواسطه سمیت کمتر در قیاس با سایر بیحس‌کننده‌های موضعی هنوز مصرف میشوند.

سنتز مشتقات جدیدی از بیحس‌کننده‌ها با الهام از ساختمان گروه پروکائین عنوان این پایان‌نامه قرار گرفته. در این مطالعه ده جسم جدید سنتز گردیده که آزمایش‌های کیفی اثر بیحس‌کنندگی آنها را نشان داده.

این مطالعات باید با گسترش بیشتر ادامه یابد و امید است که این مختصر

بتواند مفید فایده‌ای باشد.

بیحس کننده‌های موضعی موادی هستند که از آنها معمولاً "برای درمان یک بیماری ویاعوارض

ناشی از یک بیماری استفاده نمیشود و فقط آنها را بمنظور ایجاد آرامش ، از بین بردن درد در

نواحی خاصی از بدن و ایجاد مقاومت نسبت به درد حاصل از اعمال جراحی موضعی بکار می‌برند .

این ترکیبات بطور مستقیم به روی سلولهای عصبی اثر میکنند . وسبب کاهش ویاتوقف

انتقال امواج عصبی از اعصاب afferent موجود در پوست ، سطوح مخاطی وعضلانی

به سیستم اعصاب مرکزی میگردد که باید این اثر برگشت پذیر باشد . زیرا برای اینکه یک

ماده در گروه بیحس کننده‌های موضعی قرار گیرد ، بایستی دارای اثر برگشت پذیر بر روی -

سلولهای عصبی باشد . بعنوان مثال فنل که بواسطه اثر مخرب بر روی بافتها دارای اثربیحس

کننده موضعی طولانی میباشد در گروه بیحس کننده‌های موضعی قرار نمیگیرد ولیکن باید توجه

داشت که اثر مخرب فنل بر روی بافتها بستگی به غلظت آن دارد چون فنل با غلظت کم

دارای اثر بیحس کنندگی موضعی برگشت پذیر میباشد .

بطور کلی اثرات سمی دراین داروها با افزایش خاصیت بیحس کنندگی موضعی افزایش

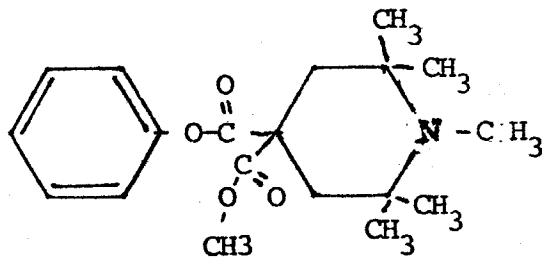
مییابد واین مسئله یکی از مشکلات موجود در تحقیق راجع به بیحس کننده‌های موضعی میباشد .

تاریخچه پیدایش :

استفاده از داروها بعنوان بیحس کننده موضعی در درمان شناسی از سال ۱۸۸۴ با

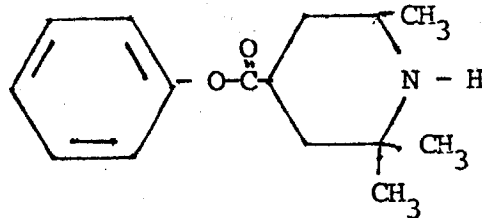
استفاده از کوکائین در چشم پزشکی آغاز شد البته قبل از آن پی برده بودند که کوکائین دارای طعم تلخ است و دارای اثر بیحس کنندگی بر روی زبان میباشد و حس چشائی را از بین میبرد. و دریافته بودند که بعد از تزریق زیر پوستی به پشت قورباغه، حیوان در مقابل تحریکات موضعی واکنش نشان نمیدهد و یا با چکاندن یک قطره از آن در چشم قورباغه قرینه چشم حیوان در مقابل نور تحریک نمی شود.

علاقه و کنجکاو در باره اثرات فارماکولوژیک کوکائین همراه با تعیین ساختمان آن و همچنین سنتز مشتقات مختلف آن برای بالا بردن و بهبودی بخشیدن به اثرات فارماکولوژیک و کم کردن اثرات سمی آن سبب پیدایش گروهی از بیحس کننده های موضعی به نام گـروه کوکائین شد که از ترکیبات این دسته میتوان α -Eucaine را نام برد به فرمول



این دارو دارای اثر بیحس کنندگی موضعی قوی میباشد ولی بعلت تحریک موضع از آن استفاده

نمی شود. برای بهبودی بخشیدن به این اثر سوء، β - اوکائین سنتز شد به فرمول زیر.

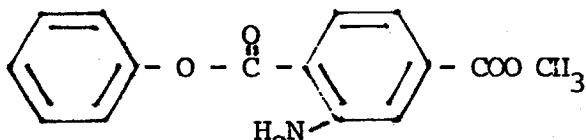


که این دارو موضع را کمتر تحریک میکند و اثر آن تقریباً " همانند " α - اوکائین می باشد.

