

# Nouveaux esters aminés antispasmodiques

Autor(en): **Gold-Aubert, Ph. / Locher, A.-M. / Schmidt-Ginzkey, Y.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Archives des sciences [1948-1980]**

Band (Jahr): **12 (1959)**

Heft 1

PDF erstellt am: **30.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-739050>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Série péeltique inférieure  
du mont Everest.

Même faciès que dans la série  
supérieure. Granitisation et  
métamorphisme accrus.

Ces subdivisions correspondent à celles, plus générales, données par M. S. Krishnan (1952) et les confirment. Par analogie, les calcaires peuvent être datés du Dévonien ou Permien. La série péeltique serait du Silurien supérieur ou du Dévonien inférieur.

(Cf. Wadia, 1953, p. 169.)

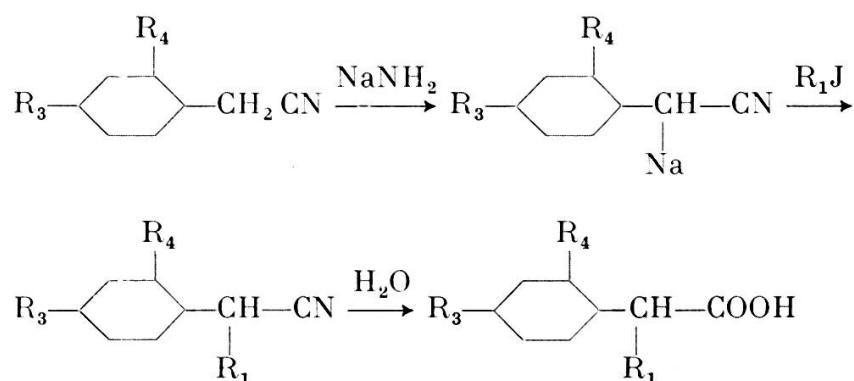
Genève, le 20 janvier 1959.

**Ph. Gold-Aubert, A.-M. Locher et Y. Schmidt-Ginzkey.** —  
*Nouveaux esters aminés antispasmodiques.*

Dans la recherche de nouveaux antispasmodiques, une classe particulière d'esters-aminés a retenu notre attention. Ce sont des esters dérivés des diéthanol- et diisopropanol-pipérazines avec les acides phénylacétiques substitués en  $\alpha$  par des alcoyles.

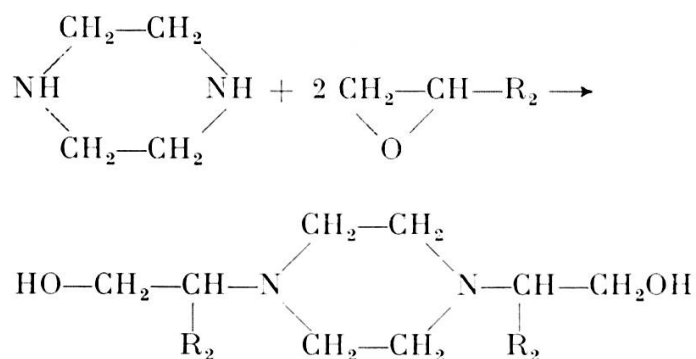
### I. *Partie chimique.*

Les acides phénylacétiques  $\alpha$ -substitués ont été préparés par les méthodes classiques [2] selon le schéma suivant:

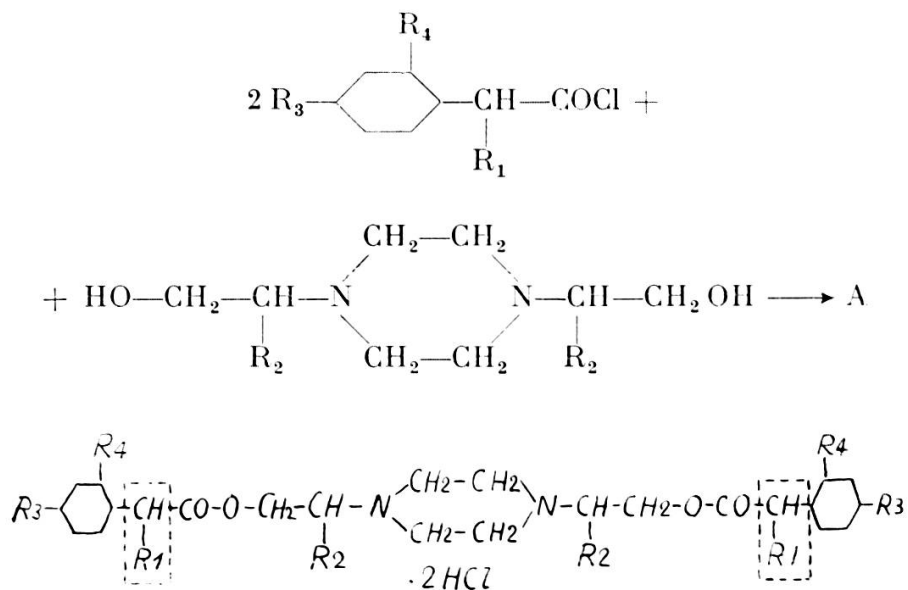


Les diols dérivés de la pipérazine ont été obtenus en modifiant les méthodes décrites par Fourneau [1] et Pyman [4] en

faisant réagir à  $-20^{\circ}$  l'hydrate de pipérazine en solution méthanolique par une solution méthanolique d'oxyde d'éthylène ou de son analogue :

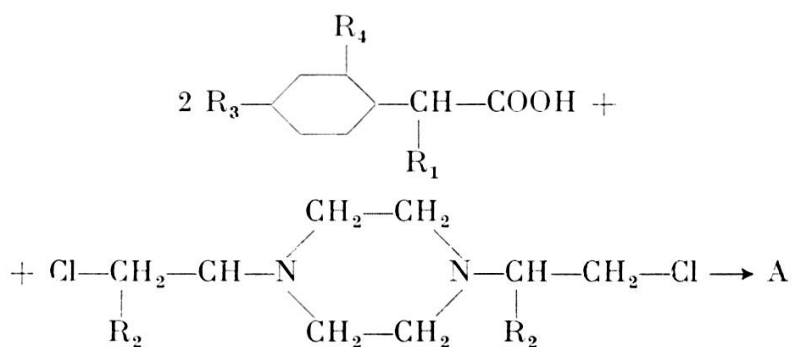


La condensation des diols avec les chlorures d'acides s'effectue avec des rendements variables, avec ou sans solvants, avec ou sans accepteur d'acide chlorhydrique, par exemple selon la réaction :

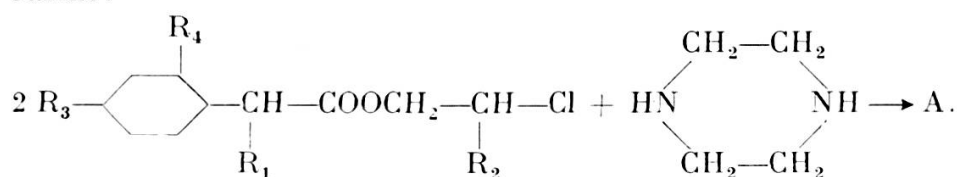


Formule A

On a également utilisé d'autres procédés de synthèse. Par la condensation de la di-(chloréthyl)-N, N<sup>1</sup>-pipérazine avec les acides phénylacétiques  $\alpha$ -substitués :



Ou encore, par condensation des esters chloréthylques des acides phénylacétiques  $\alpha$ -substitués avec l'hydrate de pipérazine:



Trois esters substitués, du même type, dérivés de l'acide benzoïque, ont en outre été synthétisés. Ils ne comportent donc pas le groupement  $-\text{CH}-\text{R}_1$  de la formule A. Ils sont indiqués par la lettre B dans le tableau I.

TABLEAU I.

