

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 8ΗΣ ΜΑΪΟΥ 1980

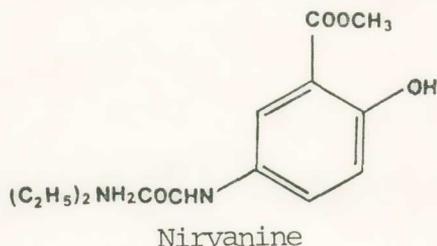
ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΓΕΩΡΓΙΟΥ Ε. ΜΥΛΩΝΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.—**Synthèse et activité anesthésique locale de dérivés de l'acide amino-5 salicylique**, par *A. Tsantili-Cacoulidou et G. Tsatsas* *. Ἀνεκοινώθη ὑπὸ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Γ. Τσατσᾶ.

La découverte et l'application clinique de la lidocaine [1, 2] en 1943 comme anesthésique local, a provoqué un renouveau de l'intérêt sur les amino acétanilides qui, il y a longtemps avaient fait l'objet de recherche dans ce domaine. C'est ainsi que de nombreux chercheurs se sont mis à nouveau sur la synthèse de composés de cette classe.

Comme il est connu, les substituants convenables sur le noyau aromatique et surtout de substituants que provoquent le phénomène +R et augmentent la concentration électronique du carbonyle, renforcent l'action anesthésique locale [1, 2, 3, 4]. L'introduction des groupes alcoxy dans le noyau a été particulièrement déterminante [5]. Les groupes alcoxy favorisent l'action anesthésique locale et augmentent la solubilité [6, 7, 8]. Le premier anilide qui contenait dans le noyau benzénique une fonction hydroxy et un groupe alcoxy-carbonyle (ester) était la nirvanine, dérivé de l'acide amino-5 salicylique qui a été synthétisé en 1900 par Einhorn et qui présente une haute activité anesthésique locale, une basse toxicité mais qui a été abandonné à cause de sa grande irritation qu'il provoquait [9].

* Α. ΤΣΑΝΤΙΛΗ-ΚΑΚΟΥΛΙΔΟΥ καὶ Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Σύνθεσις καὶ τοπικὴ ἀναισθητικὴ δράσις παραγῶγων τοῦ 5-ἀμινοσαλικυλικοῦ ὀξέος.



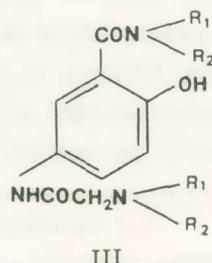
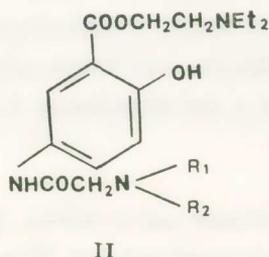
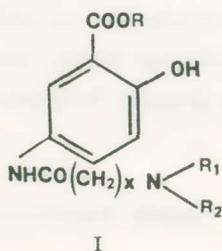
Dans un effort de coordonner les propriétés de la nirvanine et celles de l'acide p-aminosalicylique dont la présence dans la molécule a été prouvé intéressante avec la synthèse de l'oxycaine, Clinton et coll [10] en 1957 ont préparé certains dérivés de formule générale :

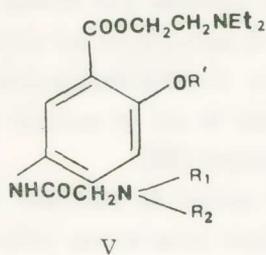
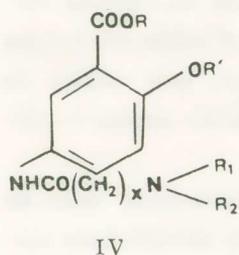


Ces dérivés ont présenté une légère toxicité mais leur activité anesthésique locale était inférieure à celle de la procaine.

Une étude plus systématique sur les anilides dérivés de l'acide p-aminosalicylique a été effectuée plus récemment dans notre laboratoire de Pharmacie Chimique, dont les résultats étaient très encourageants dans l'ensemble [11].

Le présent travail constitue un effort pour compléter la recherche dans cette voie. En nous basant sur la molécule de la nirvanine et conservant comme support l'acide amino-5 salicylique, nous avons effectué la synthèse de dérivés de formules générales ci-dessous :





R : CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉

R' : C₂H₅, C₄H₉

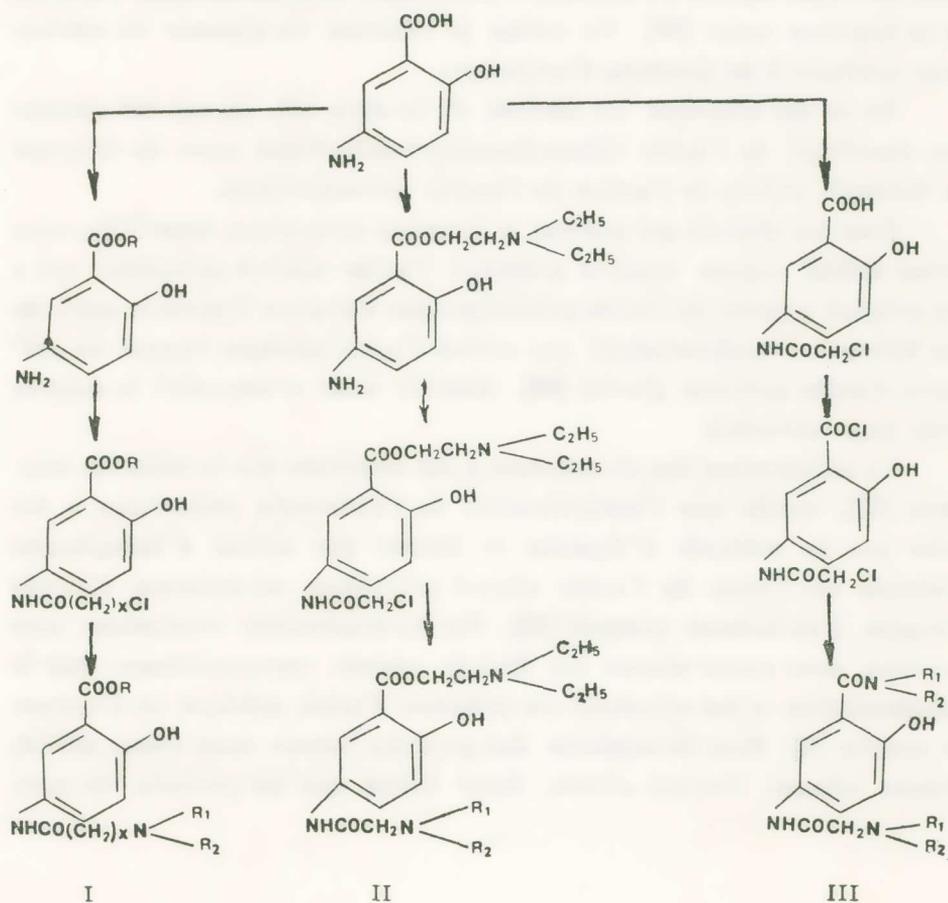
x : 1, 2

N_{R₁}^{R₂} : diméthylamino,
diéthylamino, mor-
pholino, piperidino,
pyrrolidino.

Certains de ces composés ont été soumis à une étude pharmacologique préliminaire, dont les résultats se trouvent à la fin de cette étude.

PARTIE THEORIQUE

Pour les dérivés qui conservent libre le groupe phénolique (-OH) nous avons utilisé comme matière première l'acide amino-5 salicylique, suivant le schéma suivant :



Les alcoylesters ont été obtenus par action directe de l'alcool correspondant sur l'acide amino-5 salicylique en présence d'acide sulfurique concentré [12], tandis que le 2-diéthylaminoéthylester, par action de 2-diéthylaminoéthylchlorure sur le sel de sodium de l'acide amino-5 salicylique dans l'alcool isopropylique [13].

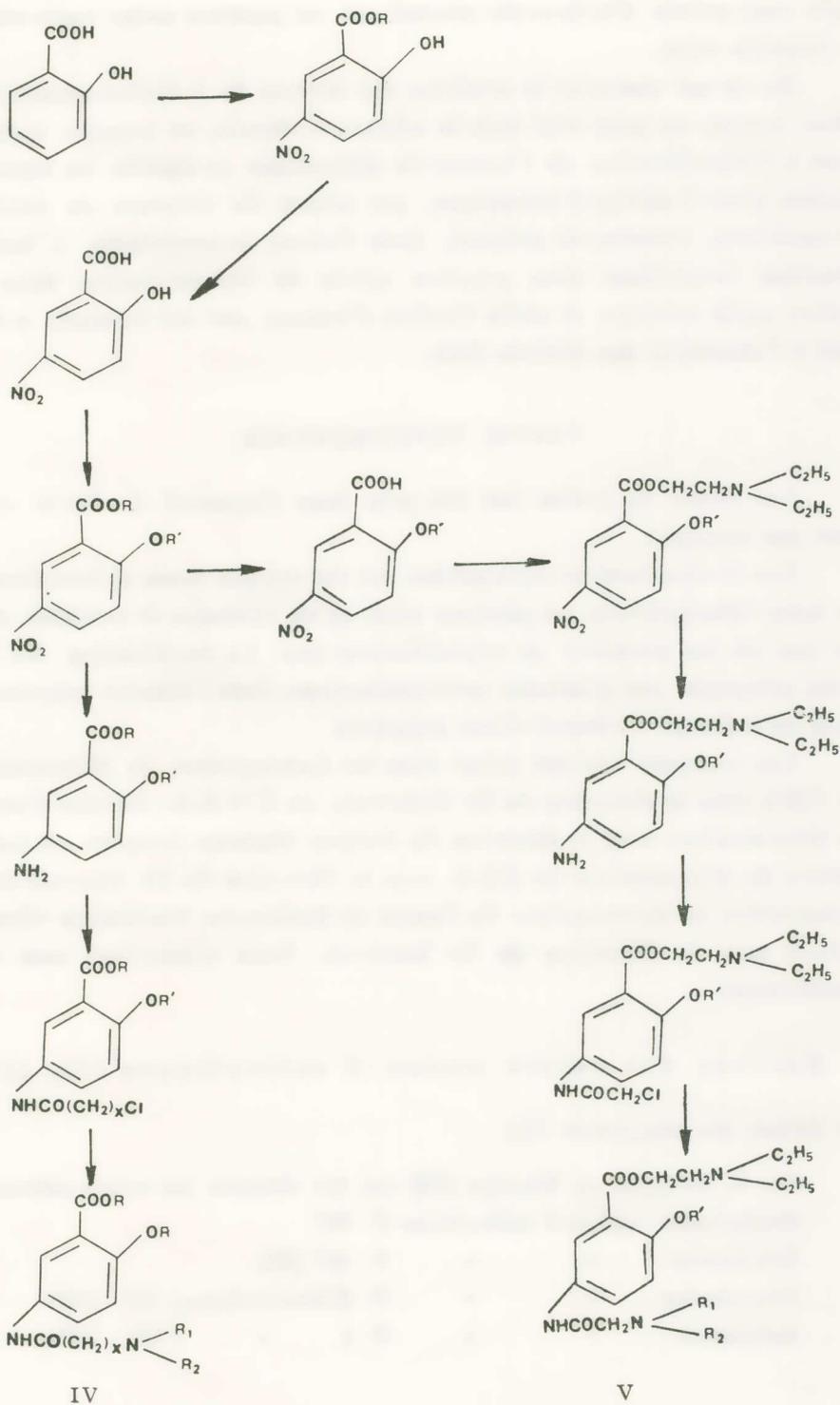
A partir des esters, par action de chlorure de chloracétyle dans un milieu acide par l'acide acétique nous avons préparé les alcoylesters correspondants chloracétamido-5 salicyliques [14]. Pour les séries II et III la chloracétylation a eu lieu dans le benzène anhydre.

