

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

FRANCIA EN LA INVESTIGACION FARMACEUTICA

ANESTESICOS LOCALES 1950-1975

337

T E S I S

que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

MARIA ELENA ORENDAY GONZALEZ
Ciudad Universitaria D.F. 1976



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Author: T. S. H.

Year: 1976

Page: 11

325

J U R A D O

PRESIDENTE	PROFRA. MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
VOCAL	PROFRA. MA. LUISA GARCIA PADILLA
SECRETARIO	PROFR. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
1er. SUPLENTE	PROFRA. MA. DEL SOCORRO SALAS TAVARES
2o. SUPLENTE	PROFRA. MA. TERESA REGUEIRO REZA

SUSTENTANTE
MARIA ELENA ORENDAY GONZALEZ

ASESOR
Q.F.B. MA. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

INDICE

CAPITULO I	ANESTESICOS LOCALES	
	1. ANTECEDENTES HISTORICOS	1
	2. TIPOS DE ANESTESIA LOCAL	2
	3. FARMACOLOGIA GENERAL	3
	4. TOXICIDAD	4
	5. METODOS PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD	4
CAPITULO II	CARBAMATOS O URETANOS	7
CAPITULO III	DERIVADOS OXI DE COMPUESTOS AROMATICOS	
	1. ESTERES	16
	2. ETERES Y CETONAS	20
	3. AMINOALCOHOLES Y AMINOCETONAS	23
CAPITULO IV	DERIVADOS AMIDICOS DE ACIDOS AROMATICOS	
	1. AMIDAS	27
	2. AMIDAS DISUSTITUIDAS	36
CAPITULO V	COMPUESTOS HALOGENADOS	
	1. YODADOS	41
	2. BROMADOS	44
	3. FLUORADOS	45
CAPITULO VI	COMPUESTOS ALIFATICOS Y ACICLICOS	50
CAPITULO VII	ALCALOIDES	57
CAPITULO VIII	COMPUESTOS QUE ADEMAS DE OTRA ACCION FARMACOLOGICA TIENEN LA DE ANESTESICOS LOCALES	60
CAPITULO IX	DIFERENTES ESTRUCTURAS CON ACTIVIDAD ANESTESICA LOCAL	69
CONCLUSIONES		75
BIBLIOGRAFIA		77

I N T R O D U C C I O N

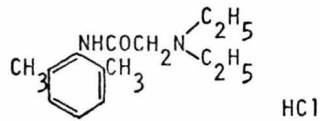
En el constante afán de la humanidad por evitar el dolor encontramos múltiples datos que nos llevan a considerar los avances que a través del tiempo se han logrado en el campo de la medicina, en el que tiene un lugar primordial la anestesia, específicamente la local, o sea aquella que se obtiene por medio de fármacos que aplicados localmente en una concentración apropiada, logran bloquear la conducción nerviosa, en una forma reversible y sin causar daño permanente a sus estructuras.

En base a ello se han realizado un gran número de estudios con el fin de encontrar nuevos y mejores productos que alcancen dicho fin, obteniéndose su síntesis y determinándose ampliamente su acción farmacológica local y en general sobre el Sistema Nervioso Central y Autónomo, así como sobre el Cardiovascular, a la vez que su absorción, metabolismo, excreción, adicción y toxicidad, incluyendo además sus relaciones estructura química-actividad, mecanismo de acción y uso terapéutico.

Tomando en cuenta el importante papel que Francia desempeñó en los inicios de la anestesia, el presente trabajo tiene como objetivo, recopilar los esfuerzos que en los últimos 25 años, los investigadores de dicha nación, han hecho para obtener nuevos Anestésicos Locales o derivados de los ya existentes que se acerquen más a lo que podríamos llamar un "Anestésico Local Ideal". o sea aquel cuya acción fuese efectivo si es aplicado a las mucosas o es inyectado en el tejido, sin poder irritante para el primer caso y baja toxicidad para el segundo, que inicie su acción en un corto tiempo y ésta dure un período razonablemente grande, además de poseer las propiedades fisicoquímicas que favorezcan su cómoda utilización, como ser soluble en agua, estable en solución a temperatura ordinaria y a la necesaria para su esterilización, sin producir acostumbriamiento ni sensibilización a nuevas aplicaciones y carecer de acciones farmacológicas secundarias.

Ma. Elena Orenday G.

A ella le sigue un gran número de compuestos que básicamente conservan las características de un grupo aromático unido por una cadena lineal a una amina terciaria, siendo la Lidocaína (diethylamino,2,6-dimethylacetanilida)



uno de los productos más comunmente usados desde su obtención por L. Goldberg e introducción en terapéutica por Torsten Gordh, en 1948. (73)

2. TIPOS DE ANESTESIA LOCAL

Para que la acción de un anestésico local sea eficaz debe aplicarse en forma tal que alcance una concentración adecuada a nivel del abastecimiento nervioso de la zona que se desea anestésiar.

Esto puede lograrse:

- a) aplicando directamente el anestésico en las mucosas (ocular, nasal faríngea o uretral) tenemos la "Anestesia Local de Superficie" la cual se logra una vez alcanzadas las terminaciones nerviosas según el grado de permeabilidad de la membrana; el más favorable es el de la conjuntiva por estar constituida por una delgada capa celular.
- b) inyectando el anestésico debajo de la piel se ponen fuera de servicio las terminaciones nerviosas de la zona, constituyendo la "Anestesia Local por Infiltración".
- c) por inyección en la vecindad de los troncos nerviosos se logra la "Anestesia Troncular" cuyo bloqueo de la conducción puede ser en cualquier punto -- del tronco nervioso, desde su origen medular hasta su terminación, lo cual permite seleccionar el área deseada y distinguir la "Anestesia de los troncos nerviosos periféricos", de la "Anestesia Raquídea" por inyección en el espacio subaracnoideo alrededor de las raíces espinales en las que se fija el anestésico y de la "Anestesia Epidural" que bloquea los nervios raquídeos a la salida de la duramadre.

Según estos tipos de anestesia, la Cocaína es más potente en los troncos nerviosos que en la córnea, a la vez la Procaína es 7 veces menos activa que ella como Anestésico de Superficie y tan activo como Anestésico de Conduc-

ción; la Lidocaína por su parte es 2-3 veces más potente y de efecto más prolongado que la Procaína en anestesia de superficie e infiltración. (4)

3. FARMACOLOGIA GENERAL

La acción farmacológica de los Anestésicos Locales a la vez puede alcanzar - otros niveles, así en el Sistema Nervioso Central la cocaína llega a los centros psíquicos y sensoriales de la corteza produciendo hiperexcitabilidad general así como estimulación de las funciones motoras y según la toxicidad de la dosis origina convulsiones, depresión y muerte por parálisis del centro - respiratorio. La procaína cuando se aplica por vía intravenosa inhibe el - centro termorregulador, vasomotor y respiratorio, a dosis tóxicas causa convulsiones que pueden evitarse con barbitúricos, seguidas de muerte por paro respiratorio; además se le atribuyen efectos analgésicos a distancia del sitio de la inyección.

En el Sistema Nervioso Autónomo la cocaína tiene acción simpaticomimética, aumenta la respuesta de las estructuras inervadas por el sistema Simpático a la estimulación del mismo, a la adrenalina y noradrenalina, dando origen a vasoconstricción e hipertensión, taquicardia, inhibición intestinal y midría sis. La procaína por su parte corta la conducción a nivel de los ganglios - simpáticos y parasimpáticos, quedando menos sensibles a sus excitantes habituales las terminaciones nerviosas post-ganglionares, así impide los efectos cardioinhibidores de la estimulación vagal y secretores salivales de la cuerda del tímpano, disminuyendo o suprimiendo en general las acciones de los - agentes parasimpaticomiméticos y simpaticomiméticos o de ambos.

En el Sistema Cardiovascular, a dosis pequeñas la cocaína produce bradicar--dia por estimulación del centro vago, a dosis medianas taquicardia por estimulación central y acción simpaticomimética; y a dosis altas muerte por paro cardíaco por acción directa sobre el miocardio, simultáneamente a la acción vascular que va de hipertensión a hipotensión; localmente solo origina vaso-constricción. La procaína, a dosis terapéuticas, produce una ligera aceleración del corazón; experimentalmente se comporta como un antifibrilante que incrementa el período refractario y eleva el umbral de excitabilidad eléctrica, a dosis tóxicas produce después de taquicardia su detención en diástole; sobre los vasos posee acción dilatadora que origina hipotensión por acción - central y periférica.

Sobre el músculo estriado la procaína es antitónico, sobre el músculo liso un espasmolítico que antagoniza los efectos de la acetilcolina y la histamina y sobre los bronquios un débil antihistamínico.

Cuando se inyecta por vía intravenosa la procaína disminuye el metabolismo general por acción antioxygenante y tiende a bajar la temperatura, contrariamente a la cocaína, que por estimular los centros termorregulador y vasomotor muestra acción pirogénica. (74, 4)

4. T O X I C I D A D

En forma similar que la intensidad de acción anestésica depende del sitio de aplicación y del método utilizado para ello, la toxicidad de un compuesto depende de la relación entre el porcentaje de absorción y su porcentaje de destrucción, lo que varía según la velocidad en la que el anestésico local llega a la circulación, siendo posteriormente destruido en el plasma o en el hígado. Así la procaína es hidrolizada en la sangre, mientras que la cocaína se destruye en el hígado, al igual que la lidocaína; siendo la primera la menos tóxica ya que su velocidad de absorción por la vasoconstricción que provoca no excede a la de su destrucción.

Por ello, considerando el diferente metabolismo de las substancias con actividad anestésica así como las diferentes vías de introducción al organismo, es necesario determinar su toxicidad, la cual comunmente se expresa por su Dosis Letal Media (DL_{50}) determinada en ratones por vía oral, intravenosa o intraperitoneal y así relacionando los datos obtenidos con la actividad anestésica poder establecer el Índice Terapéutico de primordial importancia en el estudio de nuevos fármacos. (4, 74)

5 M E T O D O S P A R A E V A L U A R L A A C T I V I D A D

La medida del poder anestésico local se relaciona a la rapidez o a la duración de la acción. Existen varios métodos usuales, cuyos resultados no pueden compararse totalmente ya que algunos se refieren a productos que atraviesan fácilmente las mucosas (tipo cocaína) en tanto que otros lo son a agentes que necesitan ser inyectados a profundidad (tipo procaína); además tienen diferente sensibilidad para apreciar la rapidez de la acción que suele ser breve, o la lentitud de la acción que suele ser persistente.

El método más común para determinar el efecto anestésico de Superficie es el de J. Régnier, el cual determina la acción anestésica en la córnea del conejo, acción marcada por la supresión del reflejo del parpadeo obtenido tocando la córnea con una crin después de que se ha aplicado una solución anestésica. La prueba se repite a intervalos regulares en no menos de cuatro conejos para disminuir los factores de variación individual teniendo en todos los casos uno de los dos ojos como testigo. La actividad anestésica se mide por la anulación del reflejo corneal y es del 100% cuando en 100 ocasiones no hay respuesta. Este método no es aplicable a compuestos capaces de atravesar las mucosas. (158, 159)

Posteriormente el método es modificado cambiando la crin por diversos objetos que van de plumas de gallina, puntas de crayón a varillas de vidrio de dimensiones específicas hasta llegar al anesthesiómetro de P. Lechat, que permite medir con precisión la frecuencia de estímulos así como la fuerza mecánica de los mismos. (148, 102, 133)

Además el método fue adaptado para utilizarse en compuestos insolubles en agua, pero solubles en aceite, con resultados aceptables. (131)

Para evaluar la anestesia local por Infiltración, A. Moukhtar (119) propuso un método que después modificaron varios autores, quedando establecido que la inyección intradérmica de un determinado volumen de solución anestésica en cuyes, produce una zona de anestesia insensible al estímulo de un alfiler, lo que permite medir el grado de anestesia por el por ciento de anulación del reflejo respectivo (contracción del músculo cutáneo correspondiente) cuando se excita la piel 6 veces cada 5 minutos durante un lapso de 30 minutos, manteniendo una zona como blanco para verificar la respuesta normal del animal. (26)

Este método puede ser aplicado en el hombre, indicando él mismo si la sensación de dolor está o no presente.

Cuando la anestesia es Troncular o de Conducción, se determina en una rana eviscerada y decapitada, a la que se le coloca la solución anestésica en el abdomen, con el fin de obtener el bloqueo de los troncos nerviosos del plexo lumbar, de manera que la inmersión de uno de sus miembros inferiores en una solución ácida no provoca el reflejo de contracción en respuesta al estímulo, el cual se hace a tiempos especificados y varía según la concentración del -

ácido. (26)

Sin embargo el método mas usual es ampliamente descrito por F. Segalen (167) y se lleva a cabo en el nervio ciático aislado de la rana, para lo que es colocado sobre dos pares de electrodos entre los que se encuentra un recipiente con solución isotónica o con solución anestésica según se requiera. El nervio es estimulado por un par de electrodos a una intensidad y duración específica y el potencial de acción es captado por el otro par registrándose la respuesta para posteriormente cuantificarla según fórmulas establecidas. Este resulta ser un método muy preciso que permite establecer el período iniciación y la duración de la acción, así como el tiempo de recuperación después de retirado el anestésico, a la vez que apreciar la intensidad y los caracteres de la inhibición. (150, 151, 4)

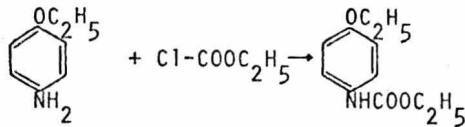
Un método similar se desarrolló empleando el nervio ciático de conejos, pero su utilización es limitada. (167, 48, 21)

Considerando el hecho de que los troncos nerviosos están protegidos por fibras de naturaleza conjuntiva y que para que una solución anestésica ejerza su acción debe penetrar a través de ellas, experimentalmente se favorece su paso abriendo longitudinalmente la fibra nerviosa preservando al máximo su integridad, para luego seguir el método anteriormente descrito, logrando un incremento de actividad. (149)

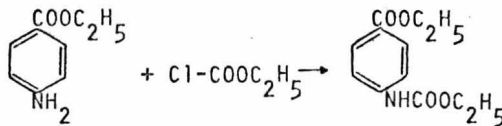
Cualquiera que sea el método que se utilice para cuantificar la actividad anestésica, siempre se tiene de referencia un anestésico de actividad conocida con el fin de evaluar mejor los resultados.

CAPITULO II
CARBAMATOS O URETANOS

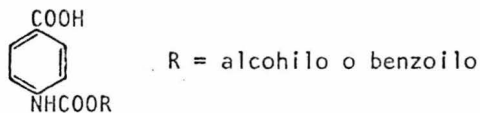
La p-etoxi anilina carece de actividad anestésica local, más al tratarse con cloroformato de etilo obtenemos su etilcarbamato con poder anestésico igual a la mitad del de la procaína.



Lo mismo ocurre con el p-amino benzoato de etilo que posee escasa actividad anestésica y su correspondiente derivado carbámico etilado resulta 3 veces más activo que él.



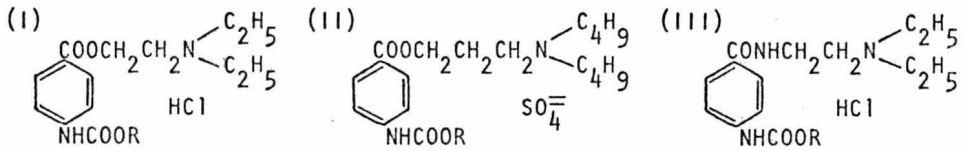
De aquí que la carbamoilación se considera útil para incrementar el poder Anestésico Local, pero por sí sola no es suficiente para producirlo; ello se demuestra en las sales de sodio de los derivados carbamoílicos del ácido p-amino benzoico



incapaces de producir anestesia en la córnea del conejo. (66)

Con el fin de determinar ampliamente la actividad de los carbamatos o uretanos derivados de las fórmulas anestésicas más comunes se llevaron a cabo los siguientes estudios:

Inicialmente se sintetizaron derivados de dos ésteres y una amina del ácido p-amino benzoico, dando como resultado el carbamato de: β -dietilamino etil, p-amino benzoato (procaína) (I); γ -dibutil amino propil, p-amino benzoato (butacaína) (II); β -dietilamino etilamida, p-aminobenzamida (procaínamida) (III).



R	Actividad Anestésica de Superficie (158)						DL ₅₀	I.V. mg/kg	
	(I)	(II)	(III)	(I)	(II)	(III)		(I)	(II)
CH ₃	0.3	1.0-2	0.5	22.0	7.0	120.0
C ₂ H ₅	0.5-1	5.0	2.0	11.0	5.5	28.0
C ₃ H ₇	1.0	6.0	3.0	9.5	4.5	50.0
C ₄ H ₉	1.0	6.0-7	3.0	9.5	4.0	22.5
C ₄ H ₉ iso	3.0	13.0	...	25-30	...	5.0	13.0	5.5	35.0
C ₄ H ₉	4.5	3.0	2.0-3	20.0	2.5	4.0	25.0
C ₅ H ₁₁	10.0	3.0	2.0-3	20.0	3.0	3.0	28.0
C ₆ H ₁₃	12.0	≤1.0	3.0-4	3.0	2.5	24.0
C ₇ H ₁₅	10.0	<0.5	≥1.0	4.7	3.5	20.0
CH ₂ -C ₆ H ₅	5.0	10.0	...	40-50	...	2.5	12.0	5.0	40.0
(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	5.0	2.0	3.0-4	17.0	8.5	70.0

Clorhidrato de Cocaína 1.0

Clorhidrato de Procaína

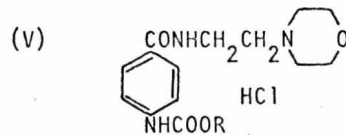
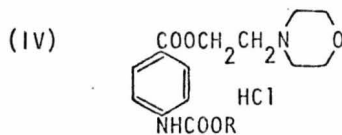
1.0

20

100

Como se observa la carbamoilación favorece la actividad anestésica local en relación al aumento de la masa molecular del radical R, teniendo un máximo - en el derivado heptilo en el grupo (I) y (III) e isobutilo en el (II), siendo notorio que en todos los casos este último siempre es más activo y menos tóxico que el butilo. Igualmente favorable resulta la presencia de un anillo aromático, que aumenta la actividad y disminuye la toxicidad. (124, 69, 84)

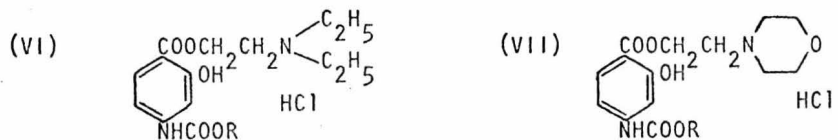
Cambiando la amina terciaria de los compuestos (I) y (III) por un radical - morfolino, tenemos una serie de clorhidratos de p-carbalcoxiamino benzoato - β-morfolinoetilo (IV) y p-carbalcoxiaminobenzamida β-morfolinoetilo (V)



R	Actividad anestésica de superficie (158)		DL ₅₀ I. V. mg/kg	
	(IV)	(V)	(IV)	(V)
CH ₃	0.05	...	250	...
C ₂ H ₅	0.2	<0.02	150	550
C ₃ H ₇	0.4	...	85	...
C ₄ H ₉	1.2	0.05-0.1	43	260
C ₄ H ₉ iso	0.5	...	67	...
C ₅ H ₁₁	2.0	...	37.5	...
C ₆ H ₁₃	insoluble	0.1	insoluble	110
C ₇ H ₁₅	insoluble	0.1-0.2	insoluble	80
C ₈ H ₁₇	...	<0.02	...	70
CH ₂ -C ₆ H ₅	insoluble	...	insoluble	...
(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	insoluble	...	insoluble	...
Clorhidrato de Cocaína	1.0		20	

Comparando los resultados con los anteriores vemos que el radical morfolino no resulta favorable, presentando una actividad mucho menor que la de su correspondiente derivado dietilamino, aunque la toxicidad disminuye considerablemente. (45, 70, 84)

Posteriormente se sintetizan nuevos derivados del ácido p-amino salicílico - o de (I) y (IV) en los que se introduce un grupo hidroxilo en posición orto, - formando uretanos de 4-amino-2-hidroxi benzoato dietilaminoetilo (VI) y de 4-amino-2-hidroxi benzoato morfolinoetilo (VII), ambos como clorhidratos.

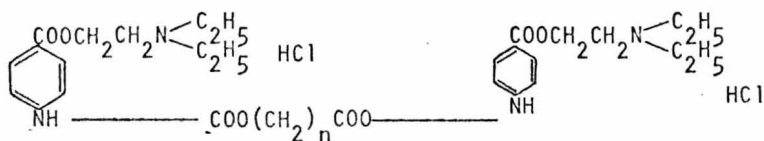


R	Actividad Anestésica de superficie (158)		DL ₅₀ I.V. mg/kg	
	(VI)	(VII)	(VI)	(VII)
CH ₃	<0.1	<0.1	57.0	180.0
C ₂ H ₅	1.5	0.1	40.0	125.0
C ₃ H ₇	5.0	0.1	35.0	75.0
C ₄ H ₉	5.0	1.0	22.5	57.5
C ₅ H ₁₁	7.5	3.0	17.5	40.0
C ₆ H ₁₃	<8.0	insoluble	15.0	insoluble
C ₇ H ₁₅	10.0	insoluble	15.0	insoluble
C ₈ H ₁₇	0.2	...	10.0
C ₁₀ H ₂₁	0.2	...	35.0
CH ₂ -C ₆ H ₅	1.0	insoluble	37.5	insoluble
Clorhidrato de Cocaína	1.0		20	

Se observa que la presencia de un hidroxilo en posición orto no afecta consi

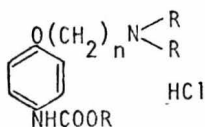
derablemente la actividad anestésica, pero sí abate la toxicidad lo que da un coeficiente terapéutico más favorable que el de los compuestos (I) y (IV) con igual radical R. Al igual que ellos presenta mayor actividad al aumentar el número de átomos de carbono con un máximo cuando $C = 7$ disminuyendo luego rápidamente en los (VI) siendo imposible precisarlo en (VII) dada su insolubilidad en agua, confirmándose nuevamente que el radical morfolino no tiene influencia favorable. (38, 68)

También se obtiene el diclorhidrato de polimetilen bis(1- β -dimetilaminoetil) 4-carboxi carbanilato.






derivado de (I); posee una actividad cercana a él cuando $n = 3$, por lo que la doble carbamoilación no exalta la actividad Anestésica Local del compuesto predecesor. (71)

Ampliando el estudio de los carbamatos, se sintetiza una serie de clorhidratos de alcohol y aralcohol p-(teraminoalcoxi) carbanilatos de fórmula general



y sus correspondientes isómeros orto.

