

ZUSAMMENFASSUNG

Benzoessäure und p-Chlorbenzoessäure setzten sich mit Isopropenylacetat und Mercurisulfat oder Schwefelsäure als Katalysator zu den entsprechenden Anhydriden um.

Benztriazol ergab unter den gleichen Bedingungen mit: a) Mercurisulfat, 81% N-Isopropenylbenztriazol; b) Mercuriacetat, 20% eines Gemisches ähnlicher Anteile von Isopropenylbenztriazol und N-Acetylbenztriazol; c) Schwefelsäure, 95% N-Acetylbenztriazol.

Mit Benzimidazol konnte unter ähnlichen Bedingungen nur das N-Acetylderivat in 55–62,5% Ausbeute isoliert werden.

Technisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

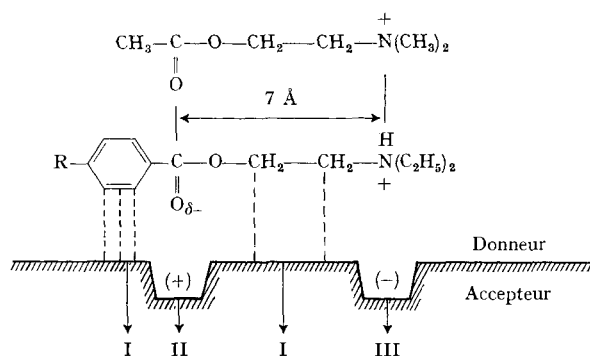
243. Synthèse et action de quelques anesthésiques locaux dérivés de la procaine

par J. Büchi, J. Enézian¹⁾ et G. Valette; G. Valette et C. Pattani

(2 V 60)

D'une façon générale, les caractéristiques de structure communes à tous les anesthésiques locaux se ramènent à la présence d'un pôle relativement lipophile (responsable de l'affinité des anesthésiques pour les lipides de la cellule nerveuse), d'un pôle relativement hydrophile (responsable du transport de la molécule dans les milieux aqueux de l'organisme) et enfin d'une partie médiane qui relie les deux pôles. Dans le cas de la procaine cette partie médiane a une longueur de 7 Å, qui très probablement correspondrait dans le système donneur-accepteur à une répartition analogue, mais de signes opposés, chez l'accepteur de la cellule nerveuse²⁾.

Mentionnons l'analogie de cette partie médiane avec celle de l'acétylcholine:



I Liaisons de VAN DER WAALS

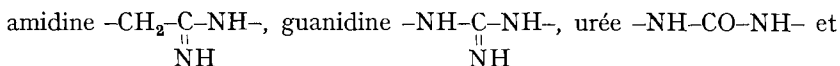
II Liaisons électrostatiques

III Liaisons ioniques

¹⁾ J. ENÉZIAN, Thèse 2710 E. P. F. Zurich, 1959.

²⁾ J. BÜCHI, J. ENÉZIAN & G. ENÉZIAN, Communication présentée à la section scientifique du XIX^e Congrès International des Sciences Pharmaceutiques, du 6–10 septembre 1959 à Zurich; J. BÜCHI, Die Pharmaka des autonomen Nervensystems, Subsidia Pharmaceutica I, Therapeutische Stoffklassen, Zürich 1957.

Certains travaux effectués dans nos laboratoires soit sur les anesthésiques³⁾, soit dans des domaines voisins⁴⁾ ont permis de constater le parallélisme pharmacodynamique entre les produits isostères, autrement dit entre les produits ayant des groupements chimiques dont la configuration électronique est voisine et contient le même nombre d'électrons périphériques. Dans le domaine des anesthésiques locaux, considérant la fraction médiane, la procaine $-\text{CO}-\text{O}-$, le procainamide $-\text{CO}-\text{NH}-$ et la thioprocaine $-\text{CO}-\text{S}-$ étaient connues. Les dérivés à fonction



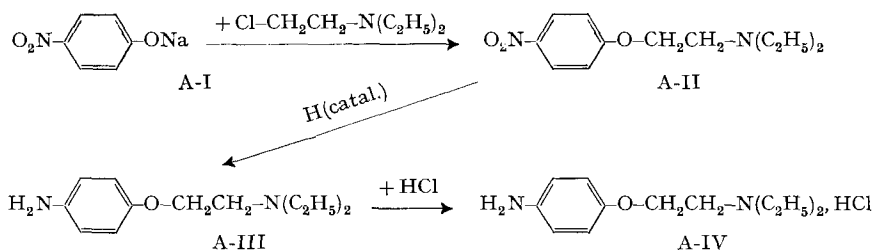
uréthane $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$ ont aussi donné des anesthésiques.