Les produits finis, en ce qui concerne les séries I et II, ont été obtenus par action d'amines sur les chloracétamides dans le benzène anhydre. L'utilisation, comme solvant, de l'éthanol, diminue le temps de réaction, mais il provoque une solvolysé de la fonction ester avec comme résultat une metestérification partielle. Nous considérons que cette solvolysé est due à l'hydroxyle phénolique en position ortho vis-à-vis de la fonction ester [15]. De même la réaction en absence de solvant peut conduire à de produits d'aminolysé.

En ce qui concerne les dérivés de la série III, ils ont été obtenus par chauffage de l'acide chloracétamido-5 salicylique avec du chlorure de thionyle, suivie de l'action de l'amine correspondante.

Pour les dérivés qui portent la fonction phénolique étherifiée, nous avons utilisé comme matière première l'acide nitro-5 salicylique qui a été préparé à partir de l'acide salicylique par nitration d'après la méthode des Raiziss et Proskouriakoff par action d'acide nitrique fumant en présence d'acide acétique glacial [16]. Ensuite nous avons suivi le schéma (voir page suivante).

La préparation des alcoylesters a été effectuée par la méthode classique [17], tandis que l'éthérification de l'hydroxyle phénolique a été faite par la méthode d'Epstein et Meyer, par action d'halogénures d'alcoyle sur l'ester de l'acide nitro-5 salicylique en présence d'oxyde d'argent fraîchement préparé [18]. Par hydrogénation catalytique sous pression nous avons obtenu les dérivés aminés correspondants, dont la chloracylation a été effectuée en présence d'acide acétique et d'acétate de sodium [1]. Pour la synthèse des produits finaux nous avons utilisé, comme solvant, l'alcool absolu, étant donné que les produits de cette



série sont privés d'hydroxyle phénolique en position ortho vis-à-vis de la fonction ester.

En ce qui concerne la synthèse des dérivés du 2-diéthylaminoéthylester, comme on peut voir dans le schéma ci-dessus, on procède auparavant à l'étherification de l'hydroxyle phénolique et ensuite on estérifie d'acide nitro-5 alcoxy-2 benzoïque, par action du chlorure de diéthylaminoéthyle, récemment préparé, dans l'alcool isopropylique. L'hydrogénation catalytique sous pression suivie de chloracylation dans un milieu acide acétique et enfin l'action d'amines sur ces derniers, a conduit à l'obtention des dérivés finis.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris dans l'appareil de Büchi et ne sont pas corrigés.

Les N-alcoylamino-acylanilides ont été utilisés bruts et transformés en leurs chlorhydrates ou picrates ainsi qu'en tartrates et oxalates, dans les cas où les premiers ne cristallisaient pas. La purification des sels a été effectuée par plusieurs recristallisations dans l'éthanol anhydre ou dans un mélange d'éthanol-éther anhydres.

Les analyses ont été faites dans les Laboratoires de Microanalyse de CIBA sous la direction de Dr Padowetz, au C.N.R.S., Service Central de Microanalyse sous la direction du docteur-Madame Dreyfus, au Laboratoire de Microanalyse de E.I.E. sous la Direction du Dr Mantzos et au Laboratoire de Microanalyse du Centre de Recherche Nucléaires «Democritos» sous la Direction de Mr Souliotis. Nous remercions tous très sincèrement.

1. Dérivés des esters amino-5 salicyliques (I), (II).

a) Dérivés des alcoylesters (I).

Par la méthode de Wander [12] ont été obtenus les esters suivants :

Méthylester amino-5 salicylique F. 96°.

Éthylester » » F. 45° [19].

Propylester » » F. (Chlorhydrate) 187 - 188°.

Butylester » » F. (») 151 - 153°.

Par action sur ces esters ci-dessus de chlorure de chloracétyle ou de chloropropionyl dans l'acide acétique nous avons obtenu les chloracylamines correspondants, décrits dans la littérature, soit :

Méthylester chloracétamido-5 salicylique F. 157° [9].

Éthylester » » F. 131 - 135° [9].

ainsi que de nouveaux chloracylamines qui sont décrits dans le tableau I.

Alcoylaminoacylamino-5 salicylates d'alcoylesters.

Dans une solution de 0,025 mol de chloracylamino-5 salicylate d'alcoylester dans 100 ml de benzène anhydre sont ajoutés 0,125 mol d'amine et le mélange est soumis à l'ébullition sous réfrigérant ascendant pendant 4 heures. Après refroidissement on alcalinise par 80 ml d'une solution saturée de carbonate acide de sodium et la base libérée est extraite au benzène. On évapore sous vide le solvant et on obtient le produit brut, soit sous forme huileuse soit sous forme de solides amorphes qui sont décrits dans le tableau II.

b) Dérivés du diéthylaminoéthylester (II).

Chloracétamido-5 salicylate de 2-diéthylaminoéthylester [13].

Dans une solution de 25,2 g (0,1 mole) d'acido-5 salicylate de 2-diéthylaminoéthylester, dissous dans 250 ml de benzène anhydre chaud, on ajoute 12,4 g (0,11 mole) de chlorure de chloracétyle et le mélange est chauffé pendant 3 1/2 heures. Après refroidissement le chlorhydrate du chloracétamido-5 salicylate de diéthylaminoéthylester se sépare sous forme huileuse. On décante la couche benzénique et le résidu est alcalinisé par une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait à plusieurs reprises par l'éther. Après élimination du solvant, on obtient une huile qui représente le chloracétamido-5 salicylate de diéthylaminoéthylester brut. Poids 24,5 g, soit Rendement 78% de la théorie.

Le chloracétamide ainsi obtenu, sans purification ultérieure a été utilisé brut pour le stade suivant :

Alcoylaminoacétamido-5 salicylates de diéthylaminoéthylesters.

Dans une solution de 7,8 g (0,025 mole) de chloracétamido-5 salicylate de diéthylaminoéthylester dans 100 ml de benzène anhydre on ajoute 9,1 g (0,12 mole) de diéthylamine et l'on soumet le mélange à l'ébullition à reflux pendant 4 heures. Ensuite, le solvant est éliminé par distillation et le résidu est repris par 80 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant on obtient 6,9 g de diéthylaminoacétamido-5 salicylate de diéthylaminoéthylester, sous forme huileuse. Rendement 80 %. Le dichlorhydrate fond à 238-239°.