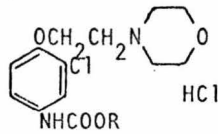
-N $\begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R \end{matrix}$	n	R	Actividad Anestésica de Superficie (158)		DL ₅₀ I. V. mg/kg	
			Para	Orto	Para	Orto
	2	C ₂ H ₅	0.06	<0.1	70	85
	2	C ₃ H ₇	0.5	...	55	...
	2	C ₄ H ₉	2.0	1.0	55	40
	2	C ₄ H ₉ iso	1.0	...	63	...
	2	C ₅ H ₁₁	2.5	...	45	...
	2	C ₆ H ₁₃	4.0	3.0	50	32
	2	C ₇ H ₁₅	8.0	...	42	...
	2	C ₈ H ₁₇	6.5	...	43	...
	2	C ₁₀ H ₂₁	<0.1	...	75	...
	2	C ₁₄ H ₂₉	<0.1	...	95	...
	2	CH ₂ -C ₆ H ₅	1.5	1.75	52	40
	2	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	2.0	...	52	...

	2	CH ₃	<0.05	...	380	...
	2	C ₂ H ₅	<0.05	<0.5	270	250
	2	C ₃ H ₇	0.1	...	145	...
	2	C ₄ H ₉	1.5	0.5	70	155
	2	C ₄ H ₉ iso	1.0	...	120	...
	2	C ₅ H ₁₁	2.5	...	63	...
	2	C ₆ H ₁₃	5.5	2.0	53	150
	2	C ₇ H ₁₅	30-40	4.0	47	97
	2	C ₈ H ₁₇	30.0	1.0	52	163
	2	C ₁₀ H ₂₁	0.20	...	127	...
2	CH ₂ -C ₆ H ₅	1.0	1.0	115	115	
	3	C ₂ H ₅	0.1	...	150	...
	3	C ₃ H ₇	0.1	...	100	...
	3	C ₄ H ₉	1.5-2.0	...	92	...
	3	C ₅ H ₁₁	4.0	...	72	...
	3	C ₆ H ₁₃	6.0	...	60	...
	3	C ₇ H ₁₅	0.06	...	45	...
	3	CH ₂ -C ₆ H ₅	insoluble	...	insoluble	...
	2	C ₂ H ₅	0.20	0.1	39	60
	2	C ₄ H ₉	2.0	1.5	35	40
	2	C ₅ H ₁₁	4.0	...	35	...
	2	C ₆ H ₁₃	5.0	2.5	35	34
	2	C ₇ H ₁₅	5.5	8.0	30	32
	2	C ₈ H ₁₇	5.0	4.0	30	52
	2	C ₁₀ H ₂₁	<0.1	...	37	...
	2	C ₁₄ H ₂₉	insoluble	...	insoluble	...
	2	CH ₂ -C ₆ H ₅	2.0	4.5	60	55
	2	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	2.0	...	60	...
Clorhidrato de Cocaína			1.0		20	
Clorhidrato de Procaína			0.1		100	
Clorhidrato de Percaína			15.0		10	

En los que se observa que la introducción del grupo carbamilo influye variablemente en la actividad según la naturaleza del radical R, que siendo alifático tiene un máximo en C = 7 disminuyendo rápidamente; la toxicidad también evoluciona en función de la actividad, pero crece y decrece más rápidamente lo que favorece el Índice Terapéutico.

El radical morfolino etilo contrariamente a los datos anteriores favorece más que el morfolino propilo, piperidino etilo y dietilamino etilo, la actividad anestésica con máximo a C = 6-8, destacando el p-morfolino etoxi carbamilo de heptilo 30-40 veces más activo que la cocaína y 2 que la percaína con una toxicidad menor que ambos. En general los derivados para son más activos que los orto. (39, 66, 67, 84, 157)

Si en los derivados morfolino se introduce un Cloro en posición orto, tendremos los clorhidrados 2-cloro-4-alcohol carbanilatos de etoxi-1-morfolino

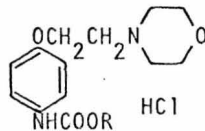


en los que

R	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
C ₂ H ₅	< 0.02	105
C ₂ H ₅	1.0	185
C ₃ H ₇	1.5	140
C ₄ H ₉	3.0	100
C ₅ H ₁₁	≥ 5.0	105
C ₆ H ₁₃	2.0	135
C ₇ H ₁₅	0.75	100-200
CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	2.0	240
Clorhidrato de Cocaína	1.0	20

lo que indica que la cloración disminuye la toxicidad en casi todos los casos y afecta considerablemente de una forma muy variable su actividad anestésica local. (123)




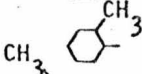
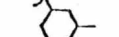
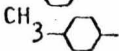
Modificando nuevamente los derivados morfolino, ahora alargando la cadena lateral del grupo carbamato mediante un radical alcohol etilo, se tienen los siguientes p-morfolino etoxi fenilo, alcoholoxi, alcohol uretanos.



R	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.P. mg/kg
CH ₂ CH ₂ OCH	...	390
CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH	< 0.06	< 400
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	0.13	400
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH ₃	1.3	275
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	5.0	250
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₄ CH ₃	6.7	250
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₅ CH ₃	13.3	350
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₆ CH ₃	5.0	325
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₇ CH ₃	< 0.2	< 400
CH ₂ CH ₂ O(CH ₂) ₉ CH ₃		
Clorhidrato de Cocaína	1.0	

En todos los casos disminuye la toxicidad y su acción anestésica se vuelve más lenta y persistente que la de los derivados de cadena corta, con un máximo de actividad cuando $C = 7$ aunque acompañada de acción irritante. (186)

Si en la serie anterior R es substituído por radicales cíclicos que a la vez que mantienen un número grande de átomos de carbono acortan la cadena, tendremos:

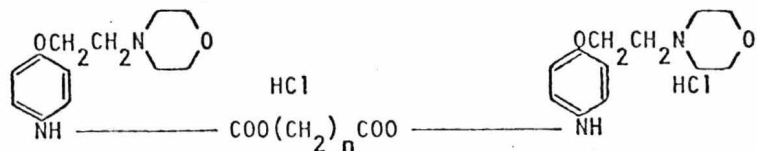
R	Actividad Anestésica de Superficie (158)		DL ₅₀ I.P. Mg/kg
	0.5	0.75	400
	3.0	2.0	400
	4.0	2.3	415
		1.66	
		2.72	
		1.66	

Clorhidrato de Cocaína 1.0

Clorhidrato de Procaína 1.0

En ellos la toxicidad resulta inferior a la de la procaína 280 mg/kg, pero su actividad también es menor que la de sus homólogos de cadena recta. Los compuestos ramificados en 2 y 4 resultan menos activos que el cicloheptilo, logrando sólo superarlo el 3-metilo, lo cual no es fácilmente explicable. (187)

Se obtiene además su bicarbamato correspondiente, el diclorhidrato de polimetilen bis(*i*-β-morfolino etoxi 4-carbanilatos)

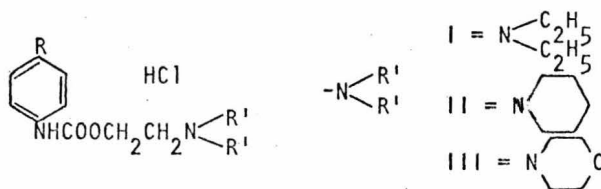


que cuando n es 3 carece de actividad; 6 es muy débil; 9 es un tercio de la procaína y 10 se vuelve nula.

Substituyendo el grupo morfolino por un dietilamino, cuando $n = 2$ carece de actividad; 3 es escasa; 6 de 2 a 3 veces la de la procaína disminuyendo lue-

go a mayor número. Confirmándose así que no existe efecto favorable en la -biscarbamoilación. (71)

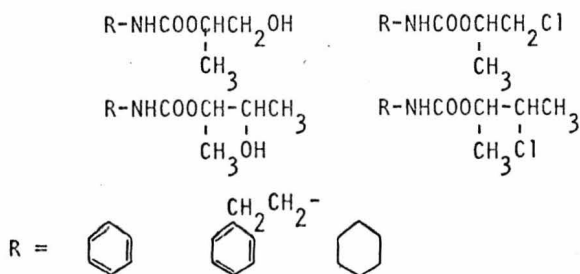
Invirtiendo la posición de los radicales alcohilo y amino de algunos de los compuestos hasta ahora mencionados, resultan carbamatos de fórmula general



R	Actividad Anestésica de Superficie (158)			DL ₅₀ I.V mg/kg		
	(I)	(II)	(III)	(I)	(II)	(III)
COOCH ₂ CH ₃	1.0 irritante	0.5	1.0	110	90	240
COCH ₃	...	0.0	60	...
COCH ₂ CH ₃	0.2	<0.5	0.0	120	80	360
COCH ₂ CH ₂ CH ₃	2.0	3.0-4.0	2.0	160	90	300
OC ₂ H ₅	0.0	<0.2	0.0	120	60	...
OCH ₂ CH ₂ N-cyclohexyl HCl	...	0.0	0.0	...	170	400
OCH ₂ CH ₂ N-diethyl HCl	...	0.0	0.0	...	30	Insoluble
Clorhidrato de procaína	1.0				100	

Solo algunos de ellos muestran cierta actividad que no excede de 4 a la de la procaína, siendo imposible establecer alguna relación entre la actividad y la constitución química por el reducido número de compuestos examinados. (122)

También se obtienen los fenil, fenetil y ciclohexil carbamatos de 1-metil-2-hidroxi-etilo y 1-metil-2-hidroxi-propilo, así como los resultantes de la introducción de un Cloro en lugar del hidroxilo.



La presencia del cloro hace perder la hidrosolubilidad determinándose su actividad en solución oleosa (131), resultando menos activos los 1-metil-2-cloro-etilo que los 1-metil-2-cloro-propilo y de ellos el feniletilo muestra el máximo poder anestésico, ligeramente inferior a procaína, en tanto que su correspondiente derivado hidroxilado es 1.5 veces más activo (158) sin ser válida la comparación entre ambos por ser diferentes métodos los empleados.

(40)

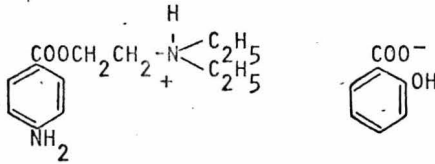
CAPITULO III

DERIVADOS OXI DE COMPUESTOS AROMATICOS

1. ESTERES

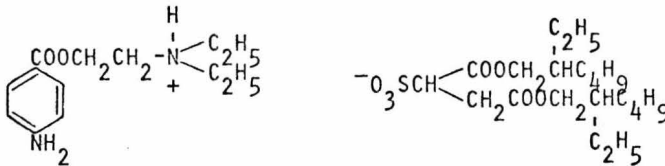
La función éster la encontramos en un gran número de moléculas con actividad anestésica, las cuales derivan principalmente del ácido benzoico o del p-amino benzoico

Así del p-amino benzoico, la procaína es la más representativa y derivados de ella son el Salicilato de Procaína



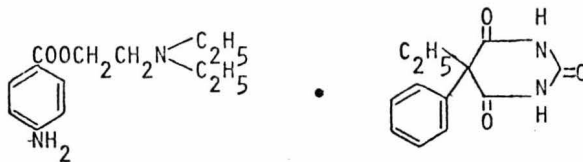
que como anestésico local es similar al clorhidrato e igualmente hipotensivo, con nuevas propiedades antiinflamatorias iguales a las del Salicilato de Sodio y antipiréticas ligeramente superiores. Su DL_{50} oral e I.V. es de 750 y 90 mg/kg respectivamente. (29)

El sulfosuccinato de bis(2-etil hexilo) de procaína



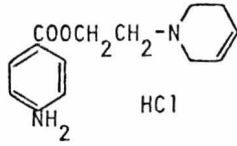
el cual mantiene su acción anestésica local y se usa en lociones y ungüentos. (28, 27)

El fenil etil barbiturato de procaína



además de anestésico local es un agente antiespasmódico. (135)

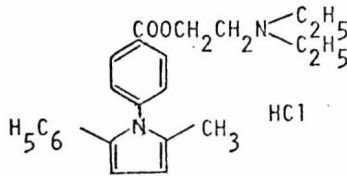
Y el clorhidrato de p-aminobenzoato de 1,2,5,6-tetrahidropiridinoetilo



que conserva la mitad de la actividad de la procaína en anestesia local de Superficie (158), es igual a ella en Infiltración (119, 26) y superior en Conducción (141, 151), conservando sus demás actividades farmacológicas variando solo el grado de intensidad y la presencia de nuevas propiedades nicotínicas. Su DL_{50} l.v. es de 45 mg/kg en relación a 91 de la procaína.

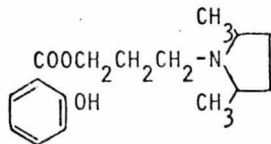
Algunos análogos como el 2-hidroxi, también ven aumentada su actividad en Infiltración por el grupo 1,2,5,6 tetrahidropiridino, pero al mismo tiempo aumentan sus propiedades irritantes. (91, 44)

Del ácido benzoico, el clorhidrato de 4-(2-metil-5-fenil-1-pirril)benzoato de N,N-dietilaminoetilo



que en solución al 4 % es tan activo en Anestesia Local de Superficie como una solución al 15 % de procaína, con propiedades irritantes a una concentración del 12 %. (191)

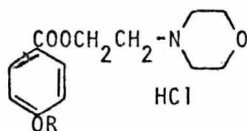
Del ácido o-hidroxi benzoico, el salicilato de 3-(2,5-dimetil-1-pirrolidil)-propilo



cuya actividad es nula en solución al 0.1%, más al 0.2% es tan activo como la cocaína en Anestesia Local de Superficie (158) y el doble de la procaína en Anestesia por Infiltración (26). (193)

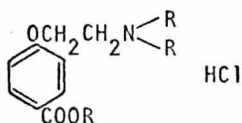
Del ácido p-oxi benzoico, los clorhidratos de p-alcoxi benzoato de β -morfoli

no etilo de estructura general



R	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
C ₂ H ₅	0.2-0.5	125
C ₄ H ₉	0.2	212
C ₆ H ₁₃	insoluble	insoluble
C ₇ H ₁₅	0.5	387
C ₈ H ₁₇	0.5	387
Clorhidrato de Procaína	1.0	100

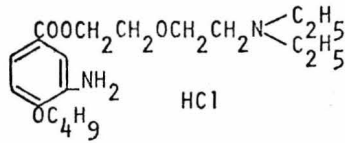
y los Clorhidratos de p-(aminoetoxi)benzoato de alcoholo, morfolínicos y dietílicos.



R	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
CH ₃	0.02	275
C ₂ H ₅	0.05	280
C ₄ H ₉	0.1	215
C ₅ H ₁₁	0.2	170
C ₆ H ₁₃	0.33	210
C ₇ H ₁₅	0.3	250
C ₈ H ₁₇	<0.2	175
C ₂ H ₅	0.05	70
C ₄ H ₉	0.1	90
C ₅ H ₁₁	irritante	11
C ₆ H ₁₃	0.1	105
C ₇ H ₁₅	0.03	120
Clorhidrato de Cocaína	1.0	20

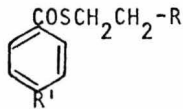
Se observa que el poder anestésico en general es bajo y que la influencia - del grupo morfolino no presenta un carácter general, ya que la actividad es menor que la de los respectivos derivados dietilamínicos en el primer grupo y mayor en el segundo, aunque éstos últimos tienen propiedades irritantes en la córnea. (121, 70)

El clorhidrato de 4-butoxi-3-aminobenzoato de 2-2(dietilaminoetoxi)etilo



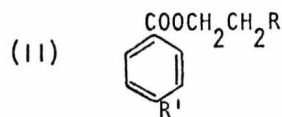
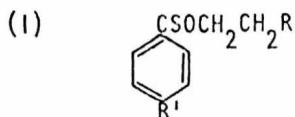
también muestra actividad anestésica local. (170)

Los tioésteres también son estudiados mediante varios compuestos análogos a la p-etoxicaína, de estructura general



R	R'	Actividad anestésica Superficie (158)	Poder irritante	DL ₅₀ I.P. mg/kg
-N(CH ₃) ₂	H	0.15	+	205
	CH ₃ O	0.0	+	360
	C ₂ H ₅ O	1.3	+	320
	(CH ₂) ₃ C	1.7	++	180
-N(C ₂ H ₅) ₂	H	0.15	+	290
	CH ₃ O	0.3	+	250
	C ₂ H ₅ O	1.0	+	350
	(CH ₂) ₃ C	1.8	+++	370
-N(C ₆ H ₁₁)	H	0.75	+	180
	CH ₃ O	3.2	++	300
	C ₂ H ₅ O	0.5	+	290
	(CH ₂) ₃ C	...	+++	270
-N(C ₆ H ₁₁ O)	H	0.02	+	620
	CH ₃ O	0.0	+	700
	C ₂ H ₅ O	4.0	++	500
	(CH ₂) ₃ C	0.0	++	480
p-etoxicaína		1.0		

a la vez que en

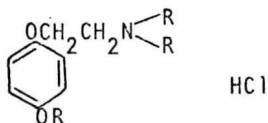


R	R'	Actividad Anestésica de Superficie (158)		DL ₅₀ I.P. mg/kg	
		(I)	(II)	(I)	(II)
-N<CH ₃ CH ₃	CH ₃ O	0	0	360	475
	C ₂ H ₅ O	+	0	320	475
-N<C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	CH ₃ O	+	0	250	575
	C ₂ H ₅ O	+	+	350	300
	(CH ₃) ₃ C	+	+	370	214

como se observa la sustitución del oxígeno influye variablemente en la actividad, disminuyendo en algunos casos e incrementándose en otros hasta 3-4 veces en relación a la p-etoxicaína, pero con acción fuertemente irritante - que impide su posible utilización, además de que presentan acción convulsiva a nivel tóxico, a excepción de los derivados morfolino que son depresivos y menos tóxicos. (11, 160)

2. ETÉRES Y CETONAS

Para analizar la actividad anestésica de la sustitución de la función éster por una éter o ceto, se sintetizan y describen las propiedades de derivados de la hidroquinona



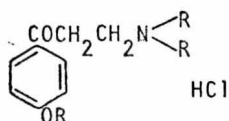
o sea los clorhidratos 1-(β-morfolino o piperidino etoxi)4-alcoxibenceno






-N<R R	R	Actividad anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I. V. mg/kg
-N<C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	0.3	30
	C ₄ H ₉	0.4	60
	C ₆ H ₁₃	2.0	70
	C ₇ H ₁₅	3.0	100
	C ₈ H ₁₇	irritante	107
-N<C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	0.5	160
	C ₄ H ₉	1.0	170
	C ₆ H ₁₃	4.0	135
	C ₇ H ₁₅	5.5	140
	C ₈ H ₁₇	3.0	170
Clorhidrato de Cocaína		1.0	20

Estos datos muestran que el poder anestésico es mayor cuando el grupo morfo-

lino y el radical heptilo son incorporados en la misma molécula, siendo además menos tóxicos que los correspondientes derivados piridino y en general más activos que los similares compuestos con función éster. (65, 121, 56, -84)

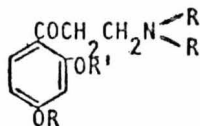
Con la función ceto tenemos derivados de la p-alcoxiacetofenona con fórmula general



	R	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I. V. mg/kg
	C ₃ H ₇	8.0	15
	C ₆ H ₁₃	10.0	15
	C ₇ H ₁₅	20-30	15
	C ₈ H ₁₇	irritante	25
	C ₁₀ H ₂₁	irritante	15
	C ₃ H ₇	1.0	35
	C ₄ H ₉	3.0	35
	C ₆ H ₁₃	20-30	40
	C ₇ H ₁₅	20-30	35
	C ₈ H ₁₇	20-30	60
	C ₄ H ₉	0.75	22
	C ₆ H ₁₃	5.0	22
	C ₇ H ₁₅	6.0	20
	CH ₂ C ₇ H ₁₅	5.0	15
	Clorhidrato de cocaína	1.0	20

En relación a la serie anterior el grupo piridino favorece la actividad, aunque esto es mucho más marcado cuando el grupo morfolino está presente y el radical R es de 6-8 átomos de carbono, originando compuestos 20-30 veces más activos que la cocaína; sin embargo la presencia del grupo ceto aumenta considerablemente su toxicidad. (65, 121, 84)

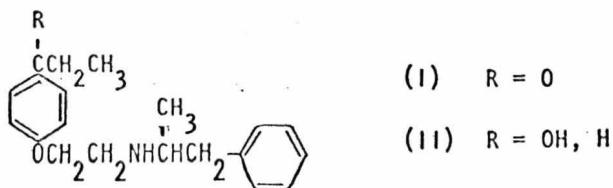
De introducir en la última serie de compuestos un radical hidroxilo o alcoxi en posición dos resultan los siguientes clorhidratos de β-piridino- y β-morfolinoetil 4-alcoxi-2-hidroxi- (o 2,4-dialcoxi) fenil cetonas, con fórmula general



	R	R'	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I. V. mg/kg
	C ₂ H ₅	H	4.0	20
	C ₂ H ₅	H	5.0	13
	C ₃ H ₇	H	8.0	21
	C ₂ H ₅	H	<0.1	70
	C ₂ H ₅	H	0.7	54
	C ₃ H ₇	H	1.0	57
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5.0	17
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	6.0	17
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	10.0	29
	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	0.7	83
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	5.0	67
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	7.0	77
Clorhidrato de Cocaína			1.0	20

Se muestra que la introducción de un grupo 2-hidroxí o alcoxi modifica ligeramente la toxicidad de los derivados piridino y disminuye la de los morfolino, sin variar en función de la masa molecular, lo cual si ocurre con la actividad que se modifica ligeramente para los primeros y aumenta o disminuye para los segundos, según que el radical sea OR u OH respectivamente. (43)

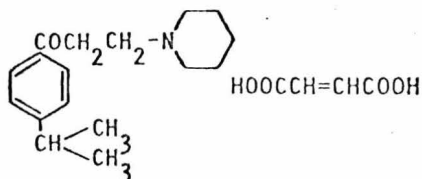
También se reportan los clorhidratos de 2-N-[β-(4-propionilfenoxi)etil] amino-1-fenil propano (I) y 2-N-[β-(α-hidroxí propilfenoxi)etil] amino-1-fenil propano (II)



(I) en anestesia de Superficie (158) es 15 veces más activo que la cocaína - y la lidocaína, en Conducción (105) 20 veces más que procaína y en Infiltración (26) 5 veces más que procaína y 20 que lidocaína. (II) se muestra tam-

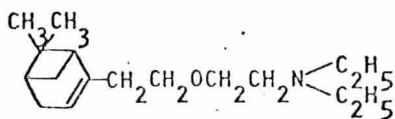
bién activo pero en menor proporción. Estos compuestos son un ejemplo de que una masa molecular grande puede estar ligada a un alto poder anestésico. --
(133)

Otro compuesto sintetizado es el maleato de p-isopropil-β-piperidinopropiofenona



el cual es un potente anestésico local usado clínicamente en oftalmología.
(7)

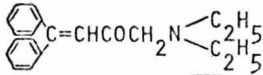



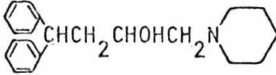

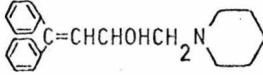
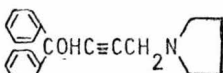
También se demostró actividad anestésica Local en varios éteres aminados del homonirtenilo, sintetizándose el 2-(homonirteniloxi)-1-dietilamino etano



que muestra actividad espasmolítica musculotrópica igual a la Papaverina y neurotrópica 10 veces menor a la Atropina y como Anestésico Local es 2 y 4 veces más activo que la Cocaína en superficie e infiltración respectivamente. Sin embargo otros reportes indican que esta actividad varía según la sal de que se trate, así el sulfato de laurilo, sulfato de cetilo y clorhidrato son 1.7-2.0, 0.0 y 1.2 veces tan activos como Cocaína en Superficie y 30, 22 y 0 en Infiltración. Sus homólogos dimetilo, piperidino o morfolino muestran actividad pero en menor grado. (129, 6, 128)

3. AMINOALCOHOLES Y AMINOCETONAS

En estudios posteriores se sintetiza y estudia la farmacología de las siguientes aminocetonas y aminoalcoholes aromáticos.