Afin d'étudier les modifications pharmacodynamiques apportées par d'autres dérivés, nous avons fait la synthèse de dérivés de la procaine, dans lesquels le groupe carboxylé est remplacé par les fonctions $-\text{O}-$ (éther), $-\text{S}-$ (thioéther), $-\text{SO}-$ (sulfoxyde), $-\text{SO}_2-$ (sulfone), $-\text{CH}_2-$ et $-\text{CO}-$; les essais d'introduction du groupe $-\text{CH}(\text{OH})-$ n'ont pas encore abouti.

Partie expérimentale

I. Opérations chimiques. – Les F. (non corr.) ont été déterminés au bloc de KOFLER. Les microanalyses ont été effectuées sous la direction du Dr. H. LEHNER dans les laboratoires de microchimie de WANDER à Berne.

A. Chlorhydrate de l'éther p-aminophényl-diéthylaminoéthylque (voir schéma). – Nous avons préparé l'amine A-III selon ⁵⁾ avec quelques modifications.



Ether p-nitrophényl-diéthylaminoéthylque (A-II): Dans un ballon tricol de 1 l, muni d'un bon agitateur, d'un réfrigérant et d'un thermomètre, on ajoute à une suspension de p-nitrophénate de sodium (préparée par addition de 42 g de p-nitrophénol à une solution de 12 g d'hydroxyde de sodium dans 45 ml d'eau) 62 g de carbonate de potassium, 210 ml de xylène et 51 g de chlor-

³⁾ J. BÜCHI, G. LAUENER, L. RAGAZ, H. BÖNIGER & R. LIEBERHERR, *Helv.* **34**, 278 (1951); H. BÖNIGER, Thèse 1821 E. P. F. Zurich, 1950. – J. BÜCHI, L. RAGAZ & R. LIEBERHERR, *Helv.* **32**, 2310 (1949); **34**, 1380 (1951); R. LIEBERHERR, Thèse 1803 E. P. F. Zurich, 1950. – J. BÜCHI, *Arzneimittel-Forsch.* **2**, 1 (1952); *Lokalanästhesie und Lokalanästhetika*, p. 44, Verlag Georg Thieme, 1959.

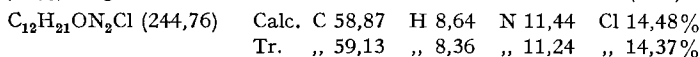
⁴⁾ J. BÜCHI, J. AMMANN, R. LIEBERHERR & E. EICHENBERGER, *Helv.* **36**, 75 (1953); J. AMMANN, Thèse 2124 E. P. F. Zurich, 1952. – J. BÜCHI, H. R. MEYER, R. HIRT, F. HUNZIKER, E. EICHENBERGER & R. LIEBERHERR, *Helv.* **38**, 670 (1955); H. R. MEYER, Thèse 2185 E. P. F. Zurich, 1954. – J. BÜCHI, M. PROST, H. EICHENBERGER & R. LIEBERHERR, *Helv.* **35**, 1527 (1952); **36**, 819 (1953); M. PROST, Thèse 2103 E. P. F. Zurich, 1952. – J. BÜCHI, G. ENÉZIAN, H. EICHENBERGER & R. LIEBERHERR, *Helv.* **35**, 75 (1952); G. ENÉZIAN, Thèse 2029 E. P. F. Zurich, 1952. – J. BÜCHI, H. R. FÜEG & A. AEBI, *Helv.* **42**, 1368 (1959); H. R. FÜEG, Thèse 2475 E. P. F. Zurich, 1956.

⁵⁾ *Organic Synthesis*, Coll. Vol. II, 91 (1944); *Brit. Pat.* 283 510 (1929); I. A. KAYE, W. J. BURLANT & L. PRICE, *J. org. Chemistry* **16**, 1421 (1951).

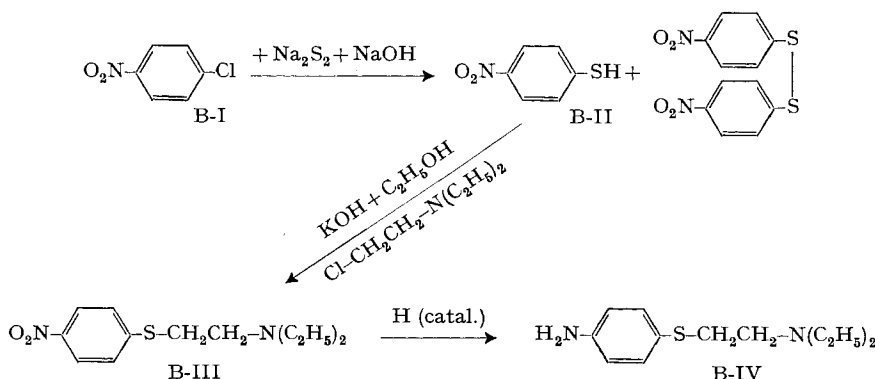
hydrate de chloro-1-diéthylamino-2-éthane. On chauffe 60 h à reflux. Après refroidissement, on ajoute la quantité nécessaire d'eau pour dissoudre les sels formés et l'on extrait au xylène. La couche xylénique est lavée par une solution alcaline puis à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. Le résidu est distillé: liquide jaune clair, Eb. 145°/0,1 Torr. Rendement: 66 g (93,4%).