Anal y se du sel.	Calc. %	C: 52,1	H: 7,6	N: 9,6
	Tr. %	52,2	7,5	9,9

Par un procédé analogue a été préparé le pipéridinoacétamido-5 salicylate de diéthylaminoéthylester, produit huileux, qui forme un di-picrate fondant à 108-110°.

Anal y se (dipicrate)	Calc. %	C: 46,0	H: 4,5	N: 15,1
	Tr. %	46,0	4,5	15,1

*c) Dérivés des amino-5 salicylates de dialcoylamides.**Alcoylaminoacétamido-5 salicylates d'alcoylamides (III).*

Un mélange de 0,02 mole d'acide chloracétamido-5 salicylique [20] et de 0,2 mole de chlorure de thionyle est soumis à l'ébullition jusqu'à dissolution complète de l'acide. L'excès du réactif est éliminé sous vide à chaud. Le résidu est ensuite chauffé avec 0,2 mole d'amine dans un bain-marie pendant 2 heures. L'excès de l'amine est éliminé sous vide, le résidu est alcalinisé par 70 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et le mélange est soumis d'abord à l'extraction à l'éther, qui a comme but la purification des amides, ces derniers n'étant pas solubles dans ce solvant.

Les solutions éthérées sont rejetées et la couche aqueuse est saturée par du chlorure de sodium et extraite par le chloroforme. La distillation de ce dernier laisse les amides sous forme de poudres amorphes colorées.

Par ce procédé ont été préparés les produits suivants: Diéthylaminoacétamido-5 salicylate de diéthylamide :

Picrate: F. 161 - 162⁰. Rendement (en base) 75%.

Analyse (picrate)	Calc. %	C: 50,2	H: 5,5	N: 15,3
	Tr. %	50,3	5,6	15,1

Pipéridinoacétamido-5 salicylate de pipéridinamide.

Fumarate: F. 209 - 211⁰. Rendement (en base) 78%.

Analyse (fumarate)	Calc. %	C: 59,8	H: 6,8	N: 9,1
	Tr. %	59,4	7,0	8,9

Morpholinoacétamido-5 salicylate de morpholinamide.

Picrate: F. 120⁰. Rendement (en base) 76%.

Analyse (picrate)	Calc. %	C: 47,7	H: 4,5	N: 14,5
	Tr. %	47,6	4,7	14,5

2. Dérivés des esters alcoxy-2 amino-5 benzoïques (IV), (V).

a) Dérivés des alcoylesters (IV). Alcoxy-2 nitro-5 benzoates d'alcoylesters.

Selon le procédé décrit par Epstein [18] nous avons préparé l'éthoxy-2 nitro-5 benzoate d'éthylester. F. 98⁰ [21] et les nouveaux produits suivants:

Butoxy-2 nitro-5 benzoate d'éthylester F. 70 - 71⁰.

Analyse	Calc. %	C: 58,4	H: 6,4	N: 5,2
	Tr. %	58,2	6,7	5,1

Éthoxy-2 nitro-5 benzoate de méthylester F. 125⁰.

Analyse	Calc. %	C: 53,3	H: 4,9	N: 6,2
	Tr. %	53,5	4,8	5,9

Éthoxy-2 nitro-5 benzoate de propylester F. 77 - 78⁰.

Analyse	Calc. %	C: 56,9	H: 6,0	N: 5,5
	Tr. %	56,6	5,7	5,8

Éthoxy-2 nitro-5 benzoate de butylester F. 60 - 61⁰.

(Il a été utilisé brut).

Alcoxy-2 amino-5 benzoates d'alcoylesters.

Ces esters ont été préparés à partir des nitrodérivés correspondants par hydrogénation catalytique sous pression (environ 40 lb) dans l'éthanol. Comme catalyseur nous avons utilisé soit le Ni de Raney fraîchement préparé, soit le Pd à 10% sur charbon. Après la fin de l'hydrogénation, on sépare le catalyseur par filtration on le lave à l'alcool chaud et ensuite on concentre les solutions alcooliques jusqu'à sec. Les produits de la réduction sont huileux. Pour caractériser ces bases nous avons préparé les picrates dont les constantes et les analyses se trouvent sur le tableau III.

Alcoxy-2 chloracylamino-5 benzoates d'alcoylesters.

Dans une solution de 0,1 mole d'alcoxy-2 amino-5 benzoate d'alcoylester dans 2 ml d'acide acétique glacial on ajoute goutte à goutte sous agitation et en refroidissant, 0,11 mole de chlorure de chloracétyle (ou chloropropionyle) et une solution de 4 g d'acétate de sodium dans 15 ml d'eau. Après quelque temps il se sépare un précipité, volumineux blanc. Le mélange est encore agité pendant $\frac{1}{2}$ heure. On ajoute un volume égal d'eau, laisse une heure à la t^0 ambiante et l'on essore le solide que l'on lave bien à l'eau, on recristallise dans l'alcool aqueux et on obtient les alcoxy-2 chloracylamino-5 benzoate d'alcoylester sous forme cristallisée. Les rendements, les constantes physiques et les analyses se trouvent au tableau IV.

Alcoxy-2 alcoylaminoacylamino-5 benzoates d'alcoylesters.

Dans une suspension de 0,01 mole d'alcoxy-2 chloracylamino-5 benzoate d'alcoylester dans 40 ml d'éthanol anhydre on ajoute 0,03 mole d'amine et on soumet le mélange à l'ébullition à reflux pendant 2 heures. On élimine ensuite l'alcool sous vide et l'on reprend le résidu par 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 10 ml d'eau. On extrait à l'éther, évapore le solvant et on obtient les bases correspondantes sous forme de solides amorphes ou de masses huileuses, qui sont caractérisés par leurs sels dont les constantes et les analyses se trouvent au tableau V.

b) Derivés du diéthylaminoéthylester (V).

Le chlorhydrate de l'éthoxy-2 nitro-5 benzoate du diéthylaminoéthylester a été préparé par action du chlorure de diéthylaminoéthyle sur l'acide éthoxy-2 nitro-5 benzoïque, selon la méthode de Clinton décrite pour l'isomère en position -4. F. 145°. Rendement 90 %.

