

Diss. ETH Nr. 8106

SYNTHESE, LOKALANÄSTHETISCHE WIRKUNG UND KONFORMATIONSANALYSE
EINIGER 2-SUBSTITUIERTER
3,1-BENZOXAZIN-4-ONE UND CHINAZOLIN-4-ONE
ALS BEITRAG ZUR FRAGE DER PHARMAKOLOGISCH AKTIVEN KONFORMATION

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels eines
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von
ROMAN SCHMID
eidg. dipl. Apotheker
geboren am 5. September 1954
von Tujetsch (Graubünden)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. X. Perlia, Referent
PD Dr. T.K. Ha, Korreferent
Prof. Dr. P.G. Waser, Korreferent

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, Aufschlüsse über die pharmakologisch aktive Konformation zu erhalten, welche bei Lokalanästhetica während der Interaktion zwischen Wirkstoff und biologischem Aktivitätszentrum durchlaufen werden. Dabei wurde das Prinzip verfolgt zunehmend rigide Pharmaka herzustellen, um Verbindungen geringer molekülinterner Rotation und hoher räumlicher Spezifität zum biologischen Aktivitätszentrum zu erhalten. Zu diesem Zweck wurden 2-substituierte 3,1-Benzoxazin-4-one und 2-substituierte Chinazolin-4-one hergestellt. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte durch Elementaranalyse, Infrarot-, UV/Vis-, Kernresonanz- und Massenspektroskopie. Da sich die 3,1-Benzoxazin-4-one als sehr hydrolyseempfindlich erwiesen, musste auf die Prüfung ihrer lokalanästhetischen Wirksamkeit verzichtet werden. Alle hergestellten, chemisch stabilen Chinazolin-4-one zeigten am isolierten N. ischiadicus vom Frosch lokalanästhetische Wirksamkeit in der Grössenordnung von Procain. Ihre energetisch günstigsten Konformationen wurden durch quantenchemische Berechnungen ermittelt, wobei die PCILO-Methode (perturbative configuration interaction using localized orbitals) angewendet wurde. Die Wirksamkeit der Chinazolin-4-one nahm mit steigender molekülinterner Rotationsfreiheit und Lipophilität zu. Eine gewisse Flexibilität des Pharmakons gegenüber dem biologischen Aktivitätszentrum scheint somit für eine gute Wirksamkeit von Vorteil zu sein.

S U M M A R Y

The submitted research work deals with the determination of the pharmacologically active conformation of local anesthetics during the pharmacon-receptor interaction. The investigation is based on the synthesis of drug molecules with increasing rigidity, in order to obtain substances with a small degree of rotational freedom and with a high specificity with respect to the receptor. To this purpose 2-substituted benzoxazine-4-ones and 2-substituted quinazoline-4-ones have been synthesized. All substances were characterized by means of elemental analysis, ultraviolet spectroscopy, infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy and mass spectrometry. As the 3,1-benzoxazine-4-ones were very sensitive to hydrolysis, their local anesthetic activity could not be determined. On isolated frog nerves all quinazoline-4-one derivatives showed local anesthetic activity in the order of magnitude of procaine. Their energetically stable conformations were determined by the quantum chemical approximation Perturbative Conformation Interaction using Localized Orbitals (PCILO). The local anesthetic activity of the quinazoline-4-one derivatives increased with increasing degree of rotational freedom and lipophilicity. A certain flexibility of the pharmacon in relation to the receptor seems to be of advantage for local anesthetic activity.