Éther p-aminophényl-diéthylaminoéthylrique (A-III): Dans un ballon à hydrogénation de 1 l on soumet à une réduction catalytique 66 g du dérivé nitré A-II dans 500 ml d'alcool absolu en présence de charbon palladié à 5%. Après filtration du catalyseur on élimine le solvant au vide ordinaire et distille le résidu. Eb. 128°/0,4 Torr. Rendement: 53,10 g (92%).

Monochlorhydrate de l'éther p-aminophényl-diéthylaminoéthylrique (A-IV): Dans un ballon de 1 l, refroidi par un bain de glace, on traite une solution de 53,10 g de l'amine A-III dans 500 ml d'éther absolu par du gaz chlorhydrique anhydre. Il se forme une masse pulvérulente blanche que l'on filtre rapidement et lave à l'éther absolu. La solution-mère est soumise au traitement chlorhydrique jusqu'à épuisement de la base. Les précipités réunis sont cristallisés dans de l'alcool absolu. La dissolution dans l'alcool est accompagnée d'un brunissement difficile à éliminer. On obtient 53 g (85%) de gros cristaux très faiblement brunâtres, F. 140–141° (déc.).



B. Thioéther p-aminophényl-diéthylaminoéthylrique (voir schéma)⁶⁾. – Obtenu par action du disulfure de sodium sur le p-nitrochlorobenzène (B-I), le p-nitrothiophénol (B-II) est accompagné de dinitro-4,4'-diphényl-disulfure, qui, en milieu alcoolique et en présence du chloro-1-diéthylamino-2-éthane, donne aussi le thioéther p-nitrophényl-diéthylaminoéthylrique (B-III).



Thioéther p-nitrophényl-diéthylaminoéthylrique (B-III): Dans un ballon tricol de 1 l, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on ajoute goutte à goutte 60 g (0,445 mole) de chloro-1-diéthylamino-2-éthane à une suspension de p-nitrothiophénate de potassium, obtenue par addition de 60 g (0,39 mole) de p-nitrothiophénol à une solution de 22,4 g (0,4 mole) d'hydroxyde de potassium dans 420 ml d'éthanol. On porte 12 h au reflux. Après refroidissement, on filtre le précipité minéral et chasse l'alcool sous vide. Le résidu est repris dans de l'alcali dilué et extrait à l'éther. La couche étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Rendement: 75 g (76,5%).

Ce produit peut être distillé à 156°/0,15 Torr. Le distillat rouge cristallise à basse température (F. estimé 12°). Il est nécessaire de prendre des précautions spéciales, cette distillation étant souvent accompagnée d'emballements violents et dangereux.

Le chlorhydrate de B-III, préparé par traitement au gaz chlorhydrique d'une solution étherée de la base, est recristallisé dans l'éthanol: beaux cristaux jaunâtres, F. 170–171°.

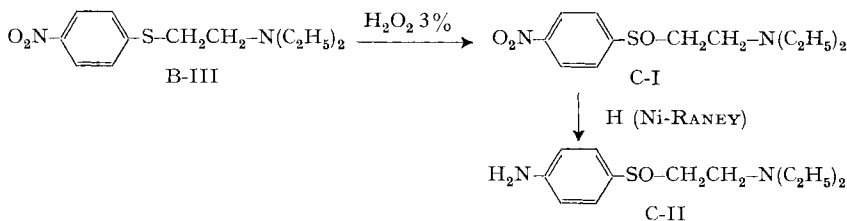
p-Aminophényl-diéthylaminoéthyl-thioéther (B-IV): 66 g (0,6 mole) de B-III, dissous dans 500 ml d'éthanol à 95%, sont hydrogénés à la pression atmosphérique et à la température am-

⁶⁾ KH. FELDMANN & E. S. NIKITSKAYA, Ž. obšč. Chim. 19, 134 (1949); Chem. Abstr. 43, 6179 (1949); 44, 5830 (1950).

biente en présence d'un très large excès de nickel de RANEY. L'excès du catalyseur est nécessaire pour neutraliser l'effet poison du sulfure. Après filtration du catalyseur et évaporation complète du solvant au vide, on distille le résidu dans un ballon de HICKMAN: huile visqueuse, jaune-or, Eb. 113°/0,1 Torr. Rendement: 50,5 g (85,3%).

$C_{12}H_{20}N_2S$ (224,32) Calc. C 64,25 H 8,99 N 12,49% Tr. C 64,46 H 8,90 N 12,59%

C. p-Aminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfoxyde (voir schéma; les essais d'oxydation directe de B-IV en C-II ont échoué).



p-Nitrophényl-diéthylaminoéthyl-sulfoxyde (C-I): On ajoute à 0° 44,64 ml de H_2O_2 à 3,57% à une solution de 12,5 g (0,049 mole) de *p*-nitrophényl-diéthylaminoéthyl-thioéther (B-III) dans 50 ml d'acide acétique glacial. Après 7 jours de repos à la température ambiante on concentre par distillation sous vide (45°) et isole 10,6 g (77,5%) de l'acétate cristallin de C-I: F. 66,0–67,5°.