Analyse	Calc. %	C: 51,9	H: 6,7	N: 8,1
	Tr. %	51,4	6,9	8,4

Éthoxy-2 amino-5 benzoate de diéthylaminoéthylester.

Il est obtenu à partir du chlorhydrate du produit nitré correspondant par hydrogénation catalytique, en présence d'oxyde de platine sous pression (environ 40 lb) dans l'éthanol. Après la fin de la réduction, on élimine le catalyseur et on chasse le solvant sous vide jusqu'à sec. Le résidu est alcalinisé par une solution à 10 % de carbonate de potassium et extrait à l'acétate d'éthyle. Après élimination du solvant on obtient sous forme huileuse et avec un rendement de 85 % l'éthoxy-2 amino-5 benzoate de diéthylaminoéthylester. Son dichlorhydrate fond à 183-185°.

Analyse (dichlorhydrate)	Calc. %	C: 51,0	H: 7,4	N: 7,9
	Tr. %	51,3	7,5	7,5

Chlorhydrate d'éthoxy-2 chloracétamido-5 benzoate de diéthylaminoéthylester.

Dans une solution de 2,8 g (0,01 mole) d'éthoxy-2 amino-5 benzoate de diéthylaminoéthylester dans la quantité minima d'acide acétique glacial, refroidie dans un mélange glace-eau on ajoute goutte à goutte et sous agitation 0,11 mole de chlorure de chloracétyle. On poursuit l'agitation et le refroidissement pendant une 1 heure, après quoi la solution est concentrée sous vide à basse température (50°). Le résidu est dissous dans une petite quantité d'isopropanol et on ajoute de l'éther anhydre. On obtient sous forme cristalline le chlorhydrate d'éthoxy-2 chloracétamido-5 benzoate de diéthylaminoéthylester. F. 134-136°, Rendement 82%.

Analyse (chlorhydrate)	Calc. %	C: 51,9	H: 6,7	N: 7,1
	Tr. %	52,5	6,7	7,1

Éthoxy-2 alcoylaminoacétamido-5 benzoate de diéthylaminoéthylester.

Dans une solution de 0,05 mole d'amine dans 100 ml de benzène anhydre refroidie dans glace-eau on ajoute par petites quantités 0,01 mole de chlorhydrate d'éthoxy-2 chloracétamido-5 benzoate de diéthylaminoéthylester. Le mélange est abandonné à la t⁰ ambiante pendant une heure et ensuite est soumis à l'ébullition pendant 4 heures. Après le traitement habituel, le résidu est repris par 35 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium. Le produit qui se sépare est extrait à l'éther; après l'évaporation du solvant on obtient les bases cherchées.

Par ce procédé ont été obtenus :

a) Éthoxy-2 diéthylaminoacétamido-5 benzoate de diéthylaminoéthylester.

Sous forme huileuse. Rendement 75 %. Picrate F. 111 - 112⁰.

Anal yse (picrate)	Calc. %	C: 52,0	H: 6,1	N: 13,5
	Tr. %	51,8	6,2	13,5

b) Éthoxy-2 pipéridinoacétamido-5 benzoate de diéthylaminoéthylester.

Sous forme huileuse. Di-picrate F. 160 - 162⁰.

Anal yse (dipicrate)	Calc. %	C: 47,3	H: 4,8	N: 14,6
	Tr. %	47,3	4,9	14,1

PARTIE PHARMACOLOGIQUE

Certains des produits qui ont été préparés dans le présent travail ont été examinés par nous et sous la conduite de Mme Papadopoulou-Daifoti au Laboratoire de Pharmacologie de l'Université d'Athènes, en ce qui concerne la toxicité et l'activité anesthésique locale.

Pour le contrôle de la toxicité nous avons utilisé de souris blanches de poids 25 - 30 g et les produits examinés étaient sous forme de chlorhydrates ou de foumarates dans une solution de sérum physiologique.

La LD₅₀ a été calculée grosso modo par la méthode de Litchfield et Wilcoxon [20].

Pour la détermination de l'activité anesthésique locale nous avons utilisé la méthode de l'anesthésie sur la cornée [23, 24]. Dans ce but nous nous sommes servis de lapins et la substance à contrôler a été

dissoute dans une solution-tampon de Na_2HPO_4 — NaOH . Comme produit de référence nous avons utilisé la lidocaïne. Nous avons déterminé la ED_{50} et l'activité relative ainsi que l'effet irritant ou non des substances soumises au contrôle. Les résultats provisoires de l'examen pharmacologique se trouvent au tableau VI.

CONCLUSIONS

Bien que la nirvanine, le premier dérivé de l'acide amino-5 salicylique, préparé au début du siècle, soit abandonné à cause de son effet irritant malgré son activité anesthésique locale notable nous avons tenté la synthèse d'un grand nombre de dérivés de cet acide en variant les substituants soit au carbonyle (esters avec des alcools ou des aminoalcools), hydroxyle phénolique libre ou étherifié, chaîne latérale de l'amide basique et enfin la nature des amines.

Il n'est pas aisé à l'heure actuelle de tirer des conclusions sur le rôle de chacun de ses substituants, l'étude pharmacologique étant limitée à un nombre restreint de produits. Mais par l'étude du tableau VI on peut en déduire que les produits essayés, bien que peu toxiques vis-à-vis du produit de référence la lidocaïne, et d'une activité relative souvent supérieure à celle-ci, sont presque tous irritants.

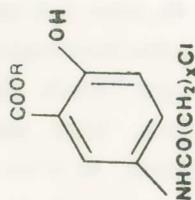
ΠΕΡΙΛΗΨΙΣ

Πέντε νέαι σειραι παραγώγων του 5-αμινοσαλικυλικου ὀξέος παρεσκευάσθησαν, ἀντιστοιχοῦσαι εἰς τοὺς γενικοὺς τύπους I, II, III, IV, V (σελ. 212, 213) ἢτοι ἐστέρες μετ' ἀλκοολῶν ἢ ἀμινοαλκοολῶν ἀφ' ἑνὸς μετὰ τοῦ φαινολικοῦ ὕδρουξυλίου ἐλευθέρου καὶ τῆς ἀμινομάδος φερούσης ἀκυλαμίδιον ὡς ὑποκαταστάτην, ἀφ' ἑτέρου, εἴτε μὲ ἀίθεροποιημένην τὴν φαινολομάδα, εἴτε τέλος ὑπὸ μορφὴν ἀμιδίων (III).