با توجه به خاصیت بیحس کنندگی موضعی بعضی از مواد حاوی حلقه آروماتیک و همچنین

وجود گروههای بنزوکسی benzoxy و کریبومتوکسی carbomethoxy در

کوکائین تصور میشود که Methyl-3-Amino, 4-carbophenoxy Benzoate



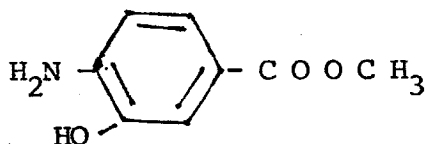
به فرمول:

دارای خاصیت بیحس کنندگی موضعی باشد ولی این جسم دارای اثر خیلی کم بر روی قرینه

بود با تبدیل گروه بنزوئیل موجود در این جسم به گروه هیدروکسیل خاصیت بیحس کنندگی

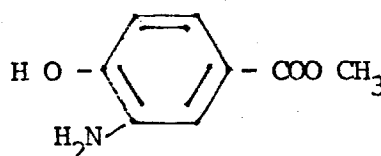
موضعی آن افزایش زیادی یافت با توجه به این تبدیل دو بیحس کننده موضعی به فرمولهای

زیر سنتز شد.



Methyl-4-Amino-3-hydroxy-benzoat

(Orthoform)



(orthocaine)

Methyl-4-hydroxy-3-amino,benzoat

با حذف گروه OH و تبدیل گروه متیل به گروه اتیل در اورتوفرم بیحس کننده دیگری

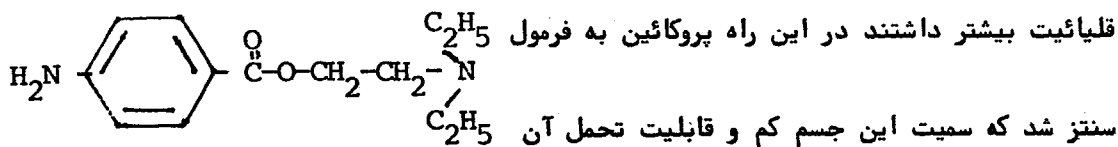
به نام بنزوکائین یا Ethyl-4-amino -benzoat سنتز شد که از راه سطحی بسیار

مؤثرتر از قبلی بود این دارو اکنون به میزان وسیعی مورد استعمال دارد و سر دسته گروهی

از بیحس کنندههای موضعی به نام مشتقات بنزوکائین میباشد. از آنجائیکه بعلت حلالیت

و قلیائیت کم بنزوکائین رانی شد به ملح مناسب تبدیل نمود که در PH فیزیولوژی قابل

تحمل و قابل تزریق باشد تحقیقات بعدی سبب سنتز مشتقاتی از آن شد که حلالیست و



بوسیله اعضاء بدن نسبتاً " خوب بود و محلول آن نیز نسبتاً " پایدار میباشد. که خود این

دارو سر دسته گروه جدیدی از بیحس کننده‌های موضعی به نام مشتقات پروکائین قرار گرفت.

گروه دیگری از بیحس کننده‌های موضعی که بعدها کشف شد گروه آنیلیدها می‌باشد. که دارای

قدرت بیحس کنندگی برابر با پروکائین هستند که به طور تصادفی پیدا شدند. به این صورت

در ساختمان یک جسم ماده‌ای به فرمول $2,2'$ dimethyl-2-diethylamino-2,6'-acetoxylide

لازم بود که بعدها متوجه شدند این ماده خود دارای اثر بیحس کنندگی موضعی می‌باشد و آن

را لیدوکائین نامیده‌اند و سردسته بیحس کننده‌های گروه آنیلیدی قرار گرفت. این دارو در

مقابل هیپرو لیز مقاومت بیشتری از گروه پروکائین از خود نشان میدهد. و قابلیت تحمل آن

بوسیله بافتها نسبتاً " خوب بوده ولی از پروکائین سمی تر است ولیکن از سایر بیحس کننده‌های

موضعی سمیت کمتری دارد.

غیر از گروه مذکور^{های} (کوکائین - استرها و آنیلیدها) بیحس کننده‌های موضعی دیگری نیز

بعدا " سنتز شدند که بعضی از آنها اکنون مورد استعمال پزشکی دارد.

روشهای آزمایش برای تعیین خاصیت بیحس کنندگی موضعی

بطور کلی بیحس کننده‌های موضعی از نظر موارد استعمال کلینیکی به گروه‌های زیر تقسیم

میشوند.

الف - بیحس کننده‌های موضعی مورد مصرف از راه سطحی

ب - بیحس کننده‌های موضعی مورد مصرف از طریق تزریق آهسته و تدریجی

ج - بیحس کننده‌های موضعی مورد مصرف از طریق توقف جریان عصبی

بنابراین برای تحقیق کامل در مورد خاصیت بیحس کنندگی موضعی یک دارو بایستی

آنها در یکی از دسته‌های فوق جایگزین کرده و سپس در مورد خاصیت آن تحقیق نمود.