$C_{12}H_{18}O_3N_2S$ (270,28)	Calc. C 53,32	H 6,71	N 10,37%
$C_{12}H_{18}O_3N_2S, C_2H_4O_2$ (330,4)	„ „ 50,89	„ 6,71	„ 8,48%
	Tr. „ 50,91	„ 7,05	„ 8,22%

Chlorhydrate de C-I: Le dosage d'hydrogène de l'acétate de C-I n'ayant pas donné un résultat très satisfaisant, nous avons identifié C-I encore sous forme de son chlorhydrate, préparé selon les procédés habituels: F. 188,5–190°.

$C_{12}H_{18}O_3N_2ClS$ (306,81)	Calc. C 46,97	H 6,24	N 9,13	Cl 11,56%
	Tr. „ 46,64	„ 6,38	„ 8,84	„ 11,53%

p-Aminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfoxyde (C-II): 5 g (0,0185 mole) de *p*-nitrophényl-diéthylaminoéthyl-sulfoxyde (base) dans 200 ml d'alcool absolu sont hydrogénés à la température ambiante et à la pression atmosphérique en présence de nickel de RANEY. Par filtration du catalyseur et évaporation du solvant sous pression réduite on isole un résidu solide qui, recristallisé dans de l'éther saturé d'éthyle de pétrole, donne 3 g (70%) de cristaux, F. 75–76°.

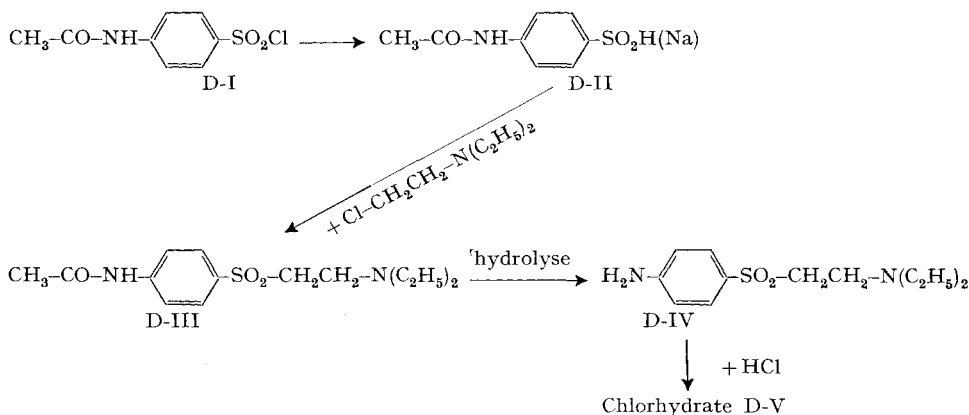
$C_{12}H_{20}ON_2S$ (240,30) Calc. C 59,98 H 8,39 N 11,66% Tr. C 59,56 H 8,65 N 11,22%

D. Chlorhydrate de la p-aminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfone (voir schéma). – Dans la littérature on trouve pour la préparation de D-III une méthode par oxydation poussée du dérivé nitré du thioéther correspondant⁶⁾, mais nous avons préféré la condensation de l'acide *p*-acétylaminophényl-sulfonique (D-II) avec le chloro-1-diéthylamino-2-éthane. WALKER et collab.⁷⁾ emploient le milieu aqueux et le chlorhydrate du chloro-1-diéthylamino-2-éthane. Dans une réaction analogue BAKER et collab.⁸⁾ font réagir le sulfinate de sodium D-II avec du chloro-2-éthanol en milieu alcoolique et obtiennent par halogénéation du groupement ω -hydroxylé un excellent produit de départ pour la synthèse de toute une série de dérivés ω -substitués. PEAK et collab.⁹⁾ reproduisent le principe de la réaction précédente avec le chloro-1-diéthylamino-2-éthane en milieu alcoolique et signalent la formation d'un composé organique non identifié de F. 284°. En opérant en milieu alcoolique, nous avons obtenu, à côté de la *p*-aminophénol-diéthylaminoéthyl-sulfone cherchée, ce produit secondaire (F. 284°) que nous avons identifié comme bis-(*p*-acétylaminophényl-sulfonyl)-1,2-éthane. – Nous avons mis au point le procédé opératoire suivant, améliorant le rendement final en sulfone D-III:

p-Acétylaminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfone (D-III): Dans un ballon tricol de 1,5 l, muni d'un réfrigérant, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, on ajoute à une solution de 6 g de

⁷⁾ J. WALKER, J. chem. Soc. (1945) 630.