Ἐκ τῶν παρασκευασθέντων προϊόντων ἐπελέγησαν μερικὰ τὰ ὅποια ὑπεβλήθησαν εἰς τὴν μελέτην τῆς τοξικότητος, τῆς τοπικῆς ἀναισθητικῆς δράσεως ὡς καὶ τῆς ἐρεθιστικότητος ἐπὶ τοῦ κερατοειδοῦς τοῦ κονίκλου ἐν συγκρίσει πρὸς τὴν λιδοκαΐνην. Παρατηρήσαμεν, γενικῶς τοπικὴν ἀναισθητικὴν ἰκανότητα ἀνωτέραν ἐκείνης τῆς λιδοκαΐνης ὡς καὶ χαμηλὴν τοξικότητα. Ἀλλὰ λαμβανομένης ὑπ' ὄψιν τῆς ὑψηλῆς ἐρεθιστικότητος ἢ σχετικῆς δραστηκότητος εἶναι κατωτέρα ἐκείνης τῆς λιδοκαΐνης.

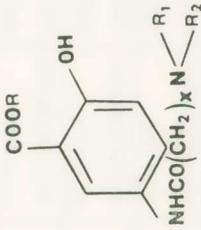
T A B L E A U I

Chloracylamino-5 salicylates d'alcoylesters.



R	X	Rendement %	F	Formule brute	C		H		N	
					Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %
CH_3	2	65	120-1°	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$	51,3	51,6	4,7	4,9	5,4	5,4
C_2H_5	2	77	121-2°	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$	53,0	53,0	5,2	5,4		
C_3H_7	1	85	105-6°	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$	53,0	52,8	5,2	5,4	5,1	4,9
C_4H_9	1	80	100-1°	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$	54,6	54,4	5,6	5,7	4,9	5,2

T A B L E A U II
Alcoylaminoacylamino-5 salicylates d'alcoylesters.



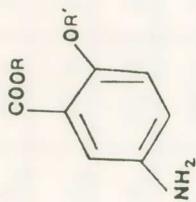
R	x	-N ^{R₁} _{R₂}	Rendement %	Bases F ^o	S E L S				S			
					F ^o	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	
CH ₃	1	pipéridino-	70	85-6 ^o	chlorhydrate	220-2 ^o	54,8	54,8	6,4	6,3	8,5	8,6
					picrate	187-9 ^o	48,4	48,6	4,5	4,9	13,4	13,5
CH ₃	1	morpholino-	80	61-3 ^o	chlorhydrate	214 ^o	50,8	50,8	5,8	5,8	8,5	8,2
					oxalate	203-5 ^o	50,0	50,4	5,3	5,5	7,3	7,3
CH ₃	2	diéthylamino-	78	huileux	chlorhydrate	112-4 ^o	54,5	54,6	7,0	7,1	8,5	8,4
					picrate	195-7 ^o	48,2	48,4	4,8	5,0	13,4	13,4
CH ₃	2	pipéridino-	79	130-2 ^o	picrate	177-9 ^o	49,4	49,6	4,7	4,8	13,1	12,7
					chlorhydrate	226-7 ^o	56,1	56,3	6,8	6,9	8,2	8,3
C ₂ H ₅	1	pipéridino-	72	70-2 ^o	chlorhydrate	206-7 ^o	52,2	51,8	6,1	6,4	8,1	7,7
C ₂ H ₅	1	morpholino-	77	105-6 ^o	picrate	123-5 ^o	46,9	47,1	4,3	4,4	13,0	12,6

Tableau II (suite)

R	X	R ¹ -N< R ²	Bases		Sels									
			Rendement %	F	F	C		H		N				
						Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %			
C ₂ H ₅	2	diéthylamino-	79	huileux	144-5 ⁰	49,2	49,1	5,1	4,9	13,0	13,0			
C ₂ H ₅	2	pipéridino-	78	139 ⁰	157 ⁰	57,2	56,8	7,1	7,5	7,8	7,5			
C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	79	30-2 ⁰	183-5 ⁰	50,6	50,6	4,3	4,4	12,8	12,8			
C ₃ H ₇	1	pipéridino-	80	huileux	154-5 ⁰	55,7	55,9	7,3	7,4	8,1	8,3			
C ₃ H ₇	1	morpholino-	89	66-7 ⁰	155-6 ⁰	49,2	49,2	5,1	4,8	13,0	13,0			
C ₃ H ₇	1	pyrrolidino-	70	huileux	154-5 ⁰	57,2	57,4	7,1	7,2	7,8	7,9			
C ₄ H ₉	1	piperidino-	88	"	161-2 ⁰	50,3	50,4	5,0	5,0	12,7	12,7			
C ₄ H ₉	1	diéthylamino-	82	"	200-2 ⁰	53,6	53,5	6,5	6,4	7,8	7,7			
C ₄ H ₉	1	morpholino-	95	"	166-8 ⁰	47,9	48,1	4,6	4,6	12,7	12,7			
C ₄ H ₉	1	pyrrolidino-	69	"	232-3 ⁰	56,1	56,3	6,8	6,9	8,2	8,1			
C ₄ H ₉	1	piperidino-	82	"	176-7 ⁰	49,3	48,9	4,7	4,7	13,1	13,2			
C ₄ H ₉	1	diéthylamino-	82	"	159-60 ⁰	58,3	58,2	7,3	7,4	7,5	7,5			
C ₄ H ₉	1	morpholino-	95	"	180-1 ⁰	51,2	51,3	5,2	5,3	12,4	12,3			
C ₄ H ₉	1	pyrrolidino-	69	"	94-5 ⁰	56,9	56,6	7,6	7,8	7,8	8,0			
C ₄ H ₉	1	piperidino-	82	"	139-40 ⁰	50,1	50,1	5,3	5,3	12,7	12,9			
C ₄ H ₉	1	diéthylamino-	82	"	190-1 ⁰	54,8	54,9	6,8	6,8	7,5	7,6			
C ₄ H ₉	1	morpholino-	95	"	207-8 ⁰	48,8	48,9	4,8	4,8	12,3	12,5			
C ₄ H ₉	1	pyrrolidino-	69	"	196-7 ⁰	57,2	57,5	7,1	7,0	7,9	7,9			
C ₄ H ₉	1	piperidino-	82	"	205 ⁰	50,3	50,5	5,0	5,2	12,7	12,5			

T A B L E A U III

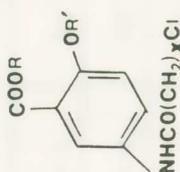
Alcoxy-2 amino-5 benzoates d'alcoylesters.



