

Synthese einiger lokalanästhetisch und tuberkulostatisch wirksamer Derivate des 2-Oxy-4-aminochinolins

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG
DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE
PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON
RICHARD LIEBERHERR

dipl. ing. chem.
von Kappel (St. Gallen)

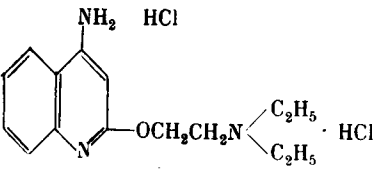
Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi
Korreferent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka

1950
Juris-Verlag, Zürich

Tabelle 22.

Die lokalanästhetische Wirksamkeit des 2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin-Hydrochlorids.

(Gruppe 3)

		2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin-Hydrochlorid		
Nr.	Aether-Rest R	Anästhetischer Index		Gewebs- reizung
		Oberfläche Kokain = 1	Leitung Novocain = 1	
17	Diäthylaminoäthoxy-	1,9	3,4	+ (—)

Bei den Verbindungen der Gruppe 2 zeigt ebenfalls das 2n-Butoxy-Derivat die grösste Oberflächen-Wirkung, während die 2n-Amyloxy-Verbindung bei der Leitungs-Anästhesie am stärksten wirkt. Die Gewebsreizungen sind im allgemeinen stärker als bei den Verbindungen der Gruppe 1, was auf Grund der Literaturarbeiten erwartet werden konnte. Das völlige Fehlen der CO-Gruppe in der Säureamid-Brücke scheint einen günstigen Einfluss auf die Reizwirkung zu verursachen. Das Eintreten einer umgekehrten Säureamidbrücke ins Molekül bewirkt bei gleichbleibender lokalanästhetischer Wirksamkeit ein starkes Anwachsen der Reizwirkung.

Ueberraschenderweise wirkt die Verbindung der Gruppe 3 ziemlich stark lokalanästhetisch, während die Gewebsreizung relativ gering ist.

IV. Zusammenfassung

1. Die Theorie der Lokalanästhesie wird kurz besprochen. Es wird eine Uebersicht über die nach funktionellen Gruppen geordneten Lokalanästhetika gegeben. Die lokalanästhetisch wirksamen Alkoxy-chinolin-Derivate werden nach ihren funktionellen Gruppen geordnet. Bei dieser Stoffklasse werden die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung eingehender besprochen.

2. In der vorliegenden Arbeit wird eine eigene Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline ausgearbeitet und genau beschrieben. Es wurde eine homologe Reihe dieser Verbindungen hergestellt, die zum Teil in der Literatur noch nicht beschrieben sind. Es sind dies:

2-Methoxy-4-amino-chinolin	K _p /0,05	135°
2-Aethoxy-4-amino-chinolin	F	127°
2n-Propyloxy-4-amino-chinolin	F	79°
2n-Butoxy-4-amino-chinolin	F	85°
2n-Amyloxy-4-amino-chinolin	F	122°
2n-Hexyloxy-4-amino-chinolin	F	118°
2n-Heptyloxy-4-amino-chinolin	F	128°
2-iso-Propyloxy-4-amino-chinolin	F	112°
2-iso-Butyloxy-4-amino-chinolin	F	78°
2-iso-Amyloxy-4-amino-chinolin	F	76°
2-(opt.akt.iso)-Amyloxy-4-amino-chinolin	F	82°
2-Cyclohexyloxy-4-amino-chinolin	F	125°
2-Allyloxy-4-amino-chinolin	F	75°

Auf Grund der strukturellen Aehnlichkeit der 2-Alkoxy-4-Amino-chinoline mit den tuberkulostatisch wirksamen 2-Alkoxy-5-amino-pyridinen wurden die oben aufgeführten Verbindungen auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit untersucht.

3. Die Aminogruppe einiger 2-Alkoxy-4-amino-chinoline wurde mit Diäthylaminoäthylchlorid alkyliert, wobei 10 neue lokalanästhetisch wirksame Verbindungen entstanden:

2-Methoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	142°
2-Aethoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	166°
2n-Propyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	151°
2n-Butoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	160°
2n-Amyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	166°
2n-Hexyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	172°
2n-Heptyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	182°
2-iso-Propyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	147°
2-iso-Butoxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	156°
2-iso-Amyloxy-4-(diäthylaminoäthyl)-amino-chinolin	K _p /0,05	177°

Die Hydrochloride dieser 10 Basen wurden auf ihre lokalanästhetische Wirksamkeit untersucht.

4. Es wird eine Synthese einiger neuer 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin beschrieben:

2-Aethoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	60°
2n-Propyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	Kp/0,05	158°
2n-Butoxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	39°
2n-Amyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	65°
2n-Hexyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	62°
2n-Heptyloxy-4-(diäthylaminoacetyl)-amino-chinolin	F	44°

Die Hydrochloride dieser 6 Basen sind lokalanästhetisch wirksam und wurden zur pharmakologischen Untersuchung gegeben.

5. Die Synthese des 2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolins wird beschrieben. Das Hydrochlorid dieser Verbindung zeigt nur sehr schwache Wirkung auf der Zunge, doch erwies es sich bei der pharmakologischen Prüfung als ein gutes Leistungsanästhetikum.

6. Es wird die Synthese des symm.bis-N-(2n-Butoxy-chinoly-4-)-harnstoffes beschrieben. Diese Verbindung wurde bei den Versuchen zur Herstellung von Urethan-Derivaten der Chinolin-Reihe als einziges definierbares Produkt erhalten.

7. Die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen der hergestellten Verbindungen werden zusammengestellt und kurz besprochen. Dabei zeigen sowohl die tuberkulostatisch wirksamen Zwischenprodukte als auch die lokalanästhetisch wirksamen Endprodukte ganz ähnliche Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung. Für die überraschende Ähnlichkeit dieser Zusammenhänge bei zwei völlig voneinander verschiedenen pharmakologischen Wirkungsarten sind wahrscheinlich physikalisch-chemische Eigenschaften verantwortlich. Die Wirksamkeit der Tuberkulostatika hängt zum Teil von ihrem Eindringungsvermögen in die lipoidreichen Schutzschichten der Tuberkelbazillen ab. Die Lipidlöslichkeit dieser Stoffe dürfte daher eine ähnliche Rolle spielen wie bei den Lokalanästhetika, wo die Wirksamkeit ebenfalls vom Eindringungsvermögen der Präparate in die lipoidreichen Schichten der Nervenzellen abhängig ist.