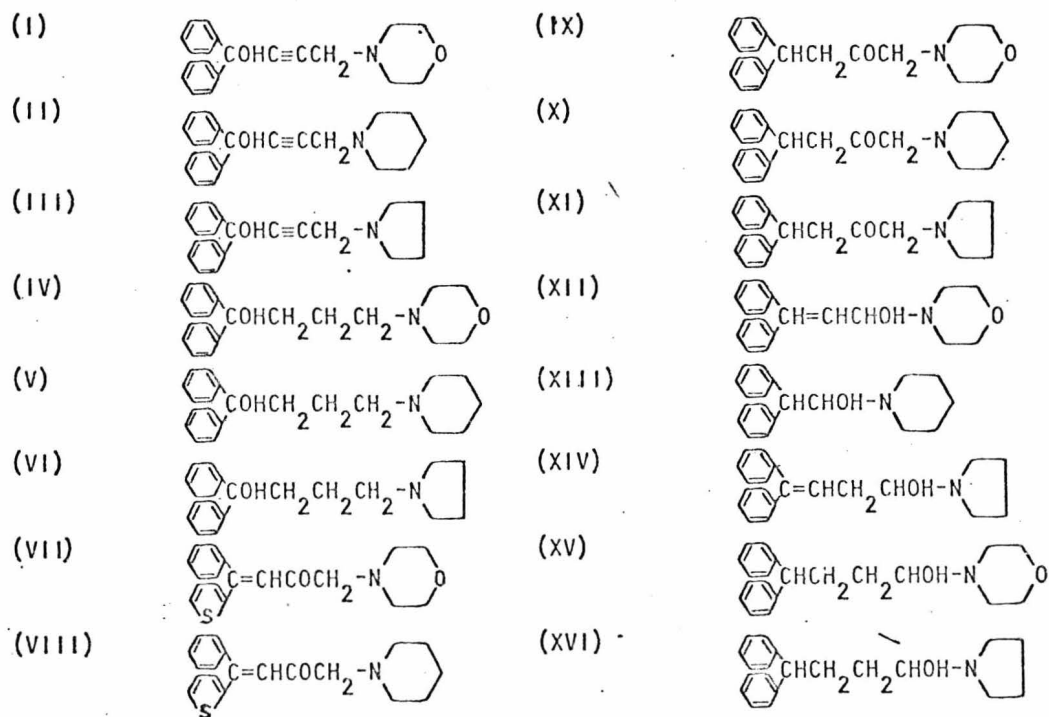
Fórmula (como clorhidrato excepto el primero como maleato)	% de la solución	Actividad Anestésica Superficie (158)	Infiltración (26)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
	1.0	30	...	60
	1.0	25	...	125
	0.1	30	30	34
	0.1	30	...	50
	0.5	20	...	37
	1.0	25	...	65
	0.125	28	...	30
	1.0	20	...	75
Clorhidrato de Procaína	1.0	12	20	56.9
Clorhidrato de Lidocaína	1.0	30	30	25

Todos manifiestan en diverso grado actividad depresiva sobre el Sistema Nervioso Central, sin interés en terapéutica, a la vez que poder Anestésico Local de Superficie e Infiltración, acompañado de una toxicidad moderada a dosis activas, lo que da un coeficiente terapéutico favorable, en particular - en el caso del Clorhidrato de 4-piperidil, 3-ona 1,1-difenil, 1-buteno, tercero de la serie, con mayor actividad que el Clorhidrato de Procaína y de Lidocaína y con una toxicidad intermedia. (49, 59, 62)

Un estudio más profundo de este compuesto nos indica que carece de acciones desfavorables; a dosis de 0.5 mg/kg no produce modificaciones en la presión arterial ni en la respiración del conejo; 1 mg/kg produce ligera hipotensión y deprime débilmente la respiración sin observarse modificaciones en los efectos de adrenalina, noradrenalina y acetilcolina. Su acción sobre el músculo liso a dosis de 0.1 mg/h es nula; a 10 mg/h produce ligera contracción. Se determina además su poder Anestésico de Conducción que para una solución

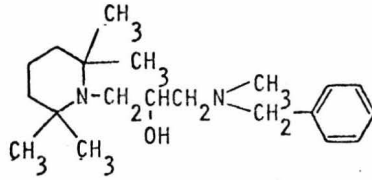
al 0.1% tiene una duración de 45 minutos, siendo en las mismas condiciones de 30 minutos para el Clorhidrato de Lidocaína al 1%. Interpolando estos datos con los ya mencionados en anestesia de Superficie e Infiltración según fórmula de G. Valette (185) resulta ser un compuesto 10 a 12 veces superior a la Lidocaína. (60)

Complementando la serie anterior se estudian los siguientes compuestos, todos como clorhidratos:

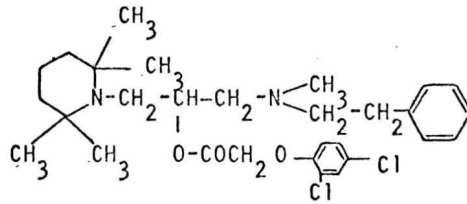


Su DL_{50} I.V. en orden progresivo es de 200, 210, 75, 115, 32, 37, 90, 40, - 175, 50, 75, 65, 30, 34, 75, 43 mg/kg y su actividad anestésica de Superficie (158) fue en el siguiente orden: Clorhidrato de 4-piperidil,3ona, 1,1-difenil, 1-butenol > XIII > XI = VIII > XIV > XII > Lidocaína = XI > III = X > VI > Procaína > IX = V = VII > II. I y IV no muestran efecto anestésico. III, VI, IX y VIII son irritantes. (61)

Otro amino alcohol de interés es la N[3'-(N'-metil, N'-bencil)amino-2'-hidroxipropil]-2,2,6,6-tetrametil piperidina



con actividad anestésica por Infiltración, la cual disminuye si el radical - bencil se substituye por un fenetil y el hidrógeno del oxídrido por una radical (2'',4'' dicloro fenil oxi acetil oxi)



(130)

CAPITULO IV

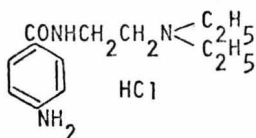
DERIVADOS AMIDICOS DE ACIDOS AROMATICOS

1. AMIDAS

La función amida ha sido introducida en muchos anestésicos locales por ser difícilmente hidrolizable, favoreciendo el aumento de duración de la acción.

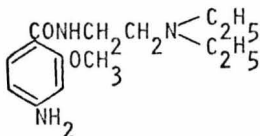
Al reemplazar la función éster de la procaína por la amida se obtienen compuestos más o menos anestésicos que exaltan o disminuyen sus demás acciones farmacológicas según las variaciones que le acompañen.

Así de los derivados de la Procainamida (β -dietilaminoetil p-aminobenzamida)



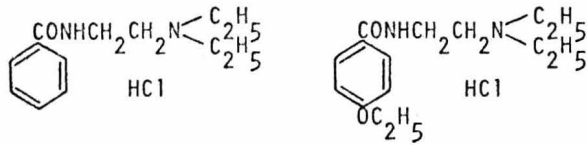
cuya actividad anestésica en relación a Procaína es prácticamente suprimida, incrementándose su actividad antifibrilante y manteniendo sin modificar considerablemente la acción ganglioplégica a la vez que disminuye su efecto vasodilatador e hipotensor, (4) se sintetizan:

La o-metoxiprocaïn amida, de la introducción de un grupo metoxi en posición - dos



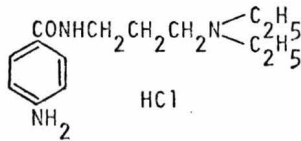
que aumenta sus propiedades anestésicas. (98)

Substituyendo por un radical etoxi o un H el grupo p-amino se obtienen los clorhidratos de β -dietilaminoetil benzamida y β -dietilaminoetil p-etoxiben zamida



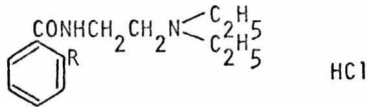
que mantienen la acción antinicotínica e hipotensiva de la Procainamida, presentando el primero la misma actividad anestésica de superficie (158) y menor toxicidad (130 mg/kg) en tanto que el derivado etoxi es más activo y más tóxico (85 mg/kg) en relación a 100 mg/kg de procaina. (93)

Sus respectivos homólogos superiores con 3 carbonos en la cadena lateral son menos tóxicos, carecen de actividad anestésica y mantienen todas las demás acciones. Solo el de la Procainamida (β -dietilamino propil p-aminobenzamida)



tiene actividad anestésica de superficie (158) con una DL_{50} de 110 mg/kg. (82)

Al pasar de para a orto el grupo amino, tenemos la o-procainamida, la cual se sintetiza y analiza junto con los derivados siguientes:



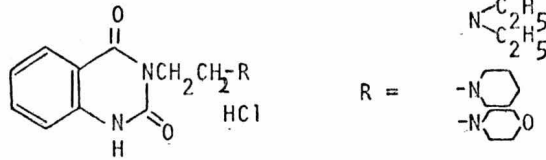
R	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL_{50} I.V. mg/kg
NH ₂	0.0	114
NO ₂	0.0	307
NO ₂	0.0	110
NHOCOC ₂ H ₅	4.0	42
NHOCOC(CH ₃) ₂	6.0	35
NHOCOC ₈ H ₁₇	20.0	19

Clorhidrato de Procaina 1.0 75

la presencia del grupo -NH₂ o -NO₂ en orto no es favorable, pero si lo es si el H del amino es sustituido aumentando su actividad a mayor masa molecular

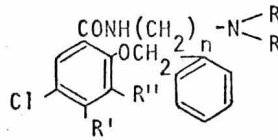
con una buena relación actividad/toxicidad, pero con acción irritante en el ojo del conejo. (81)

Si la amina se encuentra en posición orto y se cicla con el grupo amino, resultan compuestos de tipo



los cuales carecen de actividad anestésica y adquieren acción convulsiva. (81)

Introduciendo más variante tenemos las siguientes N-(aminoalcohol)2-(benciloxi)benzamidas

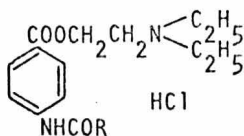


R'	R''		n
NH ₂	H		2
NH ₂	H		2
H	Cl		2
H	Cl		1

las cuales muestran actividad anestésica local, habiéndose estudiado su farmacología en comparación con Cocaína, Procaína y Lidocaína. (171)

Cuando la función amida es introducida en la molécula en el grupo p-amino, - manteniendo la función éster de la procaína, se llegan a obtener compuestos - que aumentan considerablemente su actividad anestésica.

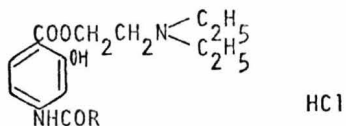
Se prepara la siguiente serie de amidas derivadas de Procaína



R	Actividad anestésica de superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
CH ₃	0.05	75
C ₂ H ₅	0.1	75
C ₃ H ₇	0.2	22
C ₄ H ₉	0.5	23
C ₅ H ₁₁	1.0	20
C ₇ H ₁₅	3.0-4.0	15
C ₈ H ₁₇	2.0	15
C ₉ H ₁₉	0.5	17
-C ₆ H ₅	0.02	65
-C ₆ H ₁₁	0.1	65
Clorhidrato de Cocaína	1.0	20
Clorhidrato de Procaína	0.1	100

Así de la amidificación del clorhidrato de Procaína resultan compuestos más activos y menos tóxicos que los correspondientes carbamatos (I), variando - su actividad similarmente a éstos al aumentar el número de carbonos, con un máximo cuando su número es de siete, al igual que su toxicidad. (64, 84)

Simultáneamente se obtienen los correspondientes derivados o-hidroxi o del - p-amino-salisílico

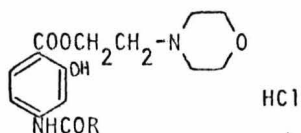


R	Actividad anestésica de superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
CH ₃	0.1	95
C ₂ H ₅	0.2	70
C ₄ H ₉	2.0	25
C ₅ H ₁₁	4.0	20
C ₇ H ₁₅	5.0-6.0	15
C ₈ H ₁₇	1.5-2.0	15
-C ₆ H ₅	0.1	90
-C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂	0.3-0.4	50
-C ₆ H ₁₁	0.15	100
Clorhidrato de Cocaína	1.0	20
Clorhidrato de Procaína	0.1	100
2-hidroxi Procaína	0.2-0.3	85

Se observó que para iguales valores de R, las amidas con radical OH en posición dos, tienen mayor poder anestésico y una toxicidad sensiblemente igual a los compuestos que carecen de este radical, lo que mejora la relación acti

vidad/toxicidad, sobre todo del compuesto con 7 carbonos. (64, 42)

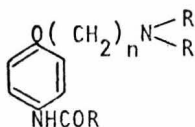
Los correspondientes derivados morfolino:





R	Actividad anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
CH ₃	0.0	460
C ₂ H ₅	0.0	240
C ₄ H ₉	0.05	80
C ₄ H ₉	0.15 irritante	insoluble
C ₅ H ₁₁	0.10 irritante	40
-C ₇ H ₁₅	0.05	120
-C ₆ H ₅	0.0	insoluble
-C ₆ H ₁₁		
Clorhidrato de Cocaína	1.0	20

Resultan ser menos tóxicos y casi inactivos, a la vez que irritantes. (42)

Se sintetizan nuevas amidas derivadas del p-amino fenol donde la función és ter de las series anteriores es reemplazada por éter y cuya fórmula general es:

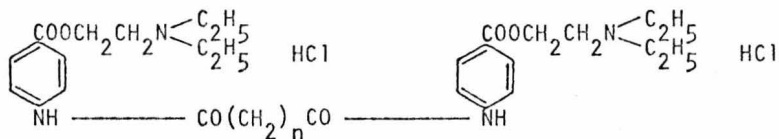


-N<R R	n	R	Actividad anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
	2	CH ₃	<0.02	105
	2	C ₂ H ₅	0.02	105
	2	C ₂ H ₅	0.1	110
	2	C ₃ H ₇	0.2	70
	2	C ₄ H ₉	0.2	105
	2	C ₅ H ₁₁	4.0	30
	2	C ₇ H ₁₅	5.0	30
	2	C ₈ H ₁₇	2.5	30
	2	-C ₉ H ₁₉	0.02	35
	2	C ₆ H ₅ -CH ₂	0.05	105
	2	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂	0.2	60

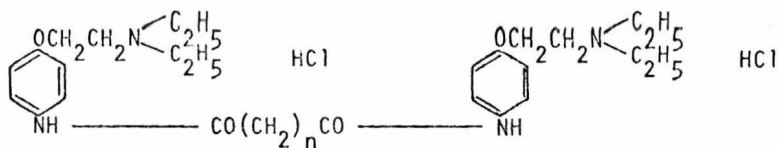
	2	C ₂ H ₇	<0.1	83
	2	C ₄ H ₉	0.2	55
	2	C ₇ H ₁₅	2.0	37
	2	C ₈ H ₁₇	4.5	insoluble
	2	C ₉ H ₁₉	0.45	insoluble
	2	CH ₃	<0.02	610
	2	C ₂ H ₅	<0.02	420
	2	C ₃ H ₇	<0.02	350
	2	C ₄ H ₉	0.03	240
	2	C ₅ H ₁₁	0.1	95
	2	C ₇ H ₁₅	2.0	75
	2	C ₈ H ₁₇	2.0	70
	2	C ₉ H ₁₉	2.0	95
	2	C ₁₀ H ₂₁	insoluble	125
	2	C ₁₃ H ₂₇	insoluble	125
	2	C ₆ H ₅	0.1	190
	2	C ₆ H ₅ -CH ₂	<0.1	300
	2	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂	0.05	170
	3	C ₇ H ₁₅	0.5	85
	3	C ₈ H ₁₇	1.0	65
	3	C ₉ H ₁₉	insoluble	insoluble
	Clorhidrato de Cocaína			1.0

Así la amidificación favorece la actividad Anestésica Local en compuestos -- que carecen de ella, siendo ésta menor que la de los carbamatos correspondientes y contraria por lo que respecta a su amina terciaria ya que en las -- amidas la menor actividad es para el grupo morfolino y la mayor para el dietilamino, siempre que R. tenga de 7 a 9 átomos de carbono. La toxicidad crece y decrece paralelamente a la actividad en orden de piperidino < dietilamino < morfolino. (41, 63, 84)

El efecto de la bis amidificación se observa al obtener el di-clorhidrato de bis(1-β-dietilamino etil carboxi-4-anilida) del ácido dicarboxílico



y el diclorhidrato de bis-(1-β-dietilamino etoxy 4-anilida) del ácido dicarboxílico



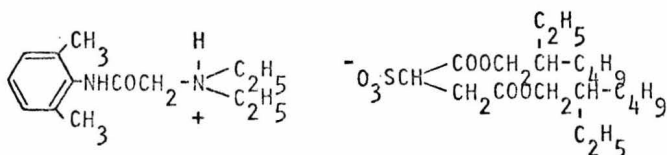
ambos carecen de actividad anestésica local. (71)

Varias alcoxi benzamidas de estructura general



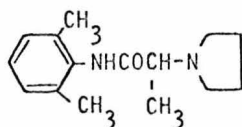
fueron sintetizadas y comparadas a la Lidocaína en su poder anestésico, resultando favorable para su uso en odontología y urología. (168)

De los anestésicos que incluyen la función amida en su molécula, la Lidocaína es uno de los más representativos, entre sus derivados está el sulfosuccinato de bis(2-etil hexilo) de Lidocaína



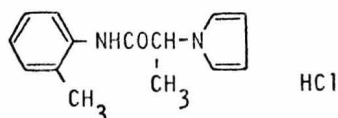
que mantiene sus propiedades anestésicas locales, utilizándose en ungüentos. (28, 27)

Se sintetizó también el 1-(2-pirrolidino-propionamido)-2,6-dimetilbenceno



y se confirmó su actividad anestésica local, utilizándose actualmente en formas farmacéuticas. (35)

Un compuesto similar es la Aptocaína, N(o-tolil)β-(1-pirril)propanamida, obtenida como clorhidrato.

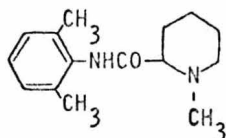


cuya actividad en Superficie (158) es muy irregular necesitando para un máximo un pH elevado y aún así es inferior a Lidocaína; en Conducción (105) es ligeramente superior y en Infiltración (26) muestra una actividad rápida y -

profunda de aproximadamente el doble de la lidocaína. Su DL_{50} I.V. y S.C. es de 145 y 1350 mg/kg respectivamente en relación a 30 y 230 de lidocaína.

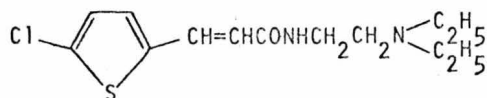
Muestra pequeña actividad vasodilatadora y significativo efecto antiaritmico. Tiene una excelente estabilidad. (23)

La Carbocaína (dl-1-metil 2'6'-pípecoloxilidida)

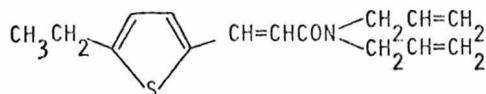


anestésico de uso clínico actual, no fue sintetizado por investigadores franceses (53) pero se incluye por la contribución que ellos hicieron a su estudio farmacológico, demostrando que su actividad Anestésica de Superficie (158) es más débil que la de Lidocaína y en Infiltración (26) y Conducción (76), 2 y 1.5 veces más prolongada respectivamente. Con DL_{50} I.V. de 57 mg/kg y S.C. 270 mg/kg (Lidocaína 46 y 360 mg/kg respectivamente). Muestra acción antinicotínica, afectando en el conejo la respiración en menor grado que la Lidocaína, pero es más convulsiva que ella, siendo además hipotensor a dosis bajas e hipertensor a altas. (104)

De una serie de tienilacrilamidas, únicamente la N,N-dietilaminoetil-5-cloro-2-tienilacrilamida



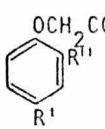
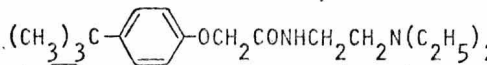
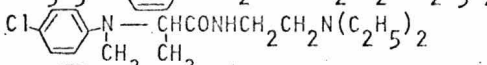
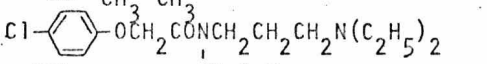
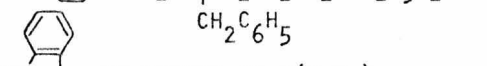
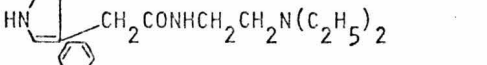

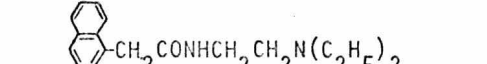
y la N,N-dialil-5-etil-2-tienilacrilamida



presentan actividad anestésica local. (113)

Al sintetizar una serie de ésteres, cuya principal acción es regular el crecimiento de vegetales, se comprobó que tenían acción sobre el Sistema Nervioso, particularmente potenciando la acción de adrenalina (181); la posterior obtención de sus respectivas amidas muestran la presencia de poder anestésico

co local, según se indica a continuación.