R	R'	Rendement	S		E		L		S	
			F		Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	82%		191-2 ⁰	46,6	46,7	4,1	4,2	12,8	12,8
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	78%		178-80 ⁰	48,9	49,3	4,7	4,7		
CH ₃	C ₂ H ₅	80%		200-1 ⁰	45,3	45,4	3,8	3,7	13,2	12,8
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	75%		182-4 ⁰	47,7	47,8	4,5	4,6	12,4	12,2

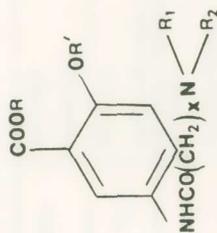
T A B L E A U IV

Alcoxy-2 chloracétamido-5 benzoates d'alcoylesters.



R	R'	x	Rend. %	F ^o	C		H		N	
					Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %
CH ₃	C ₂ H ₅	1	82	95-6 ^o	53,0	53,2	5,2	5,3	5,2	5,4
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	90	101-3 ^o	54,6	54,9	5,7	5,8	4,9	5,0
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	78	100-1 ^o	56,1	56,4	6,0	6,0	5,0	4,7
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	1	80	83-4 ^o	57,4	57,7	6,4	6,3	4,5	4,8
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	79	76-7 ^o	58,6	58,6	6,8	6,9	4,3	4,4
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	1	80	86-8 ^o	55,1	55,3	6,0	5,7	4,6	4,4
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	70	103-5 ^o	57,4	57,9	6,4	6,5	4,5	4,7
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	72	70-1 ^o	57,4	57,7	6,4	6,6		

T A B L E A U V
Alcoxy-2 alcoylaminoacylamino-5 benzoates d'alcoylesters.



R	R'	X	-N $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	Bases		Sels									
				Rendement %	F	F	C		H		N				
							Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %			
CH ₃	C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	82	88-9 ⁰	chlorhydrate picrate	132-4 ⁰ 162-3 ⁰	57,7 49,2	57,8 49,1	7,3 5,1	7,3 4,8	8,1 13,0	8,2 13,1		
CH ₃	C ₂ H ₅	1	piperidino-	90	69-70 ⁰	chlorhydrate picrate	169-71 ⁰ 90-1 ⁰	57,2 50,3	57,0 50,7	7,1 5,0	6,9 5,1	7,8 12,7	7,7 12,3		
CH ₃	C ₂ H ₅	1	morpholino-	91	92-4 ⁰	chlorhydrate picrate	167 ⁰ 143-5 ⁰	53,6 47,9	53,3 47,9	6,4 4,6	6,2 4,6	7,8 12,7	8,0 12,6		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	diméthylamino-	88	huileux	tartrate picrate	140-2 ⁰ 155-6 ⁰	51,3 48,2	50,9 48,1	6,3 4,8	6,1 4,7	6,3 13,4	6,1 13,5		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	85	"	chlorhydrate picrate	125-6 ⁰ 135-7 ⁰	56,9 50,1	56,4 50,3	7,6 5,3	7,1 5,3	7,8 12,7	7,5 12,8		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	piperidino-	88	"	chlorhydrate picrate	143-5 ⁰ 74-8 ⁰	58,3 51,2	58,4 51,3	7,3 5,2	7,1 5,5	7,6 12,4	7,6 11,9		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	pyrrolidino-	78	"	chlorhydrate	124-6 ⁰	57,2	56,7	7,1	6,9	7,8	7,8		

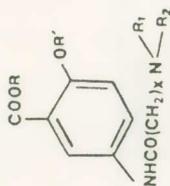
Tableau V (suite)

R	R'	x	R ₁ -N< R ₂	Bases		Sels							
				Rendement %	F	F	C		H		N		
							Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1	morpholino-	80	huileux	135-7 ⁰	54,8	54,4	6,8	6,8	7,5	7,5	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	1	diméthylamino-	82	"	105-7 ⁰	48,8	48,3	4,8	5,0	12,4	11,9	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	1	diéthylamino-	79	"	136-7 ⁰	53,4	53,7	6,8	6,8	5,9	5,8	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	1	pipéridino-	88	"	105-7 ⁰	50,1	50,1	5,3	5,8	12,7	12,5	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	1	pyrrolidino-	73	"	132-3 ⁰	55,2	55,2	7,2	7,0	5,6	5,5	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	morpholino-	81	"	93-4 ⁰	51,8	51,9	5,7	5,8	12,1	12,3	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	diéthylamino-	78	"	161-2 ⁰	60,2	59,9	7,8	7,7	7,0	7,4	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	pipéridino-	85	77-8 ⁰	128-30 ⁰	59,3	59,7	7,6	7,6	7,3	7,2	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	morpholino-	80	86-7 ⁰	136-7 ⁰	52,0	52,3	5,4	5,1	12,1	12,4	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	diéthylamino-	83	huileux	164-5 ⁰	56,9	56,8	7,3	7,3	7,0	6,8	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	pipéridino-	78	"	151-3 ⁰	58,0	58,5	7,8	8,2	7,5	7,5	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	morpholino-	80	"	123-4 ⁰	51,0	51,1	5,5	5,8	12,4	12,4	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	pipéridino-	85	77-8 ⁰	188-9 ⁰	59,3	59,5	7,6	7,6	7,3	7,4	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	morpholino-	80	86-7 ⁰	103-4 ⁰	52,0	52,4	5,4	5,5	12,1	12,1	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2	pipéridino-	80	86-7 ⁰	178-9 ⁰	55,8	55,4	7,0	7,0	7,2	7,0	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	diéthylamino-	83	huileux	151-2 ⁰	49,7	49,7	5,0	5,1	12,1	12,1	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	diéthylamino-	83	huileux	105-6 ⁰	56,0	56,5	7,4	7,6	5,4	5,4	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	diéthylamino-	83	huileux	82-4 ⁰	52,6	52,7	5,9	5,8	11,8	11,7	