⁸⁾ B. R. BAKER & M. V. QUERRY, J. org. Chemistry 15, 413 (1950).



sodium dans 500 ml d'éthanol absolu, une solution alcoolique de 53 g (0,26 mole) de D-II, ce qui donne un sel de couleur orange, puis on ajoute goutte à goutte 70 g (0,52 mole) de chloro-1-diéthyl-amino-2-éthane fraîchement distillé et chauffe 2 h à reflux. Il y a formation d'un précipité abondant (produit secondaire), qui est filtré après refroidissement. Le filtrat est évaporé à sec; le résidu est repris dans de l'acide chlorhydrique dilué, la solution est filtrée et alcalinisée par de la soude caustique diluée jusqu'à précipitation complète de D-III, qui est recristallisé dans du benzène: 25 g (31,5%), F. 85–87°.

p-Aminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfone (D-IV): On chauffe 6 h à reflux 37,5 g (0,146 mole) de D-III dans 500 ml d'acide chlorhydrique 3N. Après refroidissement on filtre et neutralise jusqu'à précipitation complète de D-IV, qui est recristallisé dans de l'eau chaude: 24 g (75%) d'aiguilles fines, F. 100–101°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (256,30) Calc. C 56,23 H 7,87 S 12,49% Tr. C 56,10 H 7,86 S 12,71%

Chlorhydrate de *p*-aminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfone (D-V): Préparé par traitement au gaz chlorhydrique à 0° d'une solution étherée de l'amine. Recristallisé dans l'alcool absolu: F. 187°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{ClS}$ Calc. C 49,22 H 7,23 N 9,53 Cl 12,11%
(292,77) Tr. „ 49,27 „ 7,35 „ 9,24 „ 12,00%

E. Dichlorhydrate du (*p*-aminophényl)-1-diéthylamino-3-propane (voir schéma). – Cette méthode a été utilisée en 1912 par VON BRAUN¹⁰⁾ pour la synthèse de l'homologue diméthylé. Nous l'avons appliquée à la préparation du dérivé diéthylé, en introduisant quelques modifications.

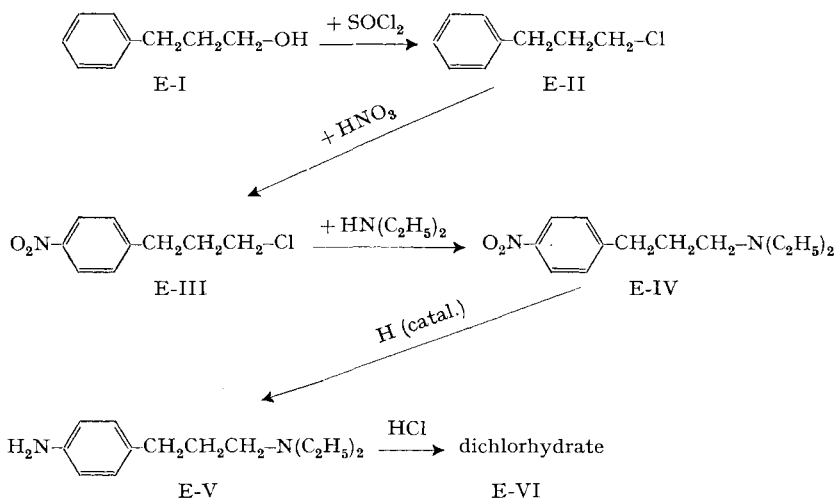
(*p*-Nitrophényl)-1-chloro-3-propane (E-III): Dans un bécher de long format de 150 ml, muni d'un agitateur efficace et d'un thermomètre, on refroidit à –15° 40–50 ml d'acide nitrique, $\rho = 1,47 \pm 0,02$. On ajoute très lentement 10–12 g (0,065–0,078 mole) d'E-II. Cette addition est réglée de telle sorte que la coloration orange provoquée par le contact des réactifs ait constamment le temps de disparaître. La réaction terminée, on verse sur de la glace, neutralise à pH 8 par du carbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la couche étherée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et évapore à sec. Le résidu est distillé sous vide: Eb. 138°/0,25 Torr. Rendement: 84,5%.

(*p*-Nitrophényl)-1-diéthylamino-3-propane (E-IV): Dans un ballon de 500 ml on chauffe au reflux durant 6 h 48 g (0,195 mole) d'E-III et 42 g (environ 0,6 mole) de diéthylamine dans 150 ml de benzène absolu. Le chlorhydrate de diéthylamine formé est filtré rapidement et lavé par du benzène anhydre. La solution benzénique, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium, est évaporée à sec. Le résidu est distillé à 133–135°/0,25 Torr: 45,5 g (80%) d'E-IV pur.

(*p*-Aminophényl)-1-diéthylamino-3-propane (E-V): Dans un ballon à hydrogénation de 1 l on réduit à la température ambiante et à la pression atmosphérique 45,5 g (0,19 mole) d'E-IV

⁹⁾ D. A. PEAK & T. J. WATKINS, J. chem. Soc. 1951, 3292.