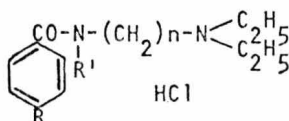
F ó r m u l a					Acto- vidad anes- tésica Superfi- cie (158) en mi- nutos. Sol 1%	Tolerancia local en - solución		Indice Tera- péuti- co	DL 1.50. mg/kg
todos como clorhidratos						1 %	2 %		
R' R'' R n									
					0	51
					20	0	0	2.22	225
					29	85
	H	H	Et	2	0	51
	Cl	H	Et	2	20	0	0	2.22	225
	Cl	H	Et	3	29	85
	Cl	H	Me	2	0	250
	Cl	H	Me	3	0	112
	Cl	H	Et	2	20	0	+-	2.91	170
	Cl	CH ₃	Et	2	20	+	++	3.84	130
	F	H	Et	2	0	170
	Br	H	Et	2	20	0	+-	2.91	170
						9
					25	++	++	3.30	150
					<30	++	+++	6.00	30
					0	416
					20	+-	+	3.09	97
					34	94
					30	+	++	5.48	73
Clorhidrato de Procaína					15	0	0	15.30	65
Clorhidrato de Lidocaína					30	+	++	6.0	50

Destaca el segundo compuesto indicado, el monoclóridato de la amida dietilaminoetílica del ácido p-cloro fenoxiacético de quien además se incluye su toxicidad subcutánea 760 mg/kg y la duración de su anestesia por Infiltración (26) al 1%: 30 minutos (Procaína 25 y Lidocaína 30) y de Conductión (151): 20 minutos (Procaína 18 y Lidocaína 20); todo ello indica que tiene baja toxicidad y buena tolerancia, con mayor actividad que la Procaína y menor que la Lidocaína, siendo menos hipotensor que ellos y contrariamente a su acción depresiva respiratoria, presenta acción analéptica, lo cual podría justificar su uso humano. (179, 180)

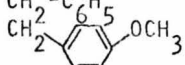

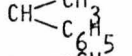
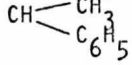
Estudiando este compuesto, así como el último de la serie, el monoclóhidrato de la amida dietilaminoetílica del ácido α -naftilacético, otros autores reportan una actividad en anestesia de Superficie (158) 2.5 y 6 veces más intensa que Procaína. (37)

2. AMIDAS DISUSTITUIDAS

Se han sintetizado varias amidas relacionadas estructuralmente con la Procaína, con un grupo amino disustituido con fórmula general:

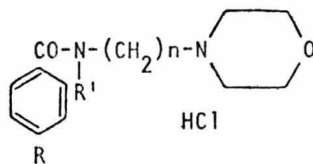


que presentan las siguientes características

R	R'	n	Actividad Anestésica de Superficie (158)	DL ₅₀ I.V. mg/kg
NH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	2	1.3	45
NH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	3	0.5	45
NH ₂		3	0.0	35
NO ₂		3	2.0	80
NH ₂		3	1.5	30
NO ₂		3	2.5	50
NH ₂	C ₆ H ₅	2	0.3	55
NO ₂	C ₆ H ₅	2	0.4	60
Clorhidrato de Procaína			1.0	

En general presentan una actividad considerable que varía según el radical - R' sin resultar favorable el alargamiento de la cadena normal y sí la presencia del grupo nitro, pero lamentablemente con acción irritante. Al aumentar la cadena, aumenta la toxicidad en todos los casos, al igual que la acción hipotensiva, mostrándose también la presencia de acción antinicotínica. (80)

De otra serie de estructura similar a la anterior, solo que sustituyendo el radical dietilamino por un morfolino

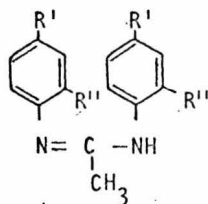


Se reporta su actividad antinicotínica, hipotensiva y sedativa central, así como Anestésica Local de Superficie (158), la cual prácticamente no es utilizable ya que solo se presenta cuando

R	R'	n	DL ₅₀ I.V. mg/kg
H	CH ₂ -C ₆ H ₅	3	100
NO ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	2	70
H	CH ₂ -C ₆ H ₄	2	138
NO ₂	-C ₆ H ₅	2	76

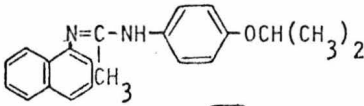
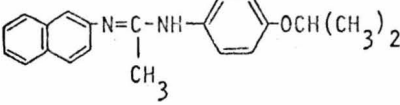
y es a una concentración de 2 % inferior a Procaína en R = H y ligeramente superior a ella cuando el grupo nitro está presente con la consecuente acción irritante. (79)

De varias acetamidinas N,N'-disustituidas de estructura general



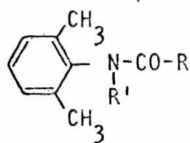
se obtienen los siguientes datos:

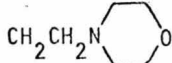
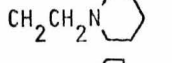
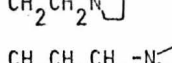
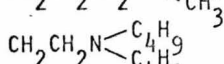
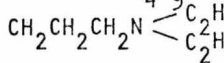
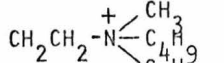
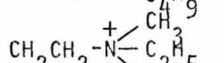
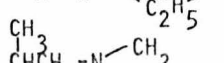
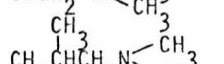
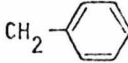
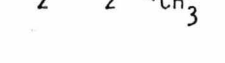
R'	R''	R'	R''	Actividad anestésica de Superficie (158)	Irritabilidad cal	DL ₅₀ s.c. mg/kg
OCH(CH ₃) ₂	H	H	H	2.0	++	100
OCH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H	4.0	0	50
OCH(CH ₃) ₂	H	OCH ₂ CH ₃	H	7.5	0	50
H	OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	0.7	++++	80
OCH(CH ₃) ₂	H	H	OCH(CH ₃) ₂	10.0	+	100
COOC ₂ H ₅	H	OCH(CH ₃) ₂	H	3.0	++++	> 400
COOC ₄ H ₉	H	OCH(CH ₃) ₂	H	0.8	+++	> 300
H	H	H	H	1.0	+++	250

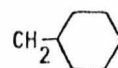
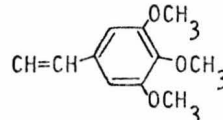
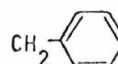
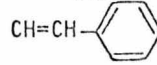
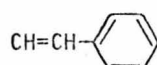
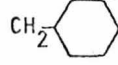
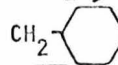

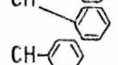
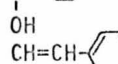
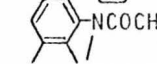
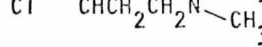
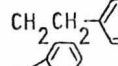
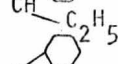
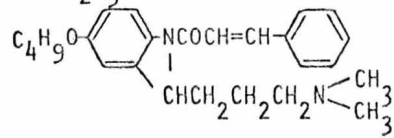
	0.4	++++	400
	8.0	+	328
Clorhidrato de Cocaína	1.0		100
Clorhidrato de Procaína			800

La N- β -naftil-N'-p-isopropoxifenilacetamida, última de la serie, presenta el Coeficiente Terapéutico más favorable en Anestesia de Superficie, siendo a la vez 2.5 veces más activa que la Procaína en Anestesia de Conducción - (150) y 10-12 veces por Infiltración. (182)

También se han sintetizado varios compuestos relacionados con la Lidocaína, cuya fórmula general es



R	R'	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
		1.0	0.07	2.5	1/3	1950.0	0.31
		25.0	2.0	0.25	1/125	107.5	5.7
		17.5	1.0	0.5	1/250	147.5	4.1
		18.0	2.0	1.0	1/125	245.0	2.5
		0.62	0.11	---	1/16	>1000.0	<0.6
		15.0	0.5	0.35	1/1000	145.0	4.2
		1.6	0.33	1.15	1/200	55.0	11.2
		0.28	0.77	0.25	1/200	145.0	4.2
		12.5	1.5	0.25	1/125	285.0	2.15
		5.5	0.33	0.25	1/333	350.0	1.7

	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	4.0	1.0	0.3	1/333	485.0	1.2
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	2.0	1.0	0.3	1/200	182.5	3.3
	CH_3 $\text{CHCH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	23.0	4.0	0.75	1/20	435.0	1.4
		36.5	1.0	3.3	1/33*	155.0	3.9
H		0.02	0.4	0.12	1/25	365.0	1.6
CH_3	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.04	0.33	0.2	1/25	355.0	1.7
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_3$		0.15	0.5	0.1	1/36	126.0	4.9
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	89.0	2.0	0.8	1/3	142.5	4.3
		62.5	4.0	1.25	1/500*	333.0	1.8
CH_2CH_3		0.25	0.08	0.5	1/50	230.0	2.7
$\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$		3.0	0.25	0.7	1/28*	230.0	2.7
		26.0	0.40	0.3	1/100	710.0	0.85
		3.0	0.40	0.6	1/125	210.0	2.9
		6.5	0.67	2.0	1/25*	210.0	2.9
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	2.5	0.18	1.4	1/11	830.0	0.74
OH		36.5	15.5	4.0	1/27*	370.0	1.6
		3.5	0.67	1.0	1/1000*	895.0	0.68
		18.0	1.5	2.0	1/40	410.0	1.5
		13.0	4.5	0.2	1/5	83.0	7.4
		5.5	4.5	0.3	1/3	230.0	2.6
$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$		9.0	5.0	inactivo		930.0	0.66
Clorhidrato de Lidocaína		1.0	1.0	8.0	1.0	615.0	1.0

* Datos no exactos por falta de reproductividad.

- (I) Actividad anestésica de Superficie (158, 185)
- (II) Actividad anestésica de Infiltración (26, 119)
- (III) Actividad anestésica de Conducción (149)
- (IV) Actividad anestésica de Conducción (151)
- (V) DL_{50} S.C. mg/kg
- (VI) Toxicidad relacionada a la de Lidocaína

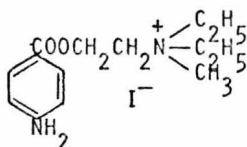
De los 31 productos estudiados 24 son más activos que la Lidocaína de Superficie, algunos en forma considerable, y 11 de ellos también en Infiltración; en cuanto a la disminución de la excitabilidad de los troncos nerviosos todos resultan menos activos que el compuesto de referencia, debido principalmente a la dificultad de paso a través de las barreras conjuntivas, por lo que aumenta al hacer una incisión en ella, siendo además la mayoría de ellos más tóxicos que la Lidocaína, lo cual dificulta establecer una relación entre estructura química/actividad/toxicidad. (56,57)

CAPITULO V
COMPUESTOS HALOGENADOS

1. YODADOS

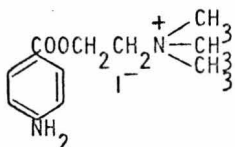
La influencia que la introducción de un halógeno ejerce en las moléculas de anestésicos locales despertó también el interés de los investigadores; primeramente fue el yodo introducido mediante derivados yodometílicos.

La yodometilación de la Procaína



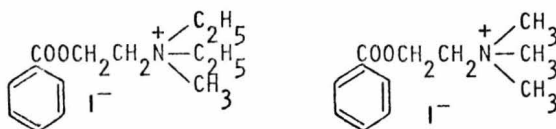
Da una substancia desprovista de actividad Anestésica Local, más curarizante que ella misma y con nuevas propiedades marcadamente hipertensivas y antinicotínicas aumentadas seis veces. (85)

El yodometilato de su homólogo inferior (p-aminobenzoil, dimetilaminoetanol)



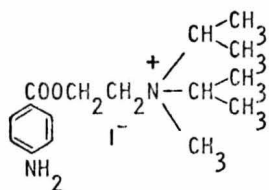
es marcadamente hipertensivo y carece de actividad Anestésica Local, teniendo propiedades antinicotínicas 15 veces mayores a las de su respectivo clorhidrato que es hipotensor. (86)

Suprimiendo en ambos compuestos el radical amino en posición para, resultan los yodometilatos de benzoil dietilamino etanol y benzoil dimetilamino etano.



el primero es curarizante e hipotensor y el segundo contrariamente a su clorhidrato es hipertensor, ambos muestran efecto antinicotínico mucho menor al de los derivados p-amino y carecen de poder anestésico. (89)

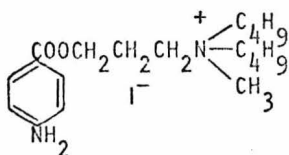
Del homólogo superior de la Procaína se obtiene el yodometilato de p-amino-benzoil, di-isopropilamino etanol



Que se comporta como un hipotensor al igual que el clorhidrato, siendo 5 veces más antinicotínico que éste y 30 que la Procaína, conservando actividad Anestésica Local del doble de esta última; aumenta además su actividad convulsiva. (87)

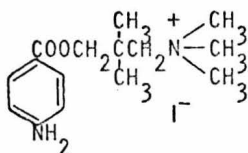
Igualmente se analizan las propiedades farmacológicas de los siguientes anestésicos yodometilados:

La Butacaína (p-aminobenzoato de γ -dibutilamino propilo)



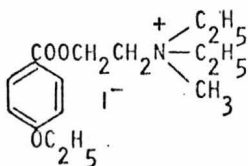
cuya actividad anestésica local es 10 veces menor manteniendo casi invariables sus demás actividades.

La Larocaína (p-aminobenzoato de γ -dimetilamino 2,2-dimetil propilo)



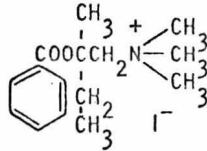
disminuye a la mitad su actividad anestésica, aumentando al doble su acción antinicotínica y cuatro veces más la convulsiva.

La Maxicaína (p-etoxibenzoil dietilamino etilo)



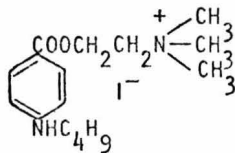
presenta la sexta parte de su actividad anestésica y aumenta en igual proporción su acción antinicotínica.

La Estovaína (benzoato de 1-metil, 1-etil, 2-dimetilamino etilo)



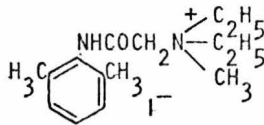
carece de actividad anestésica, aumentando únicamente 5 veces su poder antinicotínico.

La Tetracaína (p-butilamino benzoato de β-dimetilamino etilo)



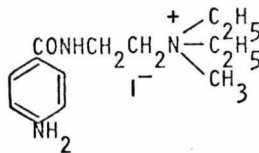
pierde su actividad anestésica y cambia de hipotensor a hipertensor. (90)

La Lidocaína (dietilamino 2,6 dimetil acetanilida)

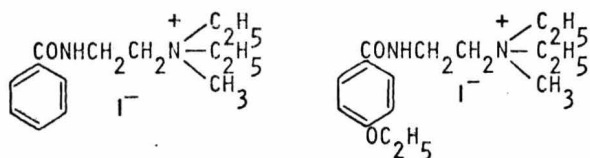


conserva la tercera parte de su poder anestésico, aumenta ligeramente su acción hipertensiva y tres veces más su acción antinicotínica. (88)

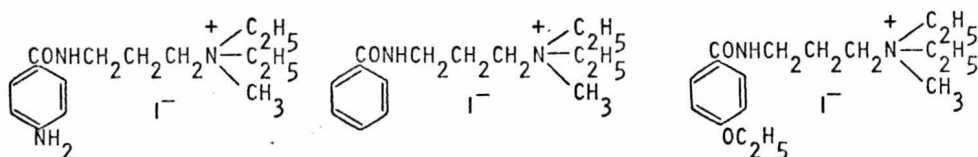
Complementando el estudio de los derivados yodometilados se obtiene el de la Procaínamida (dietilamino etil p-aminobenzamida)



y de sus derivados dietilamino etil benzamida y dietilamino etil p-etoxi benzamida



así como de sus respectivos homólogos superiores resultantes de reemplazar - la cadena lateral dietilaminoetilo por dietilaminopropilo

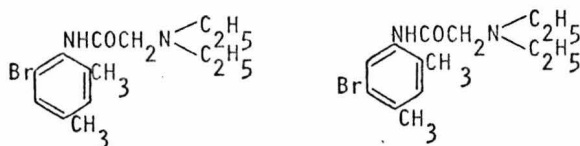


todos carecen de actividad Anestésica Local y aumenta su acción antinicotínica, específicamente en los derivados propilo. (78, 92)

Observándose en general que la yodometilación de los anestésicos estudiados disminuye o suprime el poder anestésico Local, refuerza la acción sensibilizante a la hipertensión adrenalínica, suprime los efectos convulsivos en la mayoría de los casos y exalta las propiedades curarizantes, además de reforzar las propiedades nicotínicas paralizantes secundarias y en algunos casos hace aparecer propiedades nicotínicas excitantes.

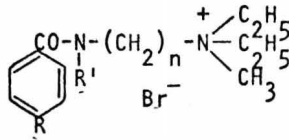
2. B R O M A D O S

La presencia del bromo y la actividad Anestésica Local se observó en la 2,4 dimetil-6-bromo dietilaminoacetanilida y en su isómero 5-bromo



y es favorable, ya que el primero es más activo que la Lidocaína e igualmente tóxico, en tanto que el segundo resulta menos activo y también menos tóxico que ella. (106)

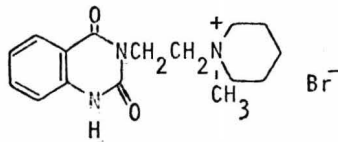
Así como en el bromometilato de Procainamida y en los derivados que a continuación se indican, cuya actividad anestésica local sin bromometilar se mencionó anteriormente. (ver amidas disustituidas)



R	R'	n
NH ₂	H	2
NO ₂	H	2
NH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅ -OCH ₃	3
NO ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅ -OCH ₃	3
NH ₂	CH-CH ₃ C ₆ H ₅	3
NO ₂	CH-CH ₃ C ₆ H ₅	3
NH ₂	C ₆ H ₅	2
NO ₂	C ₆ H ₅	2

el paso a la amina cuaternaria hace perder toda actividad anestésica e incrementa la acción antinicotínica. (80)

Lo mismo ocurre en el bromuro de metil β-N(benzopirimidina, 2-4 diona)etil pirimidil

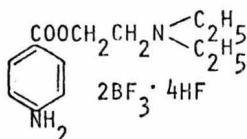


donde además desaparece la acción convulsiva presente cuando la amina es terciaria. (81)

3. FLUORADOS

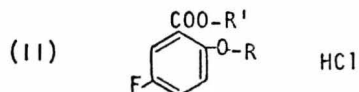
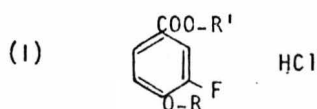
Dado el alto número de compuestos de uso clínico actual cuya molécula contiene átomos de Fluor, se ha estudiado la influencia que este halógeno tiene sobre la actividad anestésica local.

Así se prepara el fluoroborato de procaína



sin resultados favorables ya que su actividad es 10-15 veces menor que la del clorhidrato y su solución muy ácida e irritante, manteniendo prácticamente la misma toxicidad. (83)

Posteriormente en un estudio preliminar se sintetizan derivados del ácido fluoro anísico, mostrándose que poseen propiedades anestésicas (112); con objeto de confirmarlo a la vez que demostrar si el alargamiento de la cadena del radical alcoxi, confiere una liposolubilidad mayor susceptible de influir favorablemente en la actividad anestésica, (140) se sintetiza una serie de clorhidratos de esteres dialcohiaminoalcohólicos del ácido 3,4 o 2,5 fluoroalcoxibenzoico; derivados los primeros de la p-etoxicaína.



R	R'	Indice de Actividad Anestésica de Superficie (158)		DL ₅₀ I. V. mg/kg	
		(I)	(II)	(I)	(II)
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagdown \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$ iso	0	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$ iso	0.12	0.05
CH ₃	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$	0.11	0.24	25	24
	$\text{CH} \begin{matrix} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH} \begin{matrix} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH} \begin{matrix} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$	irritante	
	$\text{CH}_3 \begin{matrix} \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CN} \\ \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	0	0

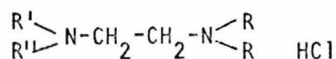
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$	0	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.20	0.28	80	50
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.38	irritante
CH_2CH_3	$\text{CH} \begin{matrix} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$		irritante
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_3\text{H}_7 \\ \diagdown \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$ iso	0.33	0
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$	0.29	0.10
	$\text{CH} \begin{matrix} \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \diagup \text{C}_4\text{H}_9 \\ \diagdown \text{C}_4\text{H}_9 \end{matrix}$	0.26	0.28

Índice de actividad = título de la solución tipo de Cocaína / título de la solución del producto ensayado.

Se incluye además el valor del pH de las soluciones utilizadas, el cual varía de 4 a 6.2 sin tener ninguna relación con la actividad y sin existir ninguna diferencia característica entre los isómeros 3-4 y 2-5, mostrando todas acciones vasodilatadoras.

En conclusión los ésteres del ácido fluoro-etoxi benzoico son más activos - que sus homólogos inferiores y por otra parte parece ser que la introducción de un átomo de fluor no modifica de manera importante la actividad Anestésica Local de la p-etoxicaína y de sus derivados; la naturaleza del amino-alcohol esterificado parece ser responsable de la intensidad de esta actividad. (115, 146)

Para aportar mayores datos de la influencia del Fluor, se determina la actividad anestésica local, antihistamínica y espasmolítica de los siguientes derivados fluorados de etilendiamino tetrasustituidos, de fórmula general



o sea derivados de la mepiramina (antihistamínico de actividad anestésica 3 veces inferior a Cocaína)

R'	R''	-N<R R	Indice de Actividad Anestésica de Superficie (158)(147)	DL ₅₀ I. V. mg/kg	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	0.36	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.37	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	0.0	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.28	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	0.38	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	2.0	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	1.2	33	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.5	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$	iso iso	0.2	...
			0.9	...	
			0.06	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	irritante	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	irritante	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	0.5	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.6	...	
		$\text{N} \begin{matrix} \text{C}_3\text{H}_7 \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$	iso iso	0.14	...
			0.9	...	
			0.07	...	

