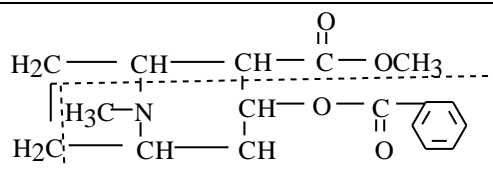


Препараты, производные парааминобензойной кислоты (ПАБК).

Сложные эфиры ПАБК применяют в качестве местноанестезирующих средств. Предпосылкой создания этой группы синтетических лекарственных веществ явилось исследование химической структуры кокаина, обладающего местноанестезирующим действием, вызывающим наркотическую зависимость.

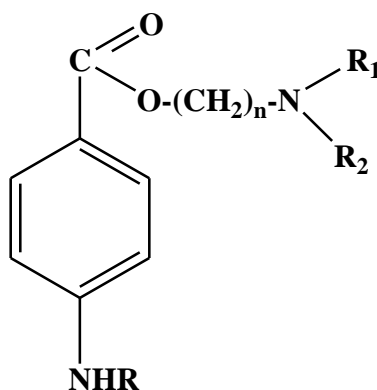
В результате исследований химической структуры производных кокаина и их фармакологического действия было установлено, что местноанестезирующий эффект обусловлен не всей молекулой кокаина, а отдельными ее структурными элементами, названными анестезиофорной группой (помечена пунктиром в структуре кокаина)

Кокаин

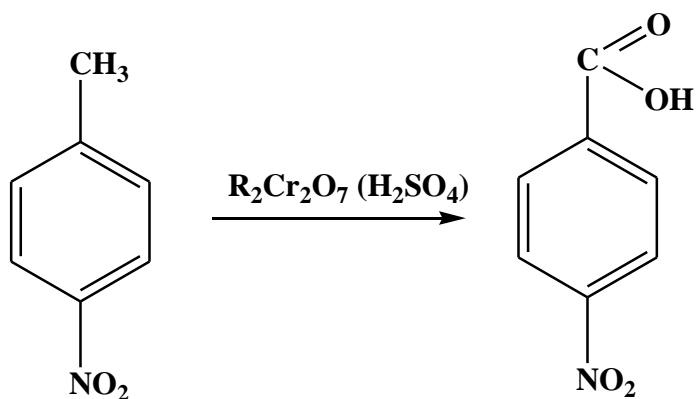


На основе полученных данных было синтезировано и исследовано несколько тысяч соединений, содержащих анестезиофорную группу. Из них наиболее высокую активность проявили пиперидиновые моно- и бициклические производные, а также производные диалкиламиноацетанилида и производные ПАБК.