¹⁰⁾ J. VON BRAUN, Ber. deutsch. chem. Ges. 45, 2509 (1912).

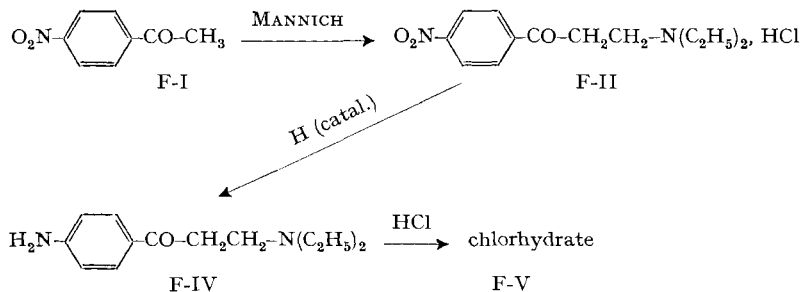


en présence de charbon palladié à 10%. On isole 31,5 g (79,3%) du dérivé p-aminé, Eb. 126–127°/0,33 Torr.

Dichlorhydrate du (p-aminophényl)-1-diéthylamino-3-propane (E-VI): On traite au gaz chlorhydrique à 0° et en atmosphère anhydre une solution de 31,5 g (0,152 mole) d'E-V dans 500 ml d'éther absolu. Le précipité blanc, pulvérulent est recristallisé dans de l'alcool absolu: F. 195,5–196,5° (déc.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{Cl}_2$	Calc. C 55,91	H 8,66	N 10,03	Cl 25,39%
(279,26)	Tr. „ 55,64	„ 8,51	„ 9,82	„ 25,31%

F. Chlorhydrate de la p-aminophényl-dialcoylaminoéthyl-cétone (voir schéma). – Dans le cadre de cette synthèse, nous avons étudié la réaction de MANNICH¹¹⁾ sur les p-amino-, p-acétylamino- et p-nitro-acétophénones. Seule la réaction avec cette dernière a permis d'obtenir les dérivés ω -diméthylés et ω -diéthylés désirés. L'hydrogénation se fait en présence d'une bonne quantité de charbon palladié à 10% à des pressions de l'ordre de 110–140 atm.



Chlorhydrate d' ω -diéthylamino-p-nitro-propiophénone (F-II): Dans un ballon de 1 l on mélange 82,5 g (0,5 mole) de F-I, 71,5 g (0,5 mole) de chlorhydrate de diéthylamine, 20 g de paraformaldéhyde, 100 ml d'éthanol et 1 ml d'acide chlorhydrique concentré et chauffe d'abord 4 h à reflux (après la première heure, le milieu réactionnel est une solution dense, plus ou moins trouble), puis on ajoute une nouvelle portion de 20 g de paraformaldéhyde et poursuit le chauffage encore 3 h. On filtre rapidement à chaud, ajoute environ 500 ml d'acétone anhydre chaude et abandonne à la cristallisation quelques h à température ambiante puis plusieurs jours à 0°: 68,5 à 103,5 g (55,4 à 72%) de beaux prismes faiblement jaunâtres, F. 136,5° (déc.).

¹¹⁾ C. MANNICH & E. DANNEHL, Arch. Pharmaz. 276, 206 (1938).

Ce chlorhydrate n'est stable qu'à l'état solide. En solution aqueuse ou alcoolique il se décompose lentement à froid et très rapidement à chaud. De même, sa base libre se décompose assez rapidement. L'instabilité du chlorhydrate en solution rend sa purification malaisée. La micro-analyse ci-dessous a été effectuée sur un échantillon de chlorhydrate brut, obtenu par filtration soignée d'une prise de liqueur prélevée directement dans le ballon-laboratoire.

$C_{13}H_{19}O_3N_2Cl$ Calc. C 54,45 N 9,77 H 6,68 Cl 12,37%
(286,76) Tr. „ 54,92 „ 9,54 „ 7,05 „ 12,02%

ω -Diéthylamino-p-amino-propio-phénone (F-IV): Dans un autoclave de 500 ml on hydrogène, en présence de charbon palladié à 10%, une solution de 10 g de F-II dans 200 ml d'eau distillée. La pression initiale est de l'ordre de 100 à 140 atm. On trace la courbe d'absorption d'hydrogène en fonction du temps en faisant des lectures chaque quart d'heure. Cette courbe devenue asymptotique, on poursuit l'hydrogénation encore 45 min, puis isole très rapidement l'aminocétone formée. Pour cela on filtre le catalyseur, neutralise à 0° par de l'ammoniaque à pH 8,5 et extrait par 4 portions de 150 ml d'éther. La solution étherée, lavée une fois à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium, est concentrée à petit volume. On précipite l'amine par addition d'éther de pétrole: F. 71–72°. Rendement: 80 à 90%.