		$\begin{matrix} N < CH_3 \\ & CH_3 \end{matrix}$	0.07	...
		$\begin{matrix} N < C_2H_5 \\ & C_2H_5 \end{matrix}$	0.3	...
		$\begin{matrix} N < CH_3 \\ & CH_3 \end{matrix}$	0.46	37
		$\begin{matrix} N < C_2H_5 \\ & C_2H_5 \end{matrix}$	0.5	...
		$\begin{matrix} N < CH_3 \\ & CH_3 \end{matrix}$	irritante	...
		$\begin{matrix} N < C_2H_5 \\ & C_2H_5 \end{matrix}$	0.37	...
		$\begin{matrix} N < CH_3 \\ & CH_3 \end{matrix}$	0.67	40
		$\begin{matrix} N < CH_3 \\ & CH_3 \end{matrix}$	0.73	42

Índice de actividad= título de la solución tipo de Cocaína/título de la solución del producto ensayado.

Se observa que la introducción de un átomo de fluor en la molécula de mepiramina disminuye su toxicidad (30 mg/kg) proporcionalmente al alargamiento de la cadena; sin embargo también la actividad antihistamínica en todos los casos resulta inferior así como la espasmolítica neurotrópica, en tanto que la espasmolítica musculotrópica, aumenta considerablemente.

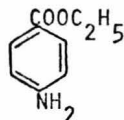
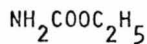
La actividad anestésica local de superficie es exaltada por la presencia del fluor. En las condiciones experimentales el índice de actividad de la mepiramina es de 0.34 y la de su isómero fluorado de 1.2 encontrándose derivados como el clorhidrato de N-(5-fluoro-2-butoxibencil) N(2-pirimidinil) N'N'-dimetiletilendiamina dos veces más activo que la cocaína.

No se encontró ninguna relación significativa entre las actividades farmacológicas determinadas. (145, 114)

CAPITULO VI
 COMPUESTOS ALIFATICOS Y ACICLICOS

La mayor parte de las sustancias con actividad anestésica local que han sido reportadas son de naturaleza aromática, no obstante se encuentran algunos estudios de compuestos alifáticos y acíclicos, incluyéndose estos últimos por su particular comportamiento que los diferencia de los aromáticos.

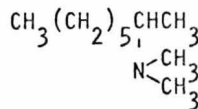
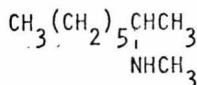
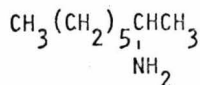
Clasificándolos de acuerdo al tipo de función química que presentan tendremos, que de los Esteres Carbámicos únicamente el carbamato de etilo que se puede considerar el análogo alifático del p-amino benzoato de etilo



muestra una acción anestésica del orden de la Procaína.

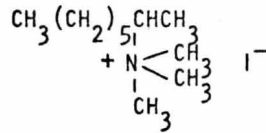
Las aminocetonas alifáticas se muestran desprovistas de actividad anestésica, aunque algunas que contienen en su molécula grupos cíclicos o heterocíclicos son muy activas. (139)

Aminas alifáticas como la 2-amino octano, 2-metilamino octano y 2-dimetilamino octano



con DL₅₀ de 135, 155 y 245 mg/kg respectivamente muestran actividad anestésica local pero también acción irritante, lo que no permite evaluar la potencia de la primera, las otras dos son de 5 a 7 veces más débiles que la Cocaína, siendo más regular la acción de la amina secundaria que la terciaria, sin embargo esta última tiene interés por ser un analéptico respiratorio y un espasmolítico de baja toxicidad.

A la vez se preparó el yodometilato de 2-dimetilamino octano



el cual carece de acción anestésica. (118)

Posteriormente se confirmó ampliamente que el paso a la sal de amonio cuaternaria en general disminuye o anula el poder Anestésico Local. (103)

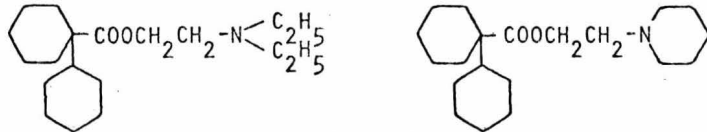
Algunas de estas sales alifáticas o acíclicas utilizadas como antisépticos, tienen una actividad anestésica débil o nula. (46)

Aminas cíclicas de estructura



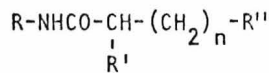
muestran acción anestésica, la primera similar a Cocaína y la segunda a Procaína, ambas en Superficie. (77)

Así como


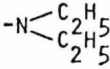






cuya acción en superficie es de 0.8 y 1.4 respectivamente, en base a 1.0 de Cocaína, con una DL₅₀ I.V. de 25 y 31.5 mg/kg. (107, 10)

De entre las amidas se estudiaron varias series de análogos alifáticos de la Lidocaína, sintetizándose (110) los siguientes clorhidratos de N-teralcohil-dialcohilaminoacetamidas, de fórmula general:

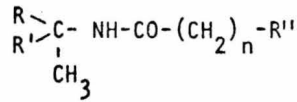























cuyas características son:








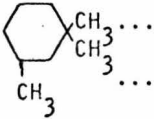


R''	n	R'	R	Actividad Anestésica Local Superficie (158)	Actividad Anestésica Local Infiltración (102)	DL ₅₀ I.P. mg/kg (26)
	0	H	t-C ₈ H ₁₇	0.0	0.0	325
	1	H	t-C ₈ H ₁₇	0.0	0.3	250
	0	H	t-C ₄ H ₉	0.0	0.0	300
	0	H	t-C ₅ H ₁₁	0.0	0.6	280
	0	H	t-C ₇ H ₁₅	0.0	0.6	360
	0	H	t-C ₈ H ₁₇	1.2	1.0	260
	0	CH ₃	t-C ₈ H ₁₇	1.2	1.0	280
	0	C ₂ H ₅	t-C ₅ H ₁₁	0.0	0.3	230
	0	C ₂ H ₅	t-C ₈ H ₁₇	1.0	0.6	160
	0	C ₂ H ₅	t-C ₈ H ₁₇	10.0	1.0	310
	0	C ₂ H ₇	t-C ₈ H ₁₇	8.5	0.6	150
	0	C ₂ H ₁₁	t-C ₅ H ₁₁	0.0	0.3	...
	1	H ⁵	t-C ₈ H ₁₇	0.2	0.6	310
	0	H	t-C ₈ H ₁₇	0.8	0.6	350
	0	H	t-C ₅ H ₁₁	0.0	0.0	250
	0	H	t-C ₆ H ₁₃	0.0	0.6	---
	0	H	t-C ₈ H ₁₇	2.5	1.0	360
	1	H	t-C ₈ H ₁₇	0.0	0.3	330
	1	H	t-C ₅ H ₁₁	0.2	0.3	270
	0	H	t-C ₈ H ₁₇	5.0	1.0	300
	0	H	t-C ₅ H ₁₁	0.0	0.0	900
	0	H	t-C ₆ H ₁₃	0.0	0.0	280
	0	CH ₃	t-C ₈ H ₁₇	0.2	1.0	325
	0	H	t-C ₈ H ₁₇	0.1	0.6	550
	1	H ³	t-C ₈ H ₁₇	0.0	0.0	325
Clorhidrato de Procaína				1.0	1.0	

e ellos se observa que la sustitución del radical aromático de la Lidocaína por los radicales terciarios amilo, hexilo y octilo, favorece la actividad a medida que aumenta la masa molecular y que de las modificaciones hechas en el resto de la molécula, los derivados dialquilamino-acetamida son más activos que los dialquilamino-propionamida, en tanto que el radical alifático que constituye la amina resulta o no favorable según su naturaleza; así para los derivados t-octilo el dimetilo < morfolino < pirrolidinilo < piperidinilo < 2-metil piperidinilo y < dietilo. Complementando estos datos se incluye un estudio de la N-t-octil dietil amino acetamida, respecto a su acción hipotensiva, espasmolítica, analgésica y antitusiva. (12, 15, 10)

Otra serie de N-t-alcoholamino-acetamidas con fórmula general

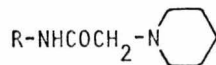


R	R'	n	R''	Actividad Anestésica Local Superficie (158)	Local Infiltración (26)	DL ₅₀ I.P. mg/kg
	CH ₃	1		0.07	0.3	320
	C ₂ H ₅	1		0.1	0.3	250
C ₄ H ₉	CH ₃	1		0.0	0.3	320
	C ₂ H ₅	1		0.0	0.3	280
C ₄ H ₉ iso	CH ₃	1		0.4	0.3	300
	CH ₃	1		0.0	0.3	350
C ₅ H ₁₁	CH ₃	1		5.0	2.0	300
	CH ₃	1		0.2	0.3	200
C ₅ H ₁₁ iso	CH ₃	1		0.3	0.6	100
	CH ₃	1		12.0	5.0	180
C ₆ H ₁₃	CH ₃	1		12.0	5.0	180
	CH ₃	1		2.0	0.6	150
	CH ₃	1		20.0-30.0	5.0	230
	CH ₃	2		9.0	1.0	200
	CH ₃	1		20.0-30.0	7.0	200
C ₇ H ₁₅	CH ₃	2		3.0	1.0	200
	CH ₃	1		20.0-30.0	6.0	200
	CH ₃	1		10.0-20.0	0.6	250
	CH ₃	2		2.0	1.0	200
C ₈ H ₁₇	CH ₃	1		4.0	1.0	220
	CH ₃	1		4.0	0.6	300

C_9H_{19}	CH_3	1		4.0	0.6	200
	CH_3	1		2.0	1.0	310
$C_{11}H_{23}$	CH_3	1		0.0	0.6	350
	CH_3	1		0.0	0.0	350
	...	1		0.02	0.3	300
	...	1		0.0	0.3	360
	...	1		3.0	0.6	250
	...	1		2.2	1.0	200
Clorhidrato de Lidocaína				1.0		
Clorhidrato de Procaína					1.0	

quedando nuevamente demostrado que el grupo aromático no es condición indispensable para el poder anestésico, ya que al reemplazarlo por un radical alifático se obtienen compuestos muy activos, principalmente cuando R tiene 7 átomos de Carbono, disminuyendo rápidamente al aumentar o reducir este número, se observa además que cuando el radical es acíclico su actividad es débil a menos que sea reforzado con grupos metilo. Una vez más los derivados α -amino acetamida son más activos que los β -amino propionamida, en función del radical N-terciario, en el que dietilamino > morfolino > piperidino. A la vez se estudia la acción espasmolítica de todos los compuestos. (14, 16, 10)

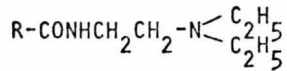
Se determina además la acción Anestésica Local y espasmolítica de derivados N-alcohol piperidinil-acetamidas



en los que

R	Actividad Anestésica Local		DL ₅₀ I.P. mg/kg
	Superficie (158)	Infiltración (26)	
C ₂ H ₅	0.0	0.0	...
C ₄ H ₉	0.0	0.0	...
C ₅ H ₁₁	0.0	0.0	220
C ₆ H ₁₃	0.4	0.0	250
C ₇ H ₁₅	10.0	1.0	220
C ₈ H ₁₇	10.0	1.0	190
C ₉ H ₁₉	5.0	1.0	210
C ₁₂ H ₂₅	0.0	0.0	...
Clorhidrato de Lidocaína	1.0		
Clorhidrato de Procaína		1.0	

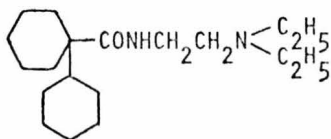
Así como de derivados N-dialcoholamino etil acilamidas, análogos alifáticos de la Procaínamida



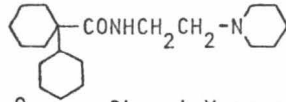
R	Actividad Anestésica Local		DL ₅₀ I.P. mg/kg
	Superficie (158)	Infiltración (26)	
C ₃ H ₇	0.0	0.0	420
C ₄ H ₉	0.0	0.0	350
C ₆ H ₁₃	0.0	0.0	...
C ₇ H ₁₅	0.2	0.0	...
C ₈ H ₁₇	4.0	0.6	...
C ₉ H ₁₉	4.0	0.6	100
C ₁₁ H ₂₃	10.0	0.6	140
C ₁₃ H ₂₇	0.2	0.0	190
C ₁₅ H ₃₁	0.0	0.0	...
Clorhidrato de Lidocaína	1.0		
Clorhidrato de Procaína		1.0	

De ellos se concluye que los compuestos terciarios son más activos que los normales correspondientes, observándose que carecen de actividad cuando la cadena es corta, presentando un máximo entre 7 y 11 átomos de carbono; a la vez que la función amida puede ser invertida sin que la acción anestésica local se modifique sensiblemente. (13, 10)

Si el radical alifático R de la anterior serie se substituye por dos ciclohexanos tenemos la dietilamino etil diciclohexilamida



que presenta una acción en superficie de 1.9 en base a 1.0 del clorhidrato - de Cocaína con una DL_{50} I.V de 26 mg/kg; en tanto que si la amina terciaria se hace cíclica mediante un grupo piperidino



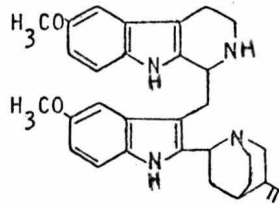
su acción baja a 1.8 y su DL_{50} I.V aumenta a 15.0 mg/kg. (107, 10)

CAPITULO VII

ALCALOIDES

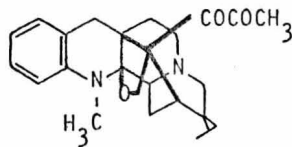
Completando el estudio farmacológico de alcaloides aislados en fechas anteriores a las que comprende esta revisión, se reportan propiedades Anestésicas Locales en los que a continuación se indica:

De hojas de "Cinchona Ledgeriana" se extrae la "Cinchophyllamine" y su isómero la "cinchophylline" de estructura general



Esta última al igual que la mezcla de Alcaloides Totales carece de actividad anestésica de Superficie (158), más la primera tiene un poder cercano al de Cocaína; en Anestesia por Infiltración (26) son respectivamente 5, 8 y 10 veces tan activos como Procaína, pero acompañados de acciones necrosantes a nivel cutáneo, con DL_{50} I.V de 57.5, 67.5 y 66.8 mg/kg. Son además depresores del SNC e hipotensores por ligera acción adrenolítica. (142)

Otro alcaloide del grupo indol es la "pseudo-akuammigine"



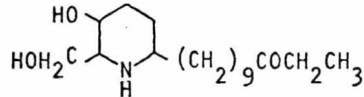
aislada de la "Picralima nítida". Es un excitante del SNC y respiratorio, - que contrae el músculo liso y tiene acciones hipotensivas; su efecto anestésico local es inferior a la Cocaína, con DL_{50} I.V. de 17.8 mg/kg. (1)

La "akuammidine" procedente de la misma planta es 3 veces más activa que la Cocaína. (155)

La "voacangine", alcaloide de "Voacanga africana" con DL_{50} I.V. de 25 mg/kg es un depresor del SNC, hipotensivo y anestésico por Infiltración 4 veces - más activo que la Procaína, pero sin posibilidades de utilización en clínica por su acción fuertemente irritante. (9)

Los isómeros de la "yohimbine", la "isoyohimbine" y la "alcoyohimbine" de la "Pausinystalia Johimbe" muestran actividad simpaticolítica y anestésica Local de Superficie (158) muy débil, pues la "yohimbine" es dos veces más potente que la Cocaína, 10 que la "aloyohimbine" y 6 que la "isoyohimbine". (153)

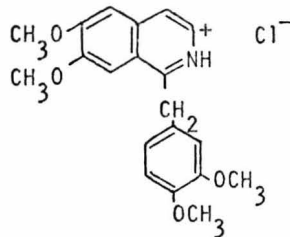
La "prospinine" de "Prosopis africana"



posee una ligera acción sedativa en el SNC, siendo además hipotensiva, vasodilatadora y parasimpaticolítica. Como anestésico Local de Superficie (158) es 3 veces más activo que Cocaína y dos más que Procaína en Anestesia de Infiltración, (26, 119) con fuerte poder irritante que impide su utilización. (20)

De una "Rubiacea-Cinchona americana" la "Remijia Purdieana" se obtiene la "Cinchonamina" perteneciente al grupo de los alcaloides quinínicos, cuya actividad es ligeramente superior a la Cocaína. (154)

Del estudio de las propiedades anestésicas Locales de Superficie (158) de derivados del clorhidrato de Papaverina

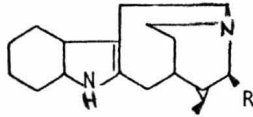


alcaloide que se obtiene del Opio o sintéticamente, se reportan los siguientes datos:

Producto	Actividad Anestésica	DL ₅₀ S.C. mg/kg
clorhidrato de papeverina	0.5	220
clorhidrato de dihidropapaverina	0.25	320
clorhidrato de dihidrobromopapaverina	0.6	280
clorhidrato de perparina o Etaverina (tetraetoxibencilisoquinoleina)	7.2	660
clorhidrato de dihidroperparina	9.1	120
clorhidrato de dihidrobromoperparina	9.8	1230
Clorhidrato de Cocaína	1.0	

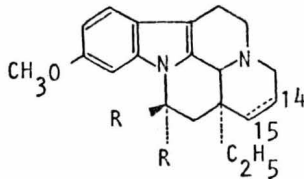
Observándose que los derivados etoxi son más activos que los metoxi y que la adición de bromo favorece la actividad mientras que la hidrogenación la disminuye en la Papaverina y la aumenta en la Perparina. La actividad espasmolítica musculotrónica, de todos ellos varía en el mismo sentido que el poder anestésico. (143)

La "trombocine"



obtenida de "*Diplorrhynchus mossambicensis*" pertenece al grupo de los simpaticolíticos no tranquilizantes, capaz de inducir contracciones en las fibras lisas y con el doble de poder anestésico de Superficie (158) que la Procaína, su DL_{50} i. v. es de 70 mg/kg. (152, 75)

La Vicina (I), A-14-Vicina (II) y A-14-16 Epivicina (III) aislada esta última de *C. Verticillatum*.



	R	R'	14-15
(I)	OH	CO ₂ H	saturado
(II)	OH	CO ₂ H	insaturado
(III)	CO ₂ H	OH	insaturado

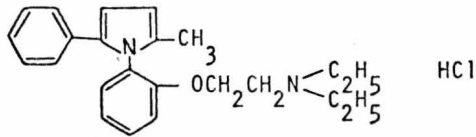
poseen propiedades anestésicas locales, sedativas y antitusivas. Con DL_{50} de 120 y 95 mg/kg para (II) y (III) respectivamente. (136)

CAPITULO VIII

COMPUESTOS QUE ADEMAS DE OTRA ACCION FARMACOLOGICA TIENEN LA DE ANESTESICOS LOCALES

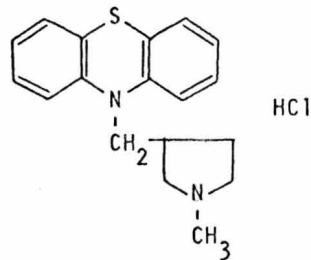
Entre estos compuestos podemos mencionar:

El clorhidrato de 1-[2-(β -dietilaminoetoxi)fenil]-5-fenil-2-metil pirrol.



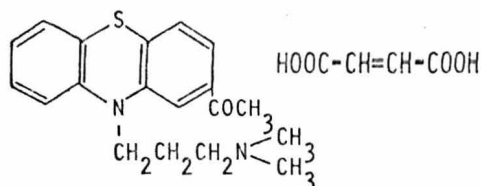
es un espasmolítico, bloqueador ganglionar e hipotensor. Como anestésico Local de Superficie (158) produce una anestesia cualitativamente diferente, menos profunda y más durable que la de los anestésicos comunes, siendo 3 veces más activo que el Clorhidrato de Cocaína (33) y 20 veces más durable que la procaína. Su DL_{50} I.P. es de 115 e I.V. de 28 mg/kg (32, 109)

El clorhidrato de 10-(1-metil-3-pirrolidinilmetil)fenotiazina



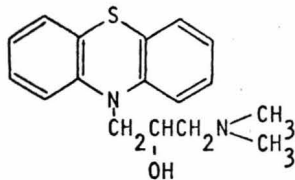
es principalmente un antihistamínico, con acción hipotensiva y efectos adrenérgicos; como Anestésico Local de Superficie (158) es inferior a Cocaína, además de ser irritante; en Anestesia de Infiltración (26) resulta sensiblemente igual a Cocaína. Su DL_{50} I.M. es de 300 mg/kg. (25)

El maleato de 2-acetil-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina



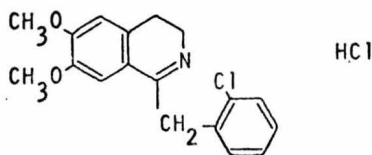
Su principal acción es a nivel del SNC como hipnótico, siendo además un anestésico de Superficie (158) tan potente como Cocaína a una concentración de 0.5 % y ligeramente menor al 1%. Su DL₅₀ I. V. es de 70 mg/kg. (117)

La 10-(dimetil-2-hidroxi propil) fenotiazina

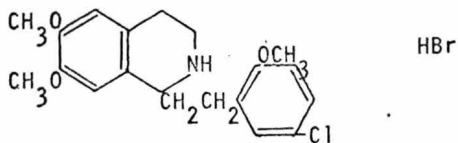


muestra acción espasmolítica, antihistamínica y anestésica local, similarmente a su dietilamino derivado. (47)

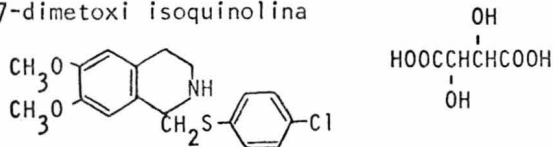
De una serie de 33 compuestos de estructura similar a la de la Papaverina se demuestra actividad Anestésica Local de Superficie (158) en el clorhidrato de 1-(o-clorobencil)3,4-dihidro 6,7-dimetoxi isoquinolina



que a la vez es más activo como antiespasmódico que la Papaverina; en el bromhidrato de 1-(5-cloro-2-metoxifenetil)-1,2,3,4-tetrahidro 6,7-dimetoxi isoquinolina

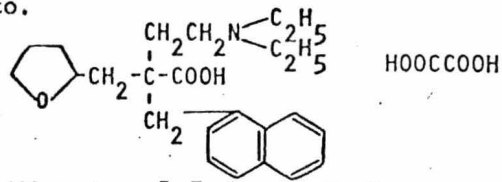


con actividad analgésica y en el tartrato de 1-[[[p-clorofenil)tio]metil] 1, 2,3,4-tetrahidro 6,7-dimetoxi isoquinolina



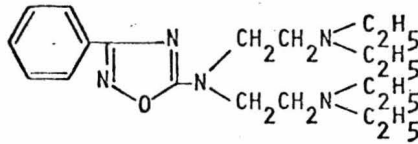
que a una concentración de 2.5 % muestra mayor actividad que la Butacaína a igual concentración, siendo menor la actividad de los otros dos compuestos. (188)

El oxalato ácido de NN-dietilaminoetil- β -(1-naftil)- β' -tetrahidrofuril isobutírico o Naftidofurilico.