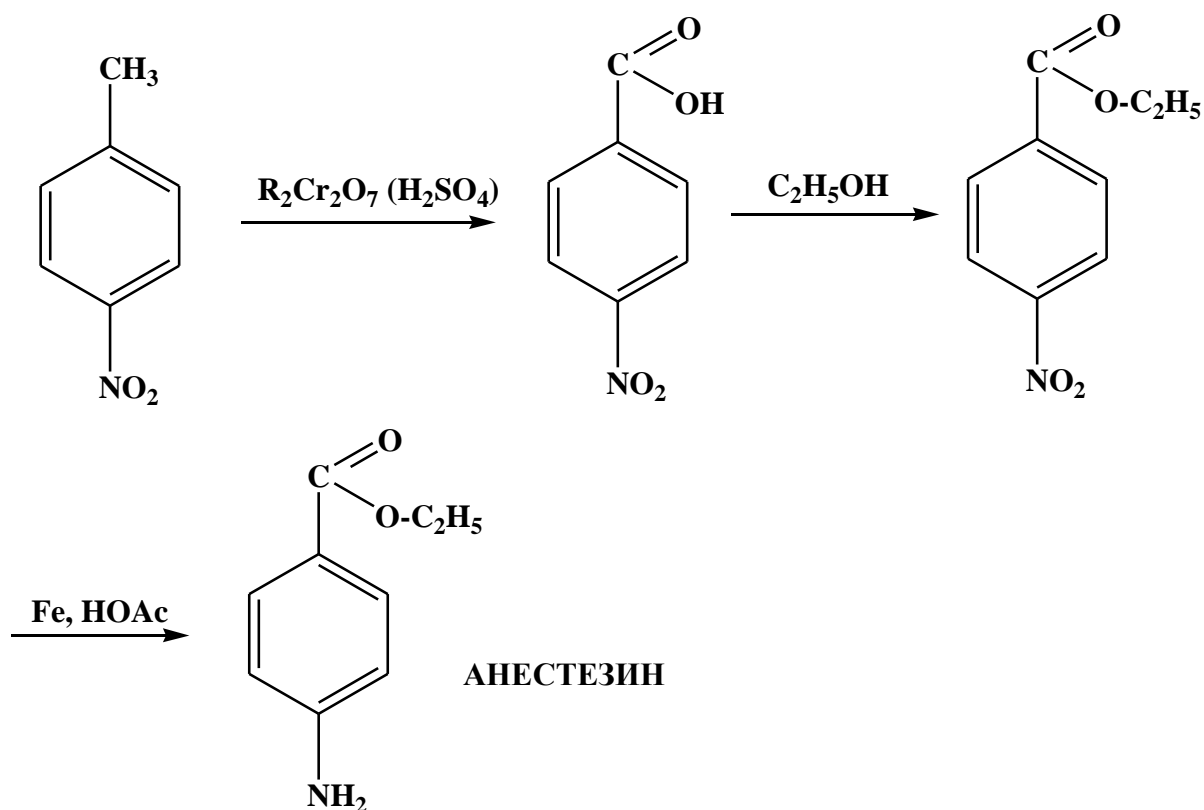
С общей формулой



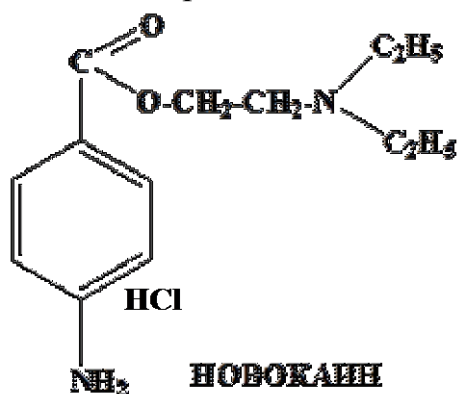
К ним относятся анестезин, новокаин, дикаин, новокаинамил. Исходным продуктом для синтеза всех четырех препаратов служит пара-нитробензойная кислота (или ее хлорангидрид). П-Нитробензойную кислоту можно получить окислением пара-нитротолуола хромовой смесью.



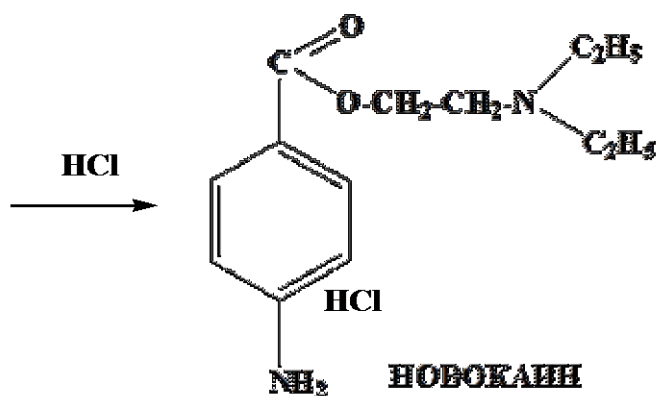
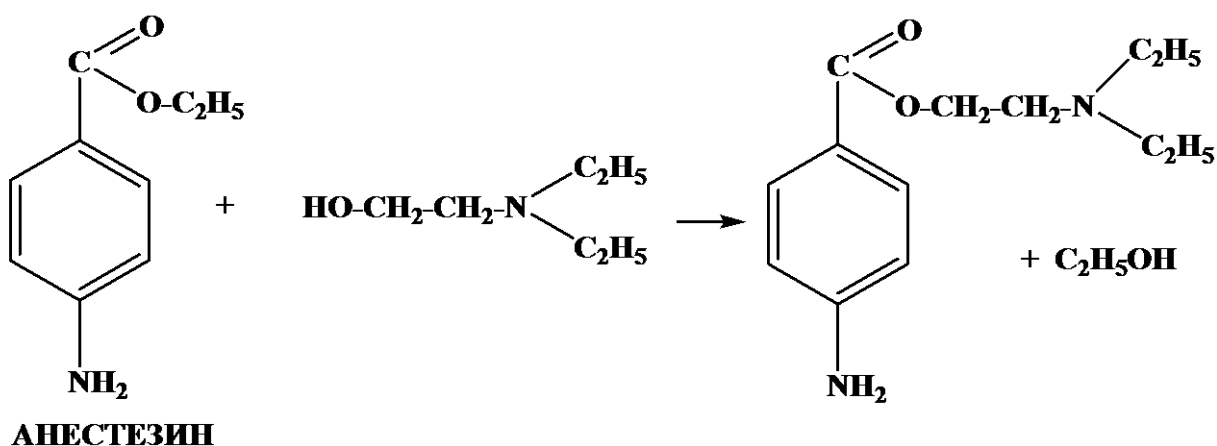
Анестезин получают этерификацией п-нитробензойной кислоты этиловым спиртом с последующим восстановлением железом в присутствии уксусной кислоты:



Наиболее простой и экономный способ получения новокаина



основан на переэтерификации анестезина β -диэтиламиноэтанолам в присутствии этилата натрия:

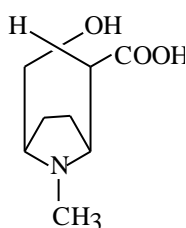


Кокаин является бензоильным производным метилового эфира эггонина и обладает очень сильным физиологическим действием на нервную систему и на окончания чувствительных нервов, благодаря чему наступает местная анестезия. Но “опьяняющее” действие кокаина на нервную систему и токсичность ограничивают его применение в широких масштабах.

Исследования по выяснению строения, путей синтеза и физиологической активности кокаина привели к изысканию более совершенных синтетических препаратов с местноанестезирующей активностью.

При установлении связи между строением и физиологической активностью было выяснено, что основной анестезиофорной группой в кокаине является бензоильный остаток. Это подтверждается тем, что свободный эггонин и его метиловый эфир не обладают анестезирующей активностью.

Эггонин



Анестезирующая активность уменьшается при замене бензоила остатками других ароматических кислот и полностью уничтожается остатками алифатических кислот.

Карбометоксильная группа и пирролидиновый цикл, входящие в состав структуры кокаина, не являются необходимыми структурными группировками.

Таким образом, изучение роли отдельных элементов структуры кокаина в проявляемом им анестезирующем действии, привели в 1897 году к первым заменителям кокаина - эукаинам.