Cette réduction demande beaucoup de soins. L'ensemble des opérations ne doit pas durer plus de 5 h, soit environ 2 h pour la mise en marche et l'isolement, et 3 h pour l'hydrogénation proprement dite. Lors de l'isolement il faut éviter un pH supérieur à 9 et une température supérieure à 40°. La base pure est assez stable (3 à 6 mois en récipient fermé).

$C_{13}H_{20}ON_2$ (220,32) Calc. C 70,87 H 9,15 N 12,72% Tr. C 71,07 H 9,36 N 12,52%

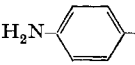
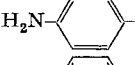
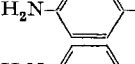
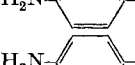
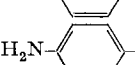
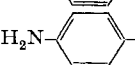

Le spectre UV. de l' *ω -diéthylamino-p-amino-propio-phénone (F-IV)* ($c = 1,405 \times 10^{-5}$ M, alcool absolu) présente comme celui de la p-aminoacétophénone ($c = 1,653 \cdot 10^{-5}$ M, alcool absolu) des maximums d'absorption à 235 et à 319 $m\mu$.

Chlorhydrate de ω -diéthylamino-p-aminopropio-phénone (F-V): 2 g de F-IV dans de l'éther absolu sont traités à 0° au gaz chlorhydrique. Il y a précipitation d'une masse orangé clair qui, cristallisée dans de l'alcool absolu, retient encore 2 molécules d'eau: beaux cristaux faiblement jaunâtres, F. 146° (déc.).

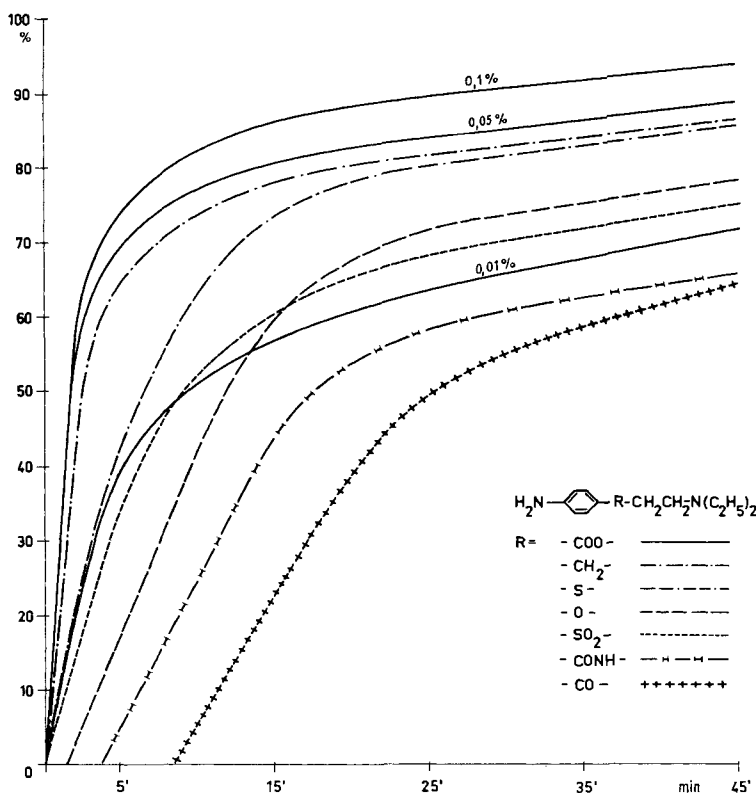
$C_{13}H_{21}ON_2Cl \cdot 2H_2O$ (292,83) Calc. N 9,57 Cl 12,11% Tr. N 9,67 Cl 12,14%

II. Essais pharmacologiques. Les propriétés pharmacologiques de nos dérivés (voir tableau) ont été étudiées par C. PATTANI à l'Institut de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la direction du Professeur G. VALETTE.

Propriétés pharmacologiques des dérivés de la procaine

Substance	Concentration %	pH	Anesthésie de surface	Irritation
	5	6,5	aucune	aucune
	5	6,8	aucune	aucune
	5,2	6	aucune	aucune
	1,72	6	aucune	aucune
	5	6,2	aucune	aucune
	4,85	6	aucune	légère
	0,1 1,02	6,1	aucune ?	aucune très forte

L'anesthésie locale de surface a été étudiée d'après la méthode de RÉGNIER¹²⁾, qui consiste à déterminer le nombre de stimulations mécaniques de la cornée nécessaires pour provoquer le réflexe oculo-palpébral de l'œil soumis à l'action du produit. Le choix des animaux s'est porté sur le lapin commun mâle, gris, de 2 kg environ. On teste la sensibilité des animaux à l'aide d'une