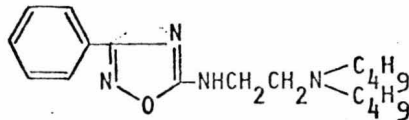
es principalmente un vasodilatador, cuya farmacología general indica que posee actividad espasmolítica y Anestésica Local de consideración, sin especificar su potencia. (55)

El 5-[bis[β (dietilamino)etil]amino]-3-fenil-1,2,4 oxadiazol



útil para el tratamiento de la angina de pecho y tan activo como la Cocaína en Anestesia Local, con DL₅₀ I.V., S.C. y Oral de 12, 400 y 350 mg/kg respectivamente. (3)

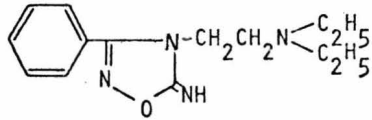
El 3-fenil-5-(dibutilamino-etilamino)-1,2,4-oxadiazol



es un potente vasodilatador periférico y coronario, con efectos antiespasmódicos sobre la fibra lisa intestinal y acción antiinflamatoria. Su actividad anestésica de superficie (158) es dos veces más intensa que la de Butacaína y la de Infiltración (26, 119) 10 veces más intensa y 2 veces más prolongada que la de Procaína. (177)

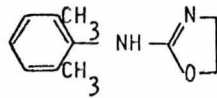
Su DL₅₀ oral e intravenosa es de 625 y 43 mg/kg respectivamente, en el hombre no se observan efectos tóxicos con dosis oral de 360 mg/día manteniendo sus efectos vasodilatadores que se utilizan en terapéutica y anestésicos locales de superficie (en ojo y lengua) e Infiltración subcutánea, aunque produce sensibilización a los dos días de aplicación, carece de acción paralizante en el intestino. (178)

El 3-fenil, 5-imino, 4-dietilaminoetil 1,2,4 oxadiazol



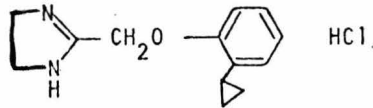
es un vasodilatador coronario que no se acumula en el corazón, siendo capaz de disminuir su excitabilidad; mejora además la coordinación motora y el equilibrio. Como anestésico de superficie (158) es 3 veces más potente que la Cocaína y en Conducción (26) 5 veces más que la Procaína sin embargo su empleo se limita por sus propiedades fuertemente irritantes. (176)

La 2-amino(2',6' dimetilfenil)oxazolina



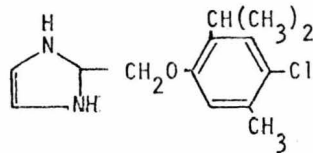
se comporta como un fuerte vasoconstrictor, con actividad Anestésica local 1.5 veces más potente que la Cocaína. (120, 72)

El clorhidrato de 2-[(o-ciclopropilfenoxi)metil]-2-imidazolina



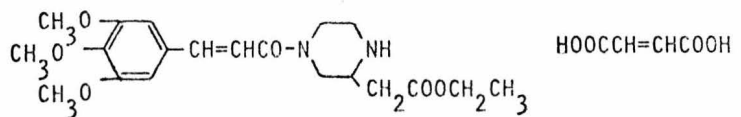
es un vasoconstrictor a la vez que un anestésico local tan activo como el clorhidrato de Cocaína. (125)

La 2-(2-isopropil-4-cloro-5-metilfenoximetil)2-imidazolina



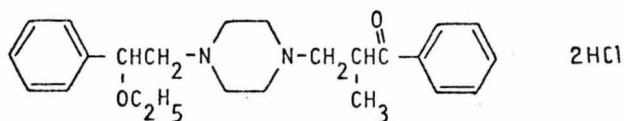
es un poderoso anestésico local, que además posee acción antihistamínica, antiacetilcolínica y vasoconstrictora, por lo que resulta favorable para el tratamiento de hemorroides. (31)

El maleato de 2-[4-(3,4,5-trimetoxicinnamoil)piperacini] acetato de etilo



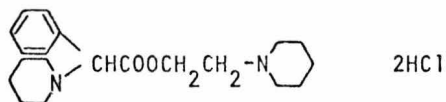
tiene moderados efectos β adrenérgicos, abate la presión venosa central y la resistencia vascular periférica, ejerce acciones colinérgicas y anestésicas locales, que por infiltración (26) son de 0.88 en relación al clorhidrato de Procaína. (138)

El diclorhidrato de 1-(2-etoxi-2-feniletíl)-4-(3-ceto-2-metil-3-fenilpropil) piperazina



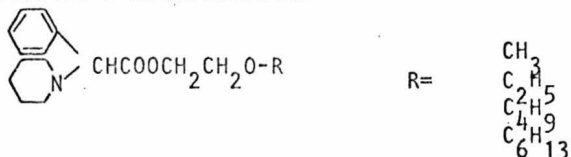
se comporta principalmente como un antitusivo, similar al fosfato de Codeína siendo más activo que éste sobre las fibras lisas y menor sobre el SNC (acción analgésica). Como anestésico a una concentración del 1% es más activo que la Lidocaína, aproximadamente 0.25% para anestesia de superficie (158) y 0.6% en anestesia de conducción (26); su DL_{50} oral e I.V. es de 729 y 38 mg/kg respectivamente. (183)

El diclorhidrato de α -fenil- α -piperidinoacetato de 2-piperidinoetilo



es un espasmolítico de acción musculotrópica, con predominante interés en patología digestiva, capaz de producir una anestesia Local de Superficie (158) ligeramente más prolongada que la de Procaína en las mismas condiciones. (169)

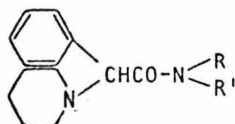
Al estudiar cuatro derivados de α -fenil- α -piperidino acetato de β alcoxi-etilo, como clorhidratos o bromohidratos



se determinó que todos poseen propiedades antitusivas, espasmolíticas y sedativas centrales; además de reducir el ritmo y la amplitud respiratoria y ser anestésicos locales, particularmente el bromohidrato del derivado de butoxilo que como Anestésico Local de Superficie (158) resulta de 4 a 5 veces más potente que la Procaína. Su toxicidad I.V. aumenta con el número de átomos

de carbono del radical, siendo de 255, 180, 155 y 120 mg/kg para los derivados metil, etil, butil y hexílico respectivamente. (127)

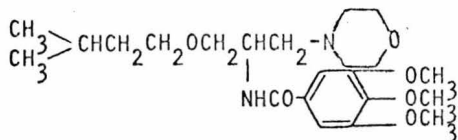
De una serie de N-monosustituidas y N,N-disustituidas α -fenil- α -piperidino acetamidas



R	R'	R	R'
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	
C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	H	
H ³ 7	C ₄ H ₉	H	
C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	H	
H		H	
H		H	

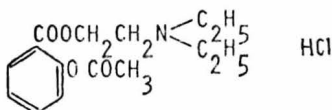
se observa que todos ellos son espasmolíticos, destacando el n-mono butílico y el n-dibutílico, algunos tienen efectos sinérgicos con el hexobarbital y - dada su constitución poseen propiedades anestésicas locales, aunque con alto poder irritante aún en Anestesia de Conducción (26, 151) a excepción del n-monociclohexílico y el n-monoetilfenilo que son de 3 a 4 veces más activos - que la Cocaína con DL₅₀ I.V. de 62 y 7 mg/kg respectivamente. (126)

La N-(2-isopentoxi-1-(morfolino metil)etil) 3,4,5 metoxi benzamida



es un fármaco de uso cardiaco, con actividad anestésica local. (111)

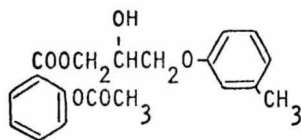
El clorhidrato de acetilsalicilato de N,N-dietilaminoetilo



en relación al ácido acetilsalisílico es más antipirético, igualmente analgésico

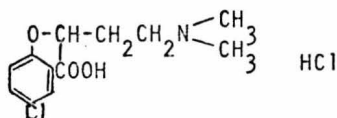
sico y menos antiinflamatorio. Como anestésico de Superficie es inferior a procaína siendo difícil de cuantificar por su acción irritante, aplicado subcutáneamente tiene una actividad similar a ella. (189)

El acetilsalicilato de Mefenesina



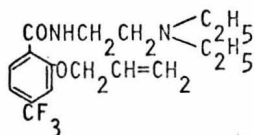
es un relajante muscular que también muestra actividad anestésica local. (172, 137)

El clorhidrato ácido de p-cloro (dimetilaminoetil)fenoxiacético



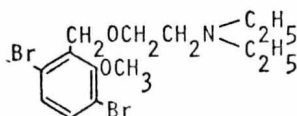
es estimulante del SNC más activo que la efedrina y con menos acciones secundarias. Tiene actividad anestésica local usado topica o subcutáneamente, con una DL_{50} de 330 mg/kg por vía I.V. (36)

La 4-trifluorometil-2(propenil-oxi)-N-(β -diethylaminoetil)benzamida



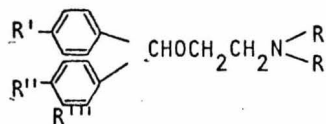
es un antitusivo con baja actividad analgésica y antihistamínica, con poder anestésico local similar al de la Lidocaína. Su DL_{50} oral e I.V. es de 1375 y 86 mg/kg respectivamente. (184)

El clorhidrato del éter p-dietilaminoetilico del alcohol 3,6-dibromo-2-metoxibencílico



es un antiespasmódico de la fibra lisa y Anestésico Local 5 veces más activo que la Cocaína con uso clínico actual en gastritis y náuseas. (97)

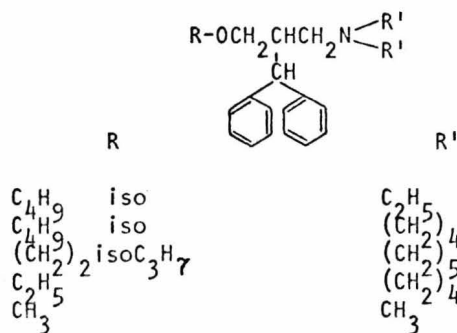
Varios éteres β -dialcoholilaminoetil bencihidrílicos



R	R'	R''	R'''	R	R'	R''	R'''
CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	H	H	H
CH ₂	Cl	Cl	H	CH ₂	H	OCH ₃	H
C ₂ H ₅	H	Cl	H	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	H
CH ₃	H	Cl	Cl				

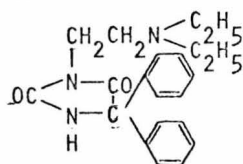
poseen propiedades antihistamínicas, antiespasmódicas, hipnóticas y anestésicas locales. (54)

Los siguientes 3-alcoxi-2-(difenilmetil)propilaminas N,N disustituídas



son compuestos cardiovascularmente activos, efectivos también en el SNC y en Anestesia Local. (24)

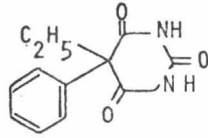
La 3-(dietilaminoetil)-5,5-difenilhidantoína



Este compuesto conserva los efectos de la difenilhidantoína sobre el SNC con propiedades antiepilépticas menos marcadas y mayor actividad antiespasmódica; presenta además propiedades anestésicas locales de Superficie (158) 3 a 4 veces mayores que la Cocaína, disminuyendo considerablemente este poder para las fibras nerviosas. Su DL₅₀ S.C. es de 1300 mg/kg. (144)

Algunos barbitúricos clásicos como el barbital, butobarbital, pentobarbital, secobarbital, hexobarbital y fenobarbital, son probados como Anestésicos Lo-

cales. A excepción del primero todos tienen actividad, pero principalmente el último

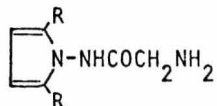


que resulta ser activo en superficie (158, 192), infiltración (26, 8) y conducción (116). (51)

CAPITULO IX

DIFERENTES ESTRUCTURAS CON ACTIVIDAD ANESTESICA LOCAL

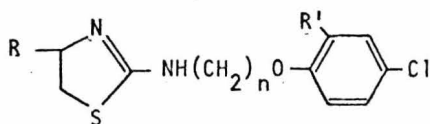
Dialcoholaminoacetamidopirroles



R = alcohol

que a la vez son analgésicos. (162)

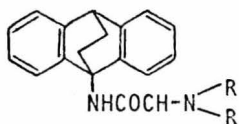
Aminotiazoles



N = 2,4
 R = H, Me o Fenil
 R' = H, Cl o Me

que a la vez muestran acciones analgésicas y antiespasmódicas. (166)

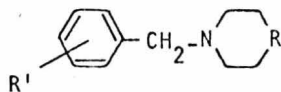
Clorhidratos de 9-aminoacetamido-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno



R = H
 alcohol
 piperidino

(17)

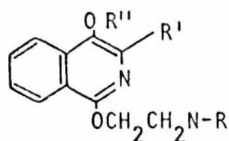
Bencilmorfolinas y Benciltiomorfolinas



R = O o S
 R' = halógeno o radical
 fenólico (libre o esterificado)

con acción hipnótica y analéptica respiratoria. (100)

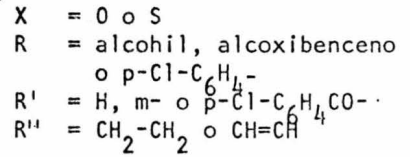
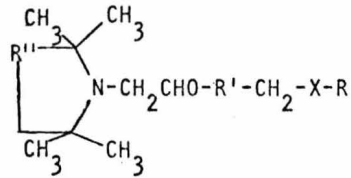
1-(2-dialcohol aminoetoxi)-4-alcoxi isoquinolina



R = Et, Me, o pirrolidinil
 R' = H o Bu
 R'' = Me, Et, Pr o Bu

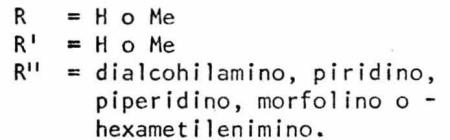
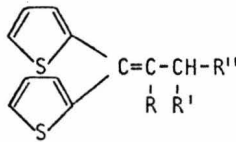
(101)

Derivados piperidilicos y tetrahidropiridilicos de 1-2-propanodiol y 1-mercapto-2-propanol



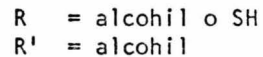
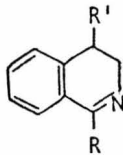
que además son antihistamínicos, analgésicos y tranquilizantes. (50)

Bis(β -tienil)amino alquenos



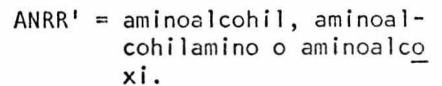
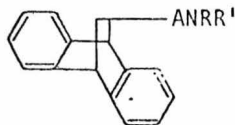
son además vasodilatadores periféricos y analgésicos. (163)

1-mercapto, 4-alcohol- y 1,4-dialcohol isoquinolinas



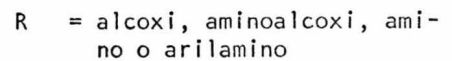
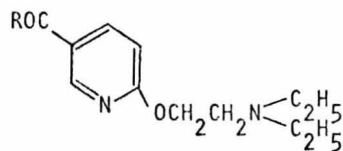
con radical dimetilamino. (132)

9,10-dihidro-9,10 etanoantraceno



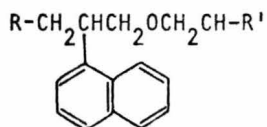
que además son hipotensores, anticolinérgicos o antihistamínicos. (18)

ácido 2-dialcoholaminoalcoxi-5piridinocarboxílico



presentan una potencia significativa, pero una toxicidad muy elevada. (22)

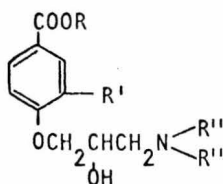
Eter 3-(1-naftil)-3'-[2-furil (o tetrahidrofuril)-metil] t-aminoalcohol iso-
butílico



R = 2-furil o 2-tetrahidrofuril.
R' = amina terciaria

algunos de los cuales además son antiespasmódicos, vasodilatadores y antitúxicos. (108)

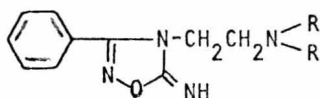
Esteres de alcoholbenzoato



R = Me, Et, Bu o iso Bu
R' = H o -OCH₃
R'' = Me, Et, Bu, Piridino o iso-Pr e H

(175)

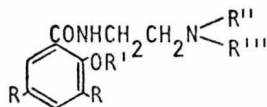
4-dialquilaminoetil-3-fenil-5-imino-1,2,4-oxadiazol



R = iso Pr, iso Bu, iso Am, He.

siendo a la vez analgésicos y vasodilatadores coronarios. (95)

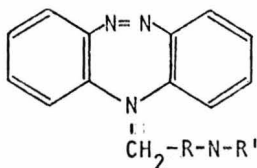
Benzamidas



R = Cl o Br
R' = Alil
R'' = Et
R''' = Et o Pr

(123)

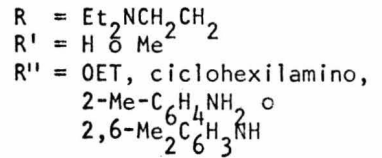
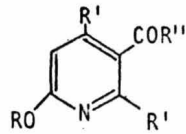
11-H-dibenzo-1,2,5-triacepinas



R = alcohol (C₁ o C₂)
R' = dimetil, piperidino o 4-metil piperazini

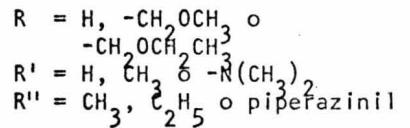
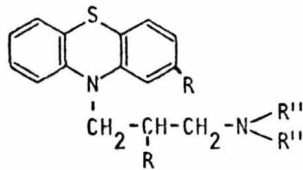
a la vez son timoanalépticos, anti-Parkinson y anoréxicos. (19)

Acido nicotínico



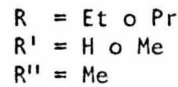
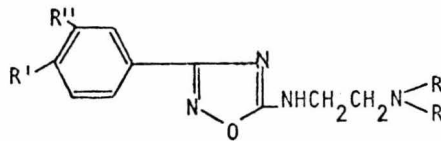
(94)

Alcohalcohol, fenotiazinas



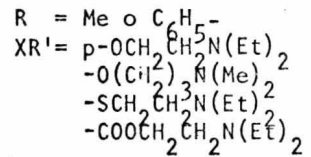
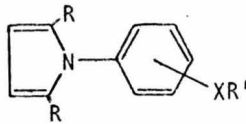
a la vez son espasmolíticos. (174)

Aminoalcoholamino 1,2,4-oxadiazol



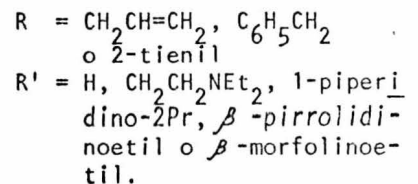
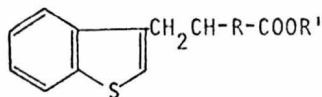
que también son vasodilatadores coronarios. (99)

1- 2-[(aminoetoxi)fenil]pirrol



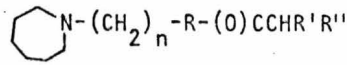
(161)

Acido β - [3benzo (b) tienil] propiónico



con propiedades espasmolíticas y vasodilatadoras. (165)

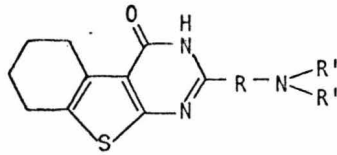
Esteres o amidas de alcohol hexametenimino



n = 2 o 3
 R = O o NH
 R' = C₆H₁₂, C₆H₅, pClC₆H₅,
 pBrC₆H₅ o CH₂C₆H₅
 R'' = alcohol C₁-C₅,
 2-3tienil, 2-furfuril,
 2-benzotienil

como clorhidratos, citratos u oxalatos. (164)

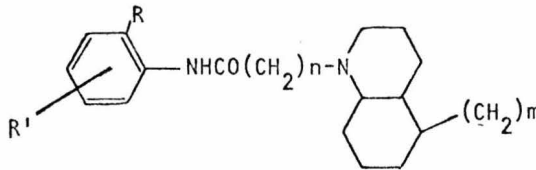
2-substituidas-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenczo (b) tiofeno(2,3)-pirimidinas.



R = CH₃
 R' = dietil, piperidino, morfolino, metilpiperazina
 o H y C₆H₅

además son antitusivos y antiinflamatorios. (34)

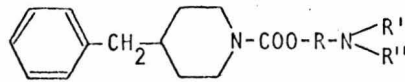
N-(azabicycloalcoholalcanoil)anilina



R = Cl o Me
 R' = 3,4 o 6-Cl
 3,4, o 5-Me
 n = 1 o 2
 m = 1, 2 o 3

que además muestran acción antiarrítmica. (96)

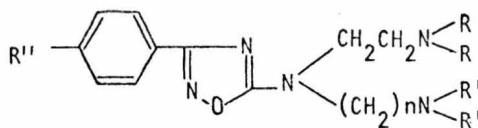
Esteres del ácido 4-bencil-1-piperidinocarboxílico



R = 2-6alcohol, iso Pr o -
 iso Bu
 R' = 4-alcohol, piperidino o
 fenil
 R'' = 2-4alcohol, Me o Et fe-
 nil

con acción espasmolítica y efecto en arritmia del corazón y presión sanguínea. (30)

[bis(aminoalcohol)amino]oxadiazol



R = Et o Bu
 R' = H, Me, Bu o piridino
 R'' = H, F, Me o Bu
 n = 2, 3

son vasodilatadores coronarios y periféricos así como relajantes del músculo liso. (2)

CONCLUSIONES

En base a la estructura clásica de los Anestésicos Locales (un ácido aromático que esterifica a un aminoalcohol cuya cadena tiene longitud variable y el grupo amino es disustituído) se encuentra que:

La carbamoilación de los derivados p-amino, incrementa la actividad anestésica cuando es acompañada de un radical alifático de masa molecular elevada, - manteniendo la amina terciaria si la función éster está presente o una amina cíclica si se trata de un éter, mostrando en este último caso un poder anestésico elevado y una toxicidad inferior en relación a la de los ésteres, la cual disminuye introduciendo un oxidrilo en posición orto. Cuando la función éster está presente, normalmente hay actividad, la cual puede perderse si se cambia a la posición para o si la amina terciaria se hace heterocíclica; transformándolo en tioéster adquiere acción irritante.