با پیشرفت علم شیمی و فارماکولوژی بیحس کننده‌های موضعی را می‌توان علاوه بر روشهای

فوق‌الذکر (*invivo*) برای تعیین قدرت و سمیت آنها از آزمایشات (*invitro*)

هم استفاده کرد. بطور کلی برای سنجش خاصیت بیحس کنندگی موضعی داروها یکی از سه

طریق زیر را می‌توان انجام داد.

۱ - اثر دادن بر روی عصب سیاتیک خوکچه هندی

۲ - تزریق زیر پوستی به خوکچه هندی برای تعیین ایجاد حساسیت در پوست

۳ - چکاندن در چشم خرگوش و اندازه گیری زمان محو رفلکس قرنیه

از نظر سم شناسی نکته جالب توجه در باره این سری از داروها این است که هر چه خاصیت

بیحس کنندگی آنها افزایش یابد سمیت آنها نیز افزایش می‌یابد و به‌طور کلی سمیت بیحس

کننده‌های موضعی مربوط به تحریک موضع و تضعیف سیستم قلبی عروقی می‌باشد.

برای سنجیدن میزان تحریک موضعی آنها را به زیر پوست خرگوش هم تزریق می‌کنند.

و برای تعیین ID_{50} بیحس کننده‌های موضعی آنها را به صورت داخل وریدی به خرگوش

توزیع می‌نمایند که برای پی بردن به میزان سمیت عمومی این داروها دانستن ID_{50} لازم

است . (1) .

مکانیسم اثر بیحس کننده‌های موضعی :

بیحس کننده‌های موضعی بطور کلی هم از تولید وهم از هدایت ایمپالس های عصبی جلو

گیری می‌کنند . و اثر عمده آنها روی غشاء سلول عصبی می‌باشد . این داروها به دو

صورت در موضع بیحسی ایجاد می‌کنند . (2)

۱ - اثر بروی اعصاب محیطی

موقعیکه شاخه عصبی مجزا تحت تاثر بیحس کننده‌های موضعی قرار گیرد یک سری

پدیده‌هایی بوقوع می‌پیوندد که مبهمترین آنها بالا رفتن آستانه تحریک ، کم شدن سرعت

هدایت و بالاخره توقف کامل هدایت می‌باشد بنظر می‌رسد که بیحس کننده‌های موضعی

سبب ثبوت ، پایداری غشاء عصبی و دیپلاریزاسیون غشاء عصبی میگردند در نتیجه هم ایجاد

و هم انتشار موج عصبی را متوقف می‌کنند . عمل دیپلاریزاسیون آنها ناشی از ایجاد اخلال در

ورود و خروج یونهای Na^+ و K^+ در طول غشاء عصبی میباشد . مطالعات بعدی نشان داد

که یون کلسیم ، باعث از بین رفتن خاصیت بیحس کنندگی موضعی پروکائین بر روی سلولهای

عقددهای نخاعی قورباغه میگردد و همچنین اعضاء و بافت‌هایی که قابلیت تحریک پذیری -

دارند سبب آزاد شدن یون کلسیم میگردند. تصور شده است که کلسیم در حالت عادی به صورت متصل با فسفولیپیدها میباشد و بیحس کننده‌های موضعی با تشکیل کمپلکس با فسفولیپیدهای غشاء عصبی سبب آزاد شدن یون کلسیم میگردند و در نتیجه این جابه جایی عمل تحریک پذیری عصب متوقف میگردد و از طرف دیگر با افزایش غلظت Ca^{++} اثر بیحس کننده موضعی از بین میرود.

۲ - اثر بر روی استیل کولین

چون استیل کولین در عصب یک عامل دپلاریزه کننده است بنظر میرسد که بیحس کننده‌های موضعی سبب بالا رفتن مقاومت و پایداری سلولهای عصبی در مقابل استیل کولین میگردند و در نتیجه جلوگیری از عمل دپلاریزاسیون از هدایت عصبی نیز ممانعت بعمل می‌آید، (1) بطور خلاصه یک مکانیسم صحیح که چگونگی تأثیر بی‌حس کننده‌های موضعی را در نفوذ پذیری غشاء عصبی نشان دهد در حال حاضر وجود ندارد. از طرفی گفته می‌شود که اثرات بیحس کنندگی، در یک سری از داروها با افزایش فشار سطحی چربیها نسبت مستقیم دارد.

در دنباله این کار است که (schwes 1958,63) پیشنهاد کرده

است که بیحس کننده‌های موضعی با زیاد کردن فشار سطحی لیپیدهای موجود در غشاء عصبی عمل بلوکه کردن را انجام میدهند. و بطور کلی می‌توان گفت که بیحس کننده‌های موضعی از طریق بالا بردن درجه بی‌نظمی غشاء سلولی روی نفوذ پذیری آن اثر می‌گذرانند.