Anesthésie locale de conduction, exprimée en pourcentage de baisse de l'excitabilité du nerf (pourcentage indiqué en ordonnée), concentration des solutions 0,5%, sauf indication contraire

solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne à 0,5%. La durée de l'expérience est de 1 h. Les produits à expérimenter sont appliqués en solution sous forme de chlorhydrates, dont la concentration, le pH et l'activité éventuelle sont donnés dans le tableau suivant:

L'anesthésie locale de conduction a été déterminée d'après la méthode de QUEVAUVILLER¹³⁾, qui consiste à déterminer sur une préparation isolée du sciatique-gastrocnémien de grenouille la baisse relative de l'excitabilité du nerf d'après la capacité de réponse du muscle auquel il se rend. Cette baisse relative est donnée par l'inverse du seuil de l'énergie électrique nécessaire pour stimuler le nerf. En tenant compte des paramètres constants, on peut exprimer l'excitabilité E par l'expression $E = 1/V^2$, V étant le voltage-seuil de stimulation. La détermination de l'excitabilité initiale E_0 du nerf sans anesthésique et de l'excitabilité E_1 avec anesthésique nous permet de calculer le pourcentage de baisse de l'excitabilité X sous l'effet de l'anesthésique à l'aide de la formule

$$X = 100 \cdot (E_0 - E_1) / E_1.$$

¹²⁾ J. RÉGNIER, C. r. heb. Séances Acad. Sci. 177, 588 (1925); Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux, Thèse Doct. Méd., Paris 1929.

¹³⁾ A. QUEVAUVILLER, Anesthésie et Analgésie 7, 1 (1951); Produits pharmac. 14, 233 (1959).

Les solutions à 0,1%, 0,05% et 0,01% de chlorhydrate de procaine et de 0,5 % de chlorhydrate de procainamide servent de repères. La concentration des produits à tester, sous forme de chlorhydrates, est de 0,5%. Comme solvant on utilise le liquide physiologique de RINGER de pH 6,8. Résultats voir figure.

Conclusion et interprétation des résultats obtenus

En tant qu'*anesthésiques de surface*, nos produits ne sont pas actifs. Cela ne doit pas nous surprendre, car déjà la thioprocaine a une action atténuée et le procainamide n'en possède point du tout. D'autre part, il ressort clairement du calcul des longueurs de la partie médiane des molécules que nous sommes loin de la valeur d'environ 7 Å exigée par le système donneur-accepteur. Nous pensons que cette longueur doit jouer un rôle important dans le comportement de la molécule. Pour élucider ce point nous avons entrepris la synthèse d'une nouvelle série de produits ayant un $-\text{CH}_2-$, soit 1,54 Å, supplémentaire.

Quant à l'*anesthésie de conduction*, en revanche, tous nos produits sont actifs. Leur activité se situe entre celle de la procaine et celle du procainamide, sauf pour le chlorhydrate de p-aminophényl-diéthylaminoéthyl-cétone, qui est le composé le moins actif.

Le remplacement de la fonction ester $-\text{COO}-$ dans la procaine par le pont méthylénique $-\text{CH}_2-$ abaisse l'action pharmacologique d'environ neuf dixièmes. Il en est de même pour le thioéther $-\text{S}-$. En plus, l'anesthésie se manifeste plus lentement. Le dérivé à liaison éther $-\text{O}-$ est moins actif que le dérivé précédent. L'activité est environ 30 fois moindre que celle de la procaine. Le passage du thioéther $-\text{S}-$ à la sulfone $-\text{SO}_2-$ abaisse encore davantage l'activité ($1/50$ de celle de la procaine). Enfin, on remarque une diminution de l'activité encore plus forte en passant au procainamide $-\text{CONH}-$ et au dérivé carbonylé $-\text{CO}-$.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont décrit la synthèse de dérivés de la procaine dans lesquels la partie médiane de la molécule est modifiée, le groupe $-\text{COO}-$ de la procaine étant remplacé resp. par le groupement $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$ et $-\text{SO}_2-$. Il ressort des essais pharmacologiques effectués avec les chlorhydrates de ces dérivés que:

1. Aucun des corps nouveaux ne provoque une *anesthésie locale de surface*.
2. Leur *pouvoir de produire une anesthésie locale de conduction* est inférieur à celui de la procaine:

le (p-aminophényl)-1-diéthylamino-3-propane et le thioéther p-aminophényl-diéthylaminoéthylrique sont environ 10 fois moins actifs,

l'éther p-aminophényl-diéthylaminoéthylrique est environ 30 fois moins actif,

la p-aminophényl-diéthylaminoéthyl-sulfone est environ 40 fois moins active, et enfin

la p-aminophényl-diéthylaminoéthyl-cétone a une activité inférieure à celle du procainamide, qui a lui-même une activité inférieure au $1/50$ de celle de la procaine.

Institut de Pharmacie de l'Ecole Polytechnique Fédérale, Zurich, et
Laboratoire de Pharmacodynamie de la Faculté de Pharmacie de Paris