ETH zürich

ETH Library

Synthesis and study of biological activity of procaine and acetylcholine analogues with relatively rigid intermediate chain

Doctoral Thesis

Author(s):
Malik, Mohinder Singh

Publication date:
1978

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000232520

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

Diss. No. 6183

Synthesis and Study of Biological Activity of Procaine and Acetylcholine Analogues with Relatively Rigid Intermediate Chain

DISSERTATION

submitted to the
Swiss Federal Institute of Technology
Zurich
for the degree of Doctor of Natural Sciences

presented by

MOHINDER SINGH MALIK
M. Pharm. (Pharmaceutical Chemistry),
Panjab University, Chandigarh (India)
born June 9, 1937
Citizen of India

Accepted on the recommendation of
Prof. Dr. J. Büchi
Prof. Dr. X. Perlia

Juris Druck + Verlag Zürich
1978

8 Summary

The synthesis of some procaine and acetylcholine analogs with α- and/or β-carbon atoms of ethylene moiety of the intermediate chain incorporated in cyclohexane ring have been described. The influence of such structural changes in the parent compounds have been evaluated for the biological activity, particulary local anesthetic and cholinergic acitivity and in addition the acetylcholine analogs were assessed for their enzymatic hydrolysis.

The synthesis of primary and secondary amino esters was possible by the conventional methods of esterification, by reacting the acid chloride with the corresponding amino alcohol in the presence of pyridine. The synthesis of tertiary amino esters could be achieved only by the use of grignard reaction through which the amino alcoholate was obtained and the same was reacted further with acid chloride in DMF. The structures of the intermediate and the final compounds have been supported by UV-, IR- and ^{1}H-NMR spectral study.

The acetylcholine analogs exhibited the antagonistic property in the methods employed for the evaluation of their activity. The relative slow enzymatic hydrolysis also confirms the antagonistic character of these compounds.

The open chain compounds and the compounds with α-carbon substituted possess higher infiltration anesthetic activity than the parent compound (procaine). The index of activity of α-carbon substituted compounds, which are relatively rigid in theis constitution is higher than the corresponding open chain analogs. The β-carbon substituted analogs of procaine exhibited surface anesthetic activity comparable to lidocaine but lower

than pantocaine. The α-, β-disubstituted compound, the most rigid in configuration is less active than the standard compounds (lidocaine and pantocaine).

The relevant literature on intermediate chain of local anesthetically active and cholinergic compounds has been reviewed in the general part.

Zusammenfassung

Synthese und Studium der biologischen Wirksamkeit von Procain- und Acetylcholin-Analogen mit relativ starrer Zwischenkette

Es wird die Synthese einiger Procain- und Acetylcholin-Analoger beschrieben, in denen das α- und/oder β-Kohlenstoff-Atom der Aethylen-Zwischenkette in einen Cyclohexan-Ring eingebaut ist. Der Einfluss dieser Strukturänderungen an den beiden Muttersubstanzen auf die biologische, besonders die lokalanästhetische und cholinerge Aktivität wurde geprüft; zusätzlich wird bei den Acetylcholin-Analogen über enzymatische Hydrolyse-Untersuchungen berichtet.

Die Herstellung der primären und sekundären Aminoester erfolgte nach einer konventionellen Veresterungsmethode druch Umsetzen der Säurechloride mit den entsprechenden Aminoalkoholen in Gegenwart von Pyridin. Die tertiären (α-substituierten) Aminoester waren nur via Grignard-Reaktion zugänglich, in der das erhaltene Aminoalkoholat mit dem entsprechenden Säurechlorid in DMF umgesetzt wurde. Die Struktur der Zwischen- und Endprodukte wurde UV-, IR- und ^{1}H-NMR-spektroskopisch abgesichert.

Die Acetylcholin-Analogen erwiesen sich in den gewählten pharmakologischen Testmodellen als Acetylcholin-Antagonisten. Die im Vergleich zur Muttersubstanz relativ kleine enzymatische Hydrolysegeschwindigkeit der Versuchssubstanzen deutet ebenfalls auf ihren Antagonistencharakter hin.

Die offenkettigen und α-Kohlenstoff-substituierten Procain-Analogen sind alle infiltrationsanästhetisch wirksamer als Procain, wobei die α-Kohlenstoff-substituierten, relativ starren Derivate einen höheren Aktivitätsindex aufweisen als die entsprechenden offenkettigen Verbindungen. Die β-substituierten Procain-Analogen zeigen im Vergleich zu Lidocain eine ähnliche, im Vergleich zu Pantocain jedoch geringere oberflächenanästhetische Aktivität, während das starrste, α-, β-disubstituierte Derivat weniger wirksam ist als die beiden oberflächenanästhetischen Vergleichssubstanzen.

Die einschlägige Literatur über Aethylenzwischenketten-Modifikationen bei Lokalanästhetica und Cholinergica wird übersichtsmässig besprochen.