Si un radical heterocíclico aminado sustituye a la amina terciaria y un éter con radical alifático de masa molecular elevada se encuentra en posición para con otro éter, la actividad aumenta y la toxicidad disminuye, y con un grupo ceto se incrementan marcadamente ambas propiedades.

Aminoalcoholes y aminocetonas con dobles ligaduras en la cadena lineal de su estructura, también muestran actividad.

La amidificación en la función éster carece de efecto significativo; en el grupo p-amino aumenta la actividad y disminuye la toxicidad sobre todo si se trata de un éter, aunque en menor grado que la carbamoilación; favorece además la actividad de compuestos que carecen de ella si se alarga la cadena entre el anillo aromático y la amida, a la vez que disminuye su toxicidad. Si la amida es disustituída en forma conveniente, aumenta la actividad pero también la toxicidad.

La introducción de un halógeno en el anillo aromático no tiene un efecto muy marcado, pero si éste se introduce en el átomo de nitrógeno aminado que simultáneamente es convertido de amina terciaria en sal cuaternaria de amonio; la actividad se pierde por completo a causa no de la introducción del halógeno sino de la cuaternización del nitrógeno que altera marcadamente la polaridad del nitrógeno.

Sin embargo la presencia de un grupo aromático no es condición indispensable para que haya poder anestésico siempre que éste sea reemplazado por una cadena alifática de masa molecular conveniente. El grupo amino terciario a su vez, puede estar formando parte de un anillo originando compuestos que suelen tener marcada actividad.

También compuestos que tienen acciones farmacológicas por las cuales se usan con fines muy diversos pueden tener, simultáneamente, actividad anestésica considerable no obstante que sus estructuras son variadas y en el caso de alcaloides muy complejas, lo que muestra que la estructura química originalmente ligada a la actividad anestésica no necesariamente tiene que estar presente para que la actividad exista, sin embargo no pueden ser utilizados con este fin por la interferencia con su actividad farmacológica principal.

Todo esto confirma que aunque los Anestésicos Locales son compuestos ampliamente estudiados, para los farmacéuticos franceses siguen siendo de interés ya que aún trabajan en este campo de la investigación farmacéutica.

B I B L I O G R A F I A

1. Appert-Collin-Levy, M., Levy, J. y Arousseau, M. Etude pharmacodynamique de la pseudo-akuamniagine. *Thérapie*, 23 (5) 1087-98 (1968).
2. Aron-Samuel, J. M. D. Fr. Solitud 2,148,430 (Cl. A 61k, C 07d) 27 abr. 1973 Ing. Apl. 37,116/71, 6 ago. 1971; 14 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 79 78810q (1973).
3. Aron, S. y Jean, M. D. Fr. M. 5,023 (Cl A 61k C 07d) 29 may. 1967, Apl. 20 ene. 1966; 3 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 71 91487u (1966).
4. Bacq, Z.M., Cheymol, J., Dallemagne, M. J., Hazard, R., La Barre, J., Reuse, J. J. y Welsch, M. *Pharmacodynamie Biochimique*, 2a. Ed. p. 838-70 Masson et Cie, éditeurs à Paris (1961)
5. Barbour, H. G., *Local Anesthetics*, *Science*, 51 (1325) 497-504 (1920).
6. Baronnet, R. y Gaudin, O. Etude d'ethers oxydes aminés d'alcools terpéniques. *Ann. Pharm. Franç.*, 24 (3) 185-90 (1966).
7. Bastide, P. Fr. M. 7726 (Cl. A 61k, C 07cd), 2 mar. 1970, Apl. 157,631 28 feb. 1969; 5 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 78 62198q (1973).
8. Bianchi, C. *Recordat. lab. pharmacol. Milan*, p 19 (1955). Citado en (51).
9. Blanpi, O., Quevauviller, A. y Pontus, C. Sur la voacangine, alcaloïde du Voacanga africana. *Sraff-Apocynacées*. *Thérapie*, 16 (6) 941-5 (1961).
10. Boissier, J. R. y Dumont, C. Les anesthésiques locaux aliphatiques et alicycliques. *Ann. pharm. franç.*, 15 (4) 248-60 (1957).
11. Boissier, J., Dumont, C. y Malen, Ch. Action anesthésique locale de quelques esters thiono-benzoïques d'aminoalcools. *Thérapie*, 11 (1) 117-23 (1956).
12. Boissier, J. R., Dumont, C. y Malen, Ch. Recherches dans le domaine des anesthésiques locaux aliphatiques. *Thérapie*, 11 (4) 745-55 (1956).

13. Boissier, J. R., Dumont, C. y Malen, Ch. Recherches dans le domaine des anesthésiques locaux aliphatiques. *Thérapie*, 12 (4) 551-7 (1957).
14. Boissier, J. R., Dumont, C., Malen, Ch. y Maugé, R. Recherches dans le domaine des anesthésiques locaux aliphatiques. *Thérapie*, 12 (2) 223-30 (1957).
15. Boissier, J. R., Malen, Ch. y Dumont, C. Action anesthésique locale de quelques N-tercio-alcoyl (α, β) dialcoylamino-acylamides. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 242 1086-8 (1956).
16. Boissier, J. R., Malen, Ch., Dumont, C. y Maugé, R. Action anesthésique locale de quelques N-tercio-alcoyldialcoylamino acylamides. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 243 529-31 (1956).
17. Boissier, J. y Ratouis, R. (Société Industrielle pour la Fabrication des Antibiotiques (S.I.F.A.) Fr. solitud 1,437,145 (Cl. C 07cd, A 61k), 23 ago. 1968, Apl. 13 jul. 1967; 4 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 71 70398a (1969).
18. Boissier, J., Ratouis, R., Dumont, C., Taliani, L. y Forest, J. Synthesis and pharmacological properties of new 9,10-dihidro-9,10-ethanoantraceno derivatives. *Med. Chem.*, 10 (1) 86-91 (1967). Citado en *Chemical Abstracts*, 66 37693s (1967).
19. Boissier, J. y Ratouis, R. (Societe Industrielle pour la Fabrication des Antibiotiques (S.I.F.A.) Fr. M. 5,850 (Cl. A 61k, C 07d), 10 abr. 1968, Apl. 16 mar. 1967; 5 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 71 13151r (1969).
20. Bourinet, P. y Quevauville, A. La prosopinine, alcaloide du *Prosopis africana* (Légumineuses) Ses effets dans le domaine du système nerveux central et autonome. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 162 (5-6) 1138-40 (1968).
21. Bourillet, F. Antagonisme ou potentialisation de la curarisation par quelques molécules soufrées. Thèse Doct. Pharm. Paris 1959. Citado en (133)
22. Briaucourt, D. y Gilbert, J. Synthesis of pharmacological investigation of 2-dialkylaminoalkoxy-5-pyridine carboxylic acids. *Chim. Ther.*, 8 (2) 226-32 (1973). Citado en *Chemical Abstracts*, 79 78549m (1973).

23. Brustierm, V., Podesta, M. y Amselem, A. Etude pharmacodynamique de - - l'apocaïne. *Prod. Probl. Pharm.*, 27 (4) 281-93 (1972).
24. Busch, N., Moleyre, J., Mauvernay, R. Y. y Simond, J. (Centre Europeen - de Recherches Mauvernay) Ale. solicitud 2,035,535 (Cl. C 07cd, A 61k), - 28 ene. 1971, Fr. Apl. 18 jul. 1969; 23 p. Citado en Chemical Abs- - tracts, 74 76159g(1971).
25. Buchel, L. y Levy, J. Sur quelques propriétés pharmacologiques d'un déri - vé de la phénothiazine, le chlorhydrate de 10(1-méthyl-3-pyrrolidylméthyl) phénothiazine. *Thérapie*, 15 (6) 1064-84 (1960).
26. Bülbring, E. y Wajda, I. Biological Comparison of Local Anaesthetics. - J. Pharmacol. Expt. Ther., 85 78-84 (1945).
27. Buzas, A. y Melon, J. M. (Laboratoires Sauba S. A.) Fr. solicitud - - 1,580,850 (Cl. C 07c), 12 sep. 1969, Apl. 26 ene. 1968; 3 p. Citado en Chemical Abstracts, 73 25142t (1970).
28. Buzas, A. y Melon, J. M. (Laboratoires Sauba S. A.) Fr. M. 73777 (Cl. A 61k, C 07c), 27 oct. 1969, Apl. 140,295 16 feb. 1968; 4 p. Citado en - Chemical Abstracts, 78 88614x (1973).
29. Canellas, J. y Roquebert, J. Pharmacodynamics of procaine salicylate. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 104 (3) 157-62 (1965). Citado en Chemical - Abstracts, 65 2859h (1966).
30. Carron, Cl. L. C., Carron, M. C. E. y Bicher, B. P. (Société Anon. des Laboratoires Robert et Carrière) Ale. solicitud 1,812,417 (Cl. C 07d), 6 nov. 1969, Fr. Apl. 5 dic. 1967 - 8 oct. 1968; 38 p. Citado en Chemi - cal Abstracts, 72 31634a (1970).
31. Carron, M. C. E. y Jullien, A. F. (a Société anon. des laboratoires Ro - bert & Carrière) E.U. solicitud 2,915,431 Dic. 1o. 1959. Citado en Che - mical Abstracts, 54 9959d (1960).
32. Cavier, R. y Notteghem, M. J. Etude expérimentale de la toxicité du - - (β -diéthylaminoéthoxy-2-phényl) 1-phényl-2méthyl-5 pyrrole. *Thérapie*, 17 (2) 287-92 (1962).
33. Cavier, R. y Notteghem, M. J. Sur quelques propriétés pharmacologiques - du chlorhydrate de (β -diéthylaminoéthoxy-2-phényl)-1-phényl-2-méthyl-5-

- pyrrole. *Thérapie*, 17 (2) 293-301 (1962).
34. Centre d'Etudes pour l'Industrie Pharmaceutique. Fr. sollicitud 2,035,768 (Cl. A 61k, C 07d), 22 ene. 1971, Apl. 7 mar. 1969; 12 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 75 129830y (1971).
 35. Centre d'Etudes pour l'Industrie Pharmaceutique. Fr. sollicitud 2,043,469 (Cl. A 61k C 07d), 26 mar. 1973; Apl. 13 may. 1969; 12 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 76 49953w (1972).
 36. Centre National de la Recherche Scientifique (por Rumpf, P. y Thuillier, G.) Fr. M 398 ene. 8, 1962, Apl. ago. 29, 1960; 4 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 57 16768e (1962).
 37. Centre National de la Recherche Scientifique (por Rumpf, P. y Thuillier, G.) Fr. 400M, 30 mar. 1962, Apl. 29 ago. 1960; 3 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 57 14948c (1962).
 38. Chabrier, P., Najer, H. y Giudicelli, R. Nouveaux carbamates, doués d'activité anesthésique locale. 5a. mémoire. Dérivés de l'acide amino-4 oxy-2 benzoïque. *Bull. Soc. Chim. France*, 1669-72 (1956).
 39. Chabrier, P., Najer, H. y Giudicelli, R. Nouveaux carbamates doués d'activité anesthésique locale. 2a. Mémoire du p-aminophénol et de l'o-aminophénol. *Bull. Soc. Chim. France* (10) 1353-62 (1955).
 40. Chabrier, P., Najer, J. y Giudicelli, R. Contribution à l'étude des carbamates organiques cycliques et de leurs dérivés. 2a. mémoire. Carbamates de méthyl-1 chloro-2 éthyle, carbamates de méthyl-1 chloro-2 propyle et les amino-alcools résultant de leur décarboxylation. *Bull. Soc. Chim. France*, (11-12) 1477-80 (1954).
 41. Chabrier, P., Najer, H. y Giudicelli, R. Nouveaux amides, diamides et urées doués d'activité anesthésique locale. *Bull. Soc. Chim. France*, 1603-9 (1955).
 42. Chabrier, P., Najer, H., Giudicelli, R. y Joannic, M. Nouveaux amides doués d'activité anesthésique locale. 2a. mémoire: dérivés de l'acide amino-4-benzoïque et l'acide amino-4 hydroxy-2 benzoïque. *Bull. Soc. Chim. France*, 593-5 (1957).

43. Chabrier, P., Najer, H., Giudicelli, R. y Joannic-Voisinet, E. Nouveaux éther-oxydes et cétones doués d'activité anesthésique locale. 2a. mémoire: dérivés de la résacétophénone. Bull. Soc. Chim. France, 1488-91. - (1958).
44. Chabrier, P., Najer, H., Giudicelli, R. y Joannic, M. Sur quelques dérivés de la 1,2,4,6-tétrahydropyridine et leur activité anesthésique locale. Bull. Soc. Chim. France, 1365-9 (1957).
45. Chabrier, P., Najer, H., Giudicelli, R. y Voisinnet, E. Nouveaux carbamates doués d'activité anesthésique locale. 4^e mémoire. Dérivés du p-amino benzoate de β -morpholinoéthyle et du β -morpholino-éthyle p-aminobenzamides. Bull. Soc. Chim. France, 1134-7 (1956).
46. Charonnat, R. y Lechat, P. Ann. Pharm. Franc. 12 22-23 (1954). Citado en (10) (103).
47. Charpentier, P. (a Société des usines chimiques Rhône-Poulenc) E.U. solitud 2,595,215 may. 6, 1952. Citado en Chemical Abstracts, 47 1194a - (1953).
48. Cheymol, J. Thérapie, 12 321 (1957). Citado en (133).
49. Combet-Farnaux, C. Aromatic amino alcohols and ketones of therapeutic interest. Chim. Therap., (1) 35-7 (1965). Citado en Chemical Abstracts, 64 17519g (1966).
50. Dall'Asta, L. y Pedrazzoli, A. (Société d'Etudes, Recherches et d'Applications Scientifiques et Médicales E.R.A.S.M.E.) Fr. solitud -- 1,548,392 (Cl. C 07d A 61k), 6 dic. 1968 Ing. Apl. 23 ago. 1966-21 nov. 1966; 12 p. Citado en Chemical Abstracts, 71 91323n (1969).
51. Delphaut, J. Propriétés anesthésiques locales de certains barbituriques. Arch. Intern. Pharmacodynamie, 133 (1-2) 157-62 (1961).
52. Einhorn, A., Deutsche med. Wchnschr., 31 1668 (1905). Citado en (134).
53. Egner, B. y Ekenstan, Af. B. Nord. Med., 57 638 (1957). Citado en - - (104).
54. Fond d'équipement de l'hygiène publique. Fr. solitud 1,094,069 may. 11,

1955. Citado en Chemical Abstracts, 53 1261f (1959).
55. Fontaine, L., Grand, M., Chabert, J., Szaruasi, E. y Bayssat, M. Pharmacology of naftidrofuryl, a new vasodilatador. *Chim. Ther.*, 3 (6) 463-9 (1968). Citado en Chemical Abstracts, 70 95227m (1969).
56. Foussard-Blanpin, O. y Narcisse, G. Etude pharmacodynamique de quelques dérivés de la xylidine proches de la lignocaine. *Anesth., Analg., Reanim.*, 28 (6) 1053-63 (1971).
57. Foussard-Blanpin, O. y Richer-Deville, M. Activité comparée de quelques dérivés de la xylidine proches de la lidocaine sur l'excitabilité de - - nerf isolé a gaine conjuntive intacte au Fendue. *Anesth., Analg., Reanim.*, 25 (1) 35-43 (1968).
58. Gautier, J. A. y Combet-Farnoux, C. Aminoalcools et aminocétones aromatiques á chaîne butylique saturée et insaturée. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 256 956-9 (1963).
59. Gautier, J. A. y Combet-Farnoux, C. Anesthésiques locaux de la série - des aminoalcools et aminocétones aromatiques a chaîne butylique. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 257 (6) 1406-9 (1963).
60. Gautier, J. A., Combet-Farnoux, C., Nakajima, H. y Thuillier, J. Activité anesthésique locale du chlorhydrate de pipéridino-⁴ diphényl-1 1-buten-1 one-3. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 158 (3) 501-3 (1964).
61. Gautier, J. A., Combet-Farnoux, C., Nakajima, H. y Thuillier, J. Local - anesthetic effect of certain aromatic amino alcohols and amino ketones - containg a butyl chain. Relations between structure and activity. *Med. Pharmacol. Exptl.*, 13 (5) 325-30 (1965). Citado en Chemical Abstracts, 63 16956b (1965).
62. Gautier, J. A. et Thuillier, J. E. *Fr. M.* 3079 (Cl A 61k C 07d), 26 feb. 1965 Apl. 10 oct. 1962; 2 p. Citado en Chemical Abstracts, 62 14636e - (1965).
63. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 241 529-30 (1955).
64. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et acti-

- tivité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 243 1931-3 (1956).
65. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 241 1523-5 (1955).
66. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.* 240 2358-60 (1955).
67. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 240 1586-8 (1955).
68. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 243 108-11 (1956).
69. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 239 1440-3 (1954).
70. Giudicelli, R., Chabrier, P. y Najer, H. Constitution chimique et activité anesthésique locale. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 241 1884-6 (1955).
71. Giudicelli, R., Najer, H., Chabrier, P. y Joannic, M. Quelques bis-carbamates et bis-amides et leur activité anesthésique locale. *Ann. pharm. - franç.*, 14 376-83 (1956).
72. Giudicelli, R., Beauvallet, M., Chabrier, P. y Najer, H. Sur l'action vasculaire de quelques amino-2 oxazolines n-substituées, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 247 2494-7 (1958).
73. Goldberg, L. *Svensk tandläkartidskr*, 40 819 (1947) Citado en (88).
74. Goodman, L. S. y Gilman, A. *The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 4^a Ed. p. 371-401 The Mac Millan Company. N. York (1970).
75. Goutarel, R., Monseur, X. y LeMen, J. Sur les alcaloïdes du *Diplorrhynchus mossambicensis* Benth. Apocynacées. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 253 -- 485-87 (1961).
76. Green, A. F., Young, P. D. y Godfrey, E. *Brit. J. Anaesth.*, 29 210 - - (1957). Citado en (104).
77. Guillot-Urbain, G. Thèse Doct. Sci., Paris 1947; *Anée biologique*, 24 - 310-311 (1948). Citado en (10).

78. Hazard, R., Beauvallet, R., Giudicelli, R., Chabrier, P. y Thuillier, G. Sur les idométhyletes des isostères amides d'anesthésiques locaux apparentés a la procaïne. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 147 1744-7 (1953).
79. Hazard, R., Chabrier, P., Bourdais, J., Guillerm, A., Gouillet, G., Mouvillé, P. y Rodallec, A. Etude chimique et pharmacodynamique de quelques nouveaux sels d'amino-amides des acides benzoïques et p-nitrobenzoïque. *Thérapie*, 20 (1) 173-81 (1965).
80. Hazard, R., Chabrier, P., Bourdais, J., Mouillé, P., Campo, R. y Rodallec, A. Etude pharmacodynamique de quelques dérivés du procaïnamide. Rapport entre action et constitutions. *Thérapie*, 17 (6) 1155-68 (1962).
81. Hazard, R., Chabrier, P., Bourdais, J., Mouille, P., Rodallec, A. y Gouillet, F. De quelques actions pharmacologiques exercées par des dérivés de l'orthoprocaïnamide. *Thérapie*, 20 (4) 1043-9 (1965).
82. Hazard, R., Chabrier, P., Giudicelli, R., Beauvallet, M. y Thuillier, G. Etude pharmacologique comparé des homologues supérieurs de trois isostères amidés d'anesthésiques locaux dérivés de la procaïne. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 147 1207-9 (1953).
83. Hazard, R., Cheymol, J., Chabrier, P., Bourillet, F. y Fiévet, Y. Action du trifluorure de bore et de l'acide fluoborique sur quelques tétramines tertiaires et leurs sels d'ammonium quaternaires. Fluoborates d'amines (procaïne, éphédrine) Etude pharmacologique. *Thérapie*, 10 (3) 473-80 (1955).
84. Hazard, R., Cheymol, J., Chabrier, P. y Giudicelli, R. Structure Chimique et activité pharmacologique de sels d'amines tertiaires. *Arch. intern. pharmacodynamie*, 112 36-49 (1957).
85. Hazard, R. y Corteggiani, E. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 216 779 (1943). Citado en (90).
86. Hazard, R., Corteggiani, E. y Cornec, A. Action comparée des iodométhylates de procaïne et de son homologue inférieur l'ester para-aminobenzoïque du diméthyl amino éthanol. Rôle des alcools aminés correspondants. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 145 1040-3 (1951).
87. Hazard, R., Corteggiani, E. y Cornec, A. Sur quelques actions de l'es-

- er para-aminobenzoïque du di-isopropylaminoéthanol (isocaïne) et de son iodométhylate. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 145 872-4 (1951).
88. Hazard, R., Corteggiani, E. y Cornec, A. De quelques actions du chlorhydrate de l' α -diéthylamino-2-6-diméthylacétanilide (xilocaïne ou lidocaïne) et de son iodométhylate. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 145 1038-9 (1951).
89. Hazard, R., Corteggiani, E., Cornec, A. y Renard, S. H. Influence de la fonction $-NH_2$ sur quelques actions physiologiques de la procaïne, de son homologue inférieur et des iodométhylates correspondants. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 146 684-7 (1952).
90. Hazard, R., Corteggiani, E. y Rénier-Cornec, A. Influence de l'iodométhylation sur quelques actions physiologiques d'anesthésiques locaux de formule dérivée de la procaïne. *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, 96 (3-4) 315-21 (1954).
91. Hazard, R., Giudicelli, R., Beauvallet, M., Chabrier, P. y Najer, H. Sur quelques propriétés pharmacologiques d'un analogue de la procaïne. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 152 403-6 (1958).
92. Hazard, R., Giudicelli, R., Beauvallet, M., Chabrier, P. y Thuillier, G. Sur les iodométhylates des homologues supérieurs des isostères amidés d'anesthésiques locaux apparentés à la procaïne. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 147 1927-30 (1953).
93. Hazard, R., Giudicelli, R., Thuillier, G. y Beauvallet, M. Etude pharmacologique comparée des isostères amidés de trois anesthésiques locaux. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 147 755-7 (1953).
94. Jacques, G. (Agence Nationale de Valorisation de la Recherche) Fr. sollicitud 2,088,145 (Cl. A 61k, C 07d), 11 feb. 1972, Apl. 70 18, 769 22 may. 1970; 14 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 77 114255g (1972).
95. Jan, M. D. Aron-Samuel Fr. M. 3334 (Cl. A 61k, C 07d) 25 jun. 1965 Apl. 24 abr. 1964; 14 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 63 11575h (1965).
96. Janssen Pharmaceutica N. V. Fr. sollicitud 2,152,443 (Cl. A 61k C 07d) - 1o. jun. 1973 Apl. 7133,253 sep. 15, 1971; 15 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 79 92030s (1973).