Tableau V (suite)

R	R'	X	R ₁ -N R ₂	Bases		Sels									
				Rendement %	F	F	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	piperidino-	84	huileux	chlorhydrate	171-2 ^o	61,1	60,8	8,1	8,1	6,8	6,9		
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	78	"	picrate	89-91 ^o	53,6	53,8	5,8	5,6	11,6	11,5		
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	1	piperidino-	81	62-5 ^o	fumarate	139-41 ^o	58,4	58,3	7,1	7,3	6,2	6,3		
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	1	morpholino-	82	90-2 ^o	picrate	141-3 ^o	51,2	51,2	5,5	5,5	12,4	12,3		
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	1	piperidino-	86	huileux	chlorhydrate	163-4 ^o	59,3	59,1	7,6	7,4				
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	diéthylamino-	90	"	picrate	131-3 ^o	52,0	52,0	5,4	5,3	12,1	12,2		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	93	"	chlorhydrate	173-4 ^o	55,9	55,9	7,0	7,0	7,2	7,2		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	piperidino-	96	"	fumarate	96-7 ^o	49,7	49,9	5,0	5,1				
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	diéthylamino-	86	huileux	picrate	133-4 ^o	59,2	59,2	7,3	7,3	6,0	5,9		
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	piperidino-	90	"	chlorhydrate	88-90 ^o	51,8	51,8	5,7	5,7	12,1	11,9		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	93	"	picrate	180-2 ^o	60,2	60,3	7,8	7,9	7,0	6,8		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	piperidino-	96	"	chlorhydrate	127-9 ^o	59,2	59,1	7,3	7,5	6,0	6,0		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	piperidino-	96	"	picrate	105-6 ^o	51,8	51,7	5,7	5,8	12,1	12,3		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	piperidino-	96	"	chlorhydrate	168-70 ^o	60,2	60,4	7,8	7,7	7,0	7,2		
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	piperidino-	96	"	picrate	120-1 ^o	52,8	53,0	5,6	5,7	11,8	12,0		

T A B L E A U VI



R	R'	x	-N $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$	Toxicité LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀	Activité relative	Effet irritant
CH ₃	C ₂ H ₅	1	piperidino-	280	1,78	0,65	ir.
CH ₃	C ₂ H ₅	1	diéthylamino-	290	0,66	1,74	ir.
C ₂ H ₅	H	1	morpholino-	605	4,00	0,29	B.t.
C ₂ H ₅	H	2	piperidino-	290	7,50	0,15	ir.
C ₂ H ₅	H	1	piperidino-	460	1,00	1,15	t. ir.
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	2	diéthylamino-	250	0,39	2,9	t.ir.
C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	2	diéthylamino-	265	n		t. ir.
C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	1	diéthylamino	430	1,38	0,83	t. ir.
Lidocaine				134	1,15	1	b.t.

n : neutre, B. t. : bien toléré, ir. : irritant, t. ir. : Très irritant.

BIBLIOGRAPHIE

1. N. Löfgren, Arkiv Kemi, Mineral, Geol. **22A**, N. 18 (1946).
2. N. Löfgren, «Studies on local anesthetics, Xylocaine a new synthetic drug». Ivar Haeggströms, Stockholm, 1948.
3. Büchi and Perlia, Arzneimittel Forsh. **10**, 1, 117, 174, 297, 465, 554, 745, 930, 1016 (1960). **11**, 62, 877 (1961).
4. Perkow, Arzneimittel Forsh. **10**, 1020 (1960).
5. S. Wiedling and C. Tegnér, Progress in Medicinal Chemistry, Vol. 3, p. 365.
6. C. Y. Rohmann - B. Scheurla, Arch. Pharm. **274**, 110 (1936).
7. H. Vanderhaege - P. U. Colosy - M. J. Claesen, Pharm. Pharmacol. **6**, 119 (1954).
8. K. Miescher, Helv. Chim. Acta **15**, 163 (1932).
9. A. Einhorn - M. Oppenheimer, Ann. Chem. **311**, 154 (1900).
10. E. O. Clinton - S. C. Laskowski - U. J. Salvador - H. G. Bates - P. M. Carroll, J.A.C.S. **79**, 2285. (1957).
11. A. Contonassios, Thèse de Chimie, Athènes 1965.
12. A. Wander - A. G. Swiss, Patent 265, 667 (1950). Chem. Abstr. **45**, P. 7148 b (1951).
13. W. Grimme - H. Schmitz, Ber. **84**, 743 (1951).
14. G. Tsatsas et C. Sandris, Praktika de l'Académie d'Athènes **35**, 372-8 (1960).
15. M. C. Bender - J. Kezdy - B. Zemer, J.A.C.S. **85**, 3017 (1963).
16. Raiziss - Proskouriakoff, J.A.C.S. **44**, 791 (1922).
17. Hirsch, Berichte **33**, 3239.
18. Epstein - Meyer, J.A.C.S. **77**, 4059 (1955).
19. Herre, Berichte **28**, 598.
20. A. Einhorn, Zentral Blatt. 1900 II 303.
21. Hübner, Ann. Chem., **195**, 15.
22. Litchfield and Wilcoxon, J. Pharmacol. Expt. Therap. **96**, 113 (1949).
23. S. Susina - F. Hiter - F. Siegel - M. Blake, J. Pharmac. Sci., **51**, 1166 (1962).
24. M. Chance - H. Lobstein, J. Pharmacol. Expt. Therap. **82**, 303 (1944).