97. Joulty, A. Fr. M11, 20 feb. 1961, Apl. Jun. 29, 1960; 2 p. Citado en -
Chemical Abstracts, 58 1405a (1963).
98. Justin-Besancon, L., Laville, C. y Thominet, T. Le métoclopramide et -
ses homologues. Introduction à leur étude biologique. Compt. Rend. -
Acad. Sci., 258 (17) 4384-6 (1964).
99. Laboratoires Dausse S. A. Fr., Fr. sollicitud 1,575,544 (Cl C 07d, A - -
61k) 25 Jul. 1969 Apl. 9 nov. 1967; 10 p. Citado en Chemical Abstracts,
72 121540w (1970).
100. Laboratoires Midy y Centre National de la Recherche Scientifique (por -
Rumpf, P., Viout, P., Douville, R., Marcy, R. y Duval, D.) Fr. M4162 -
(Cl. A 61k, C 07d), 20 jun. 1966, Apl. 2 dic. 1964; 5 p. Citado en Che-
mical Abstracts, 68 69008e (1968).
101. Laboratoire Roger Bellon (por Marcel Pesson) Fr. M 3591 (Cl. A 61k C. -
07d), Nov. 8, 1965; Ing. apl. 23 ago. 1963; 26 p. Citado en Chemical -
Abstracts 64 6626h (1966).
102. Lechat, P. Bases et conditions expérimentales de l'essai des anesthési-
ques locaux sur la cornée. Thèse Doct. Méd, Paris 1955. Citado en - -
(133) (149).
103. Lechat, P. Les seles d'ammoniums quaternaires. Thérapie, 9 (6) 797-840
(1954).
104. Lechat, P. y Deleau, D. Etude pharmacologique d'un nouvel anesthésique
local La "Mépivacaïne" (Carbocaïne). Anesth., Analg., Reanim., 18 (1)
78-104 (1961).
105. Lechat, P., Giroud, J. P., Deleau, D., Streichenberger, G. y Lemeignan,
M., Med. Exp., 11 259 (1964). Citado en (133).
106. L. A., Nicodeme, P. y Aourousseau, M. Local anesthetics derived from -
bromoxylidines, Bull. Soc. Pharm. Lille, (1) 81-5 (1955). Citado en -
Chemical Abstracts 50 3261e (1956).
107. Lévy, J. y Tchoubor, B. Application de la notion d'isostérie dans la sé-
rie des spasmolytiques. Compt. Rend. Soc. Biol., 144 339-41 (1950).

108. LIPHA (Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique). Hol. Apl. 6,507,424 (Cl. C 07d), Dic. 13, 1965; Fr. Apl. Jun. 10, 1964; 18 p. Citado en Chemical Abstracts, 64 14168g (1966).
109. Magnin, P., Rips, R. y Mollard, J. F. De la structure et des principales activités d'un dérivé trisubstitué du pyrrole. Anesth., Analg., Reanim., 20 371-81 (1963).
110. Malen, Ch. y Boissier, J. R. Extension de la réaction de Ritter aux - - dialkyl amino-nitriles aliphatiques. Mémoire I Bull. Soc. Chim. France, 923-6 (1956).
111. Mauvernay, R. Y., Busch, N., Simond, J. y Moleyre, J. (Centre Europeen de Recherches Mauvernay) Ale. solicitud 1,936,476 (Cl. C 07d, A 61k), 5 feb. 1970, Fr. Apl. 17 jul. 1968; 20 p. Citado en Chemical Abstracts, 72 132758z (1970).
112. Mazière, B., Buu-Hoï, N. P. y Dat-Xoung, N. Esters et amides d'intérêt pharmacodynamique, dérivés des acides fluoroanisiques. Bull. Soc. Chim. France, (5) 997-9 (1963).
113. Mazière, B., Mazière, M., Bavay, J. y Nguyen-Dat-Xoong. Thiophene chemotherapy. Substituted thienylacrylic acid derivatives. Chim. Ther., 4 (4) 256-70 (1969) Citado en Chemical Abstracts, 72 20267g (1970).
114. Mazière, B. y Mazière, M. Modifications de l'activité pharmacodynamique provoquées par l'introduction d'un atome de fluor sur le noyau aromatique des dérivés de l'éthyléndiamine tétrasubstituée. Sem. Ther., Sem. Hop., 44 (1) 7-11 (1968).
115. Mazière, B., Mazière, M. y Dat-Young, N. Nouveaux amino-esters d'acides fluoro-alcoyloxy-benzoïques et leur activité anesthésique locale. Bull. Soc. Chim. France., (12) 3494-500 (1965).
116. Mercier, F. y Régnier, J. Compt. Rend. Acad. Sci., 189 284 (1929). Citado en (51).
117. Mercier, J., Schmitt, J., Arousseau, M., Etzensperger, P. y Bonifay, D. Etude pharmacologique d'un nouveau neuroplégique. Le maléate acide de l'acétyl 3-diméthylamino 3'propyl-10 phénothiazine: 1.522CB 1-Toxicité.

- Action sur le système nerveux central et périphérique. Arch. Intern. - pharmacodynamie, 113 53-75 (1957).
118. Morin, H., Contribution à l'étude pharmacodynamique de certaines alkyl-etarylamines I. Octylamines. *Thérapie*, 7 (1) 57-62 (1952).
119. Moukhtar, A. De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensibles cutanées. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 66 187 (1909). - Citado en (56).
120. Najer, H., Chabrier, P. y Giudicelli, T. Sur quelques amino-2 oxazolidi-nes N-substituées douées d'activité vasculaire. *Bull. Soc. Chim. France*, 352-9 (1959).
121. Najer, H., Chabrier, P. y Giudicelli, T. Nouveaux éther-oxydes et es-ters doués d'activité anesthésique locale. *Bull. Soc. Chim. France*, - - 613-21 (1956).
122. Najer, H., Chabrier, P. y Giudicelli, R. Nouveaux carbamates doués d'ac-tivité anesthésique local 6e. Mémoire Dérivés du p-aminobenzoate d'e-thyl, des p-aminophényl alcoyle cétones et de la p-phénétidine. *Bull. - Soc. Chim. France*, 471-9 (1957).
123. Najer, H., Chabrier, P. et Giudicelli, R. Nouveaux carbamates doués - - d'activité anesthésique locale. 3e. mémoire Dérivés de l'oxy-1 chloro-2 amino-4 benzène. *Bull. Soc. Chim. France*, 106-8 (1956).
124. Najer, J., Chabrier, P. y Giudicelli, R. Nouveaux carbamates doués d'ac-tivité anesthésique locale. 1er. mémoire-Dérivés de l'acide p-aminoben-zoïque. *Bull. Soc. Chim. France*, 1189-92 (1955).
125. Najer, H., Giudicelli, J. F. (Synthelabo S. A.) Ale. sollicitud 2,234,714 (Cl. C 07d) 1o. feb. 1973, Fr. Apl. 71 25,858 jul 15, 1971, 14 p. Cita-do en Chemical Abstracts, 78 111312h (1973).
126. Najer, H. y Giudicelli, R. Sur quelques α -phényl α -pipéridino acétami-des N-aminosubstitués et N,N-disubstitués doués d'activité spasmolytique. *Bull. Soc. Chim. France*, 956-9 (1960).
127. Najer, H., Giudicelli, R. y Chabrier, P. Sur quelques α -phényl α -pipé-ridinoacétates de β -alcoxyéthyle doués d'activité antitussive. *Bull. - Soc. Chim. France*, 1895-6 (1950).

128. Oliver, P. Gaudin Ing. sollicitud 1,100,570 (Cl C 07d) 24 ene. 1968. Fr. Apl. 18 ene. 1966; 3 p. Citado en Chemical Abstracts, 68 72260m (1968).
129. Oliver, P. Gaudin. Ale. sollicitud 1,126,383 (Cl. 12o) 19 mar. 1962, Fr. Apl. 6 ago. 1959; 3 p. Citado en Chemical Abstracts, 57 9898e (1962).
130. Pedrazzoli, A., y Cipelletti, G. (Societe d'Etudes de Recherches et d'Applications Scientifiques et Medicales E.R.A.S.M.E.) Fr. sollicitud - - 1,534,176 (Cl. C 07d A 61k) 26 jul. 1968, Ing. Apl. 23 ago. 1966-21 nov. 1966; 8 p. Citado en Chemical Abstracts, 72 31631x (1970).
131. Pelletier, J., Thèse de Pharmacie, 1944. Louve et Cie, Editeurs, Paris. Citado en (40).
132. Pesson, M. y Richer, D. 1-Mercapto-4-alkyl- and 1,4-dialkoxy-isoquinolines. Compt. Rend. Ser. C. 262 (20) 1476-9 (1966). Citado en Chemical Abstracts, 65 7139h (1966).
133. Pham-Huu, Ch., Hoang-Van, T., Vo-Van, Pl., Pinhas, H. y Buu-Hoï, N. Un Anesthésique Local Puissant: Le 2-N-[β -(4-Propionilfenoxi)éthyl]amino-1-fenilpropano. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 194 (2) 270-84 (1971).
134. Pitkin, G. P. Conduction Anesthesia. 2a. Ed. p. 292-97 J.B. Lippincott Company. Filadelfia (1946).
135. Pluripharm S.A.R.L. Fr. M 2402 (Cl. A 61k, C 07c,d) Abr. 13, 1964. Apl. nov. 16, 1962; 8 p. Citado en Chemical Abstracts, 61 9508c (1964).
136. Potier, P., Fan, Ch. K. (Agence Nationale de Valorization de la Recherche ANVAR) Fr. sollicitud 2,117,796 (Cl. A 61k, C 07d) 1o. sep. 1972, - Apl. 7,021,650 jun. 12, 1970; 8 p. Ad. a Fr. 2,092,726. Citado en Chemical Abstracts, 78 102019r (1973).
137. Pouget, J. (Droit et Pharmacie) E. U. sollicitud 3,461,152 (Cl 260-474; - C 07c A 61k), 12 ago. 1969 Fr. Apl. 24 oct. 1963; 2 p. Citado en Chemical Abstracts, 71 123976w (1969).
138. Pourrias, B., Dorme, N., Bouvet, P. y Raynaud, G. Pharmacologie générale d'une Substance nouvelle dérivés de la cinnanoyl pipérazine. Thérapie, 26 (4) 859-72 (1971).

139. Quevauviller, A. Prod. pharm., 7 585-91 y 533-42 (1952). Citado en - - (10).
140. Quevauviller, A. Prod. Pharmaceut., 7 533 (1952). Citado en (115).
141. Quevauviller, A. Anesthésie et Analgésie, 6 587 (1951). Citado en (91).
142. Quevauviller, A., Foussard-Blanpin, O., Sarrazin, G., Bourrient, P. y Nakaji, Y. Pharmacodynamie des alcaloïdes des feuilles de Cinchona Ledgeriana (Moens) Rubiacées. Ann. Pharm. Fran., 27 (6) 397-402 (1969).
143. Quevauviller, A. y Garcet, S. Pouvoir anesthésique local de quelques dérivés dihydrogénés et bromés de la papavérine. Compt. Rend. Soc. Biol., - 144 165-7 (1950).
144. Quevauviller, A. y Garcet, S. Comparaison Pharmacodynamique de la di-phénylhydantoïne et de la diéthylaminoéthylidiphénylhydantoïne. Thérapie, 11 (6) 1159-70 (1956).
145. Quevauviller, A., Mazière, B. et Mazière, M. Activité anesthésique local des dérivés fluores de l'éthylendiamine tetrasubstitués. Anesth., Analg., Reanim., 25 (1) 53-9 (1968).
146. Quevauviller, A., Mazière, B. y Mazière, M. Activité anesthésique locale des fluoro-alcoyloxy-benzoate d'amino-alcools. Anesth., Analg., Reanim., 24 (2) 237-45 (1967).
147. Quevauviller, A., Mazière, B. et Mazière, M. Anesth. Analg., Paris (1967) Citado en (114).
148. Quevauviller, A., Nicaise-Gendraud, A. y Bourrienet, P. A propos de la méthode de Régnier sur la cornée du Lapin. Ann. pharm. franç., 24 (6) - 457-59 (1966).
149. Quevauviller, A. y Segalen, F. Activité des anesthésiques locaux sur - - l'excitabilité du nerf isolé à gaine conjonctive fendue. Anesthésie et Analgésie, 13 (1) 121-127 (1956).
150. Quevauviller, A. y Segalen, F., Technique de mesure des variations de - l'excitabilité du nerf moteur sous l'influence des anesthésiques locaux. Thérapie, 7 (1) 44-47 (1952).

151. Quevauviller, A. y Segalen, F. Activité comparée des principaux anesthésiques locaux sur l'excitabilité du nerf isolé. *Anesth. et Analg.* 13 (1) 11-120 (1956).
152. Quevauviller, A. y Takenaka, Y. Effets physiologiques de la tombozine, alcaloïde du *Diplorrhyncus nossambicensis*-Benth-Apocynacées. *J. Physiol.*, 54 403-4 (1962).
153. Raymond, H. Sur l'activité anesthésique locale de l'isoyohimbine et de l'alloyohimbine. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 145 1829-30 (1951).
154. Raymond, H. Sur un nouvel anesthésique local la cinchonamine. *Compt. - Rend. Soc. Biol.* 147 394-5 (1953).
155. Raymond, H. Comparaison du pouvoir anesthésique local de l'akuanmidine avec celui de la cocaïne. *Compt. Rend Soc. Biol.*, 148 458-9 (1954).
156. Recherches et Techniques Appliquées. Fr. sollicitud 1,173,136 feb. 20, - 1959. Citado en Chemical Abstracts, 56 412i (1962).
157. Recherches et techniques appliquées et Société anon. de documentation - d'études et de gestion. Fr. sollicitud 1,176,912 abr. 17, 1959. Citado en Chemical Abstracts, 55 19861e (1961).
158. Régnier, J. Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée para les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques de la cocaïne, de la novocaïne et de la stovaïne. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 177 558-60 (1923).
159. Régnier, J. Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Thèse Doct. Med., Paris 1929. Citado en (148).
160. Reynaud, P., Moreau, R. C., Bourriant, P., Mazière, B. y Quevauviller, A. Synthesis of a series O- and S-diethylaminoethyl thioesters and comparative pharmacological study with their oxygen homologs. *Chim. Ther.*, 2 (1) 25-32 (1967). Citado en Chemical Abstracts, 67 32431r (1967).
161. Rips, R. y Buu-Hoï, N. P. Fr. sollicitud 1,356,901 (Cl A 61k, C 07d) 3 - abr. 1964, Apl. 13 mar. 1958; 5 p. Citado en Chemical Abstracts, 61 - - 3074g (1964).

162. Rips, R., Magnin, A., Barale, T. y Magnin, P. Synthesis and pharmacology of dialkylaminoacetamidopyrroles. *Chim. Ther.*, 3 (6) 445-52 (1968). Citado en *Chemical Abstracts*, 70 96525u (1969).
163. Robba, M. y Duval, D. β -Substituted thiophene derivatives IV Synthesis and pharmacological activity of bis (β -thienyl)amino alcohols and bis (β -thienyl)amino alkenes. *Chim. Ther.*, 8 (1) 22-3 (1973). Citado en *Chemical Abstracts*, 79 78493p (1973).
164. Robba, Max F., Duval, Denise J. C. (Innothera) Ale. solicitud 2,313,338 (Cl. C 07d) 4 oct. 1973, Fr. Apl. 72 09,639 mar. 20 1972; 38 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 80 3401u (1974).
165. Robba, Max F.; Duval, Denise J. C. (Innothera) Ale. solicitud 2,128,887 (Cl. C 07d A 61k) 16 dic. 1971, Fr. Apl. 12 jun. 1970; 39 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 76 59436u (1972).
166. Seliuo, M. Agence Nationale de Valorisation de la Recherche (ANVAR) Fr. solicitud 2,073,282 (Cl A 61k C 07d) 5 nov. 1971 Apl. 69 44,097 19 dic. 1969; 11 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 77 48450p (1972).
167. Segalen, F. Comparaison de l'activité des anesthésiques locaux sur - - l'excitabilité du nerf isolé. Thèse Doct. Pharm. Paris 1956. Citado en (151).
168. Siegfried, A. G. Fr. M1303 Jun. 12, 1962 Apl. jun. 29, 1961; 12 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 58 9028h (1963).
169. Sifuier, F., Giudicelli, R., Betourne, Cl. y Godeau, P. Etude en pathologie digestive, d'un nouveau spasmolytique d'action musculotrope prédominante. Le dichlorhydrate de dl-dipiprovérine (L.D. 935) Semaine Hop. Paris, 36 628-31 (1960).
170. Société anon. Laboratoire Corbière y Pansements Brevetés Corbière. (por Etienne Cuingnet) Fr. M 150, mar. 6, 1961 Apl. ago 8, 1960; 4 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 58 3361a (1963).
171. Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Île-de-France Fr. - M. 6209 (Cl. A 61k, C 07 cd), 2 sep. 1968 Apl. 3 abril. 1967; 6 p. Citado en *Chemical Abstracts*, 74 125201a (1971).

172. Société d'Etudes et de Recherches Pharmaceutiques "ERPHAR" Fr. M. 3310 (Cl A 61k, C 07c) Jun. 21, 1965, Apl. oct. 24, 1963; 11 p. Citado en - Chemical Abstracts, 63 13161f (1965).
173. Société d'Etudes Scientifiques et Industrielles de l'Île-de-France. Fr. M 6557 (Cl A 61k C 07c) 3 feb. 1969, Apl. 20 jun. 1967; 5 p. Citado en Chemical Abstracts, 75 5512b (1971).
174. Société des usines chimiques Rhône-Poulenc (por Gailliot, P., Robert, J. y Gaudechon, J.) Fr. ad. a 71,259 nov. 2, 1959 ad. a Fr. 1,179,967. - Citado en Chemical Abstracts, 55 19962a (1961).
175. Société des usines chimiques Rhône Poulenc. Fr. sollicitud 981,828 Ago. - 6, 1951. Citado en Chemical Abstracts, 50 7874e (1956).
176. Sterne, J. y Hirsch, C. Propriétés pharmacologiques de certains phényl-iminoxadiazols. 1er. mémoire: coeur et système nerveux. *Thérapie*, 20 (1) 89-94 (1965).
177. Sterne, J. Effets pharmacologiques du phényl-3-dibutylaminoéthylamino-5 oxadiazole 1,2,4 (LA 1221) en particulier sur les vaisseaux périphériques. *Thérapie*, 24 (4) 735-44 (1969).
178. Sterne, J. Pharmacologie clinique et applications thérapeutiques du - phényl 3-dibutylamino-éthylamino 5 oxadiazole (LA 1221) *Thérapie*, 24 - (4) 745-55 (1969).
179. Thuillier, J. y Nakajima, H. Anesthésiques locaux dérivés des acides ré-
gulateurs de croissance des végétaux pharmacologie. *Anesth., Analg., -
Reanim.*, 19 (4) 827-31 (1962).
180. Thuillier, G., Rumpf, P. y Thuillier, J. Préparation et étude pharmaco-
logique préliminaire d'amides basiques de divers acides agissant régula-
teurs de croissances des végétaux. *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 250 1674-6
(1960).
181. Thuillier, G., Rumpf, R. Thuillier, J. Préparation et étude pharmacolo-
gique préliminaire des esters diméthylaminoéthyliques de divers acides -
agissant comme régulateurs de croissances des végétaux. *Compt. Rend. -
Acad. Sci.*, 249 2081-3 (1959).

182. Tsatsas, G., Delaby, R., Quevauviller, A., Damines, R. y Blanpin, O. Amides et activité anesthésique locale. Acétamides NN'-disubstituées. Ann. Pharm. Franç., 14 (7-8) 607-21 (1956).
183. Vacher, J., Lakatos, C., Rispat, G. y Duchene-Marullaz, P. Etude pharmacodynamique d'un nouvel antitussif: Le (phényl-2 étoxy-2) éthyl-1 (phényl-3 méthyl-2 propane-3-one)-4 piperazine 2 HCl (746 C. E.) Arch. Int. Pharmacodyn, Ther., 165 (1) 1-13 (1967).
184. Vacher, J., Rispat, G. y Duchene-Marullaz, P. Pharmacodynamic activity of 4-trifluoromethyl-2-allyloxy-N-(β -diethylaminoethyl)benzamide (305 - C. E.) and its derivatives. Med. Pharmacol. Exptl., 15 (3) 241-8 (1966). Citado en Chemical Abstracts 65 14305a (1966).
185. Valette, G. Sur quelques benzydrylamines et phényl-benzyl-méthylamines alcoylées et halogénées. Etude chimique et pharmacodynamique. Thèse Doct. Univer. Pharm. Paris, 1926 Citado en (56).
186. Vieillefosse, R., Vayson de Pradene, H. P. y Costerousse, G. F. Préparation d'alkyl-oxy-éthyluréthanes comme anesthésiques locaux. Etude de l'isostérie de l'oxygène dans les chaînes longues. Ann. Pharm. Franç., 15 (5) 303-7 (1957).
187. Vieillefosse, R., Vayson de Pradene, H. P. y Costerousse, G. F. Nouveaux anesthésiques locaux dans la série des uréthanes cyclaniques. Ann. Pharm. Franç., 16 408-13 (1958).
188. Viel, C. Structural analogs of papaverine. Synthesis of new substituted 6,7-dimethoxyisoquinolines and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, with antispasmodic, analgesic, and local anesthetic activities. Chim. Therap. (3) 149-57 (1966). Citado en Chemical Abstracts 65 9561g (1966).
189. Warolin, Ch. y Foussard-Blanpin, O. Sur l'activité pharmacodynamique de l'anhydrideacétylsalicylique et du chlorhydrate d'acétylsalicylate de N diéthylaminoéthyle. Thérapie, 21 (1) 245-59 (1966).
190. Wöhler, F. W., Ann. der Chem. u Pharm., 114 213 (1860). Citado en (5).
191. Young, Ng. D. y Buu-Hoï, Ng. Ph. Basic esters and hydrazides derived from substituted pyrrolbenzoic acids. J. Med. Pharm. Chem., 3 401-4 (1961). Citado en Chemical Abstracts, 55 15454g (1961).

192. Zorn, L. Zeitschr. F. exper. Path. u Ther., 12 529 (1913). Citado en -
(51).
193. Zoll, A. y Nouvel, G. Local anesthetic activity of 3-(2,5-dimethyl-1-pi
rrolyl)-propilsalicylate. Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon, 12 (2) 71-6 -
(1968). Citado en Chemical Abstracts, 71 59340e (1969).