N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	P.F.	P.M.	N <sub>cal.</sub>	N <sub>tr.</sub>
1	—H	—H	—H	—H	228-30	483	5.80	5.85
2	—H	—H	—OCH <sub>3</sub>	—H	210°	543	5.15	5.12
3	—CH <sub>3</sub>	—H	—H	—H	210	511	5.48	5.55
4	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—H	—H	223	539	5.19	5.21
5	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—Cl	—H	218	608	4.60	4.85
6	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—CH <sub>3</sub>	—H	—H	210 D	567	4.93	4.88
7	—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> <i>n</i>	—H	—H	—H	216	567	4.90	4.92
8	—id. iso	—H	—H	—H	220	567	4.90	4.86
9	—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> <i>n</i>	—H	—H	—H	205	595	4.70	4.65
10	—id. iso	—H	—H	—H	228	595	4.70	4.70
11	—C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> <i>i</i>	—H	—H	—H	220	623	4.49	4.50
12	CH <sub>3</sub> CO—	—H	—H	—H	228 D	567	4.90	4.92
13	—benzyl	—H	—H	—H	257-9	663	4.22	4.26
14	—phényl	—H	—H	—H	250	635	4.42	4.42
15	B	—H	—Cl	—H	210 D	523	5.30	5.37
16	B	—H	—Cl	—Cl	230 D	593	4.72	4.77
17	B	—H	—OCH <sub>3</sub>	—H	251 D	515	5.45	5.38

Les esters aminés du tableau I ont été préparés par les méthodes ci-dessus.

## II. *Partie pharmacologique.*

Pour tester les activités antispasmodiques de ces dérivés, nous avons eu recours à la technique selon A. von Muralt [3]. Les fragments d'iléon de cobaye sont prélevés dès la sacrifice et montés dans le thermostat à 38°. La préparation est maintenue dans le liquide de Tyrode aéré et l'on enregistre les contractions obtenues en présence de diverses concentrations.

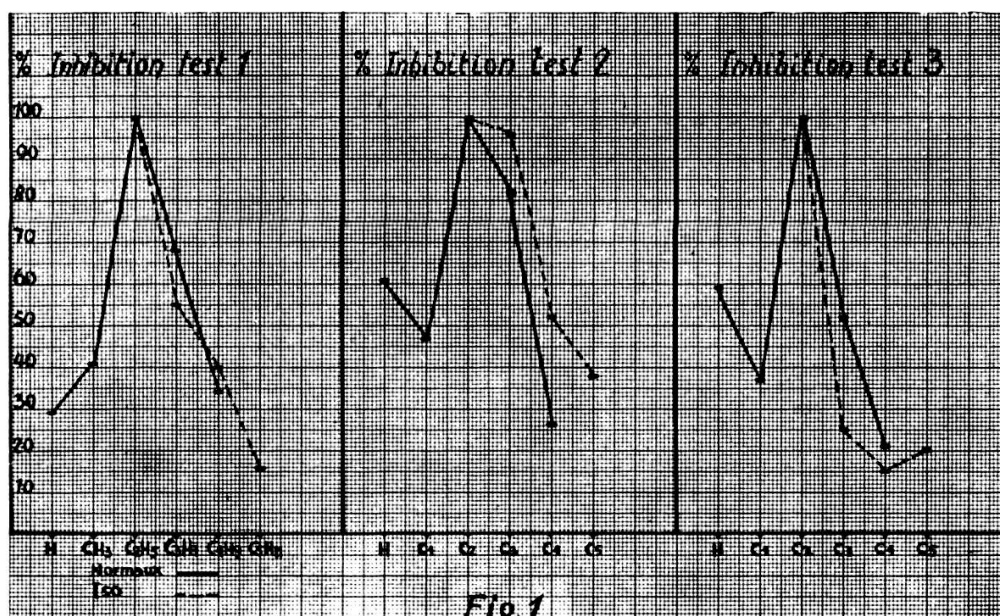
- 1) de chlorure d'acétylcholine (sol test:  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$ );
- 2) de chlorure d'histamine (sol. test:  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$ );
- 3) de chlorure de baryum (sol. rest:  $10^{-4}$  à  $10^{-5}$ ).

TABLEAU II.

*Activité spasmolytique des substances de formule A.*

N <sup>os</sup> des substances (conc. $10^{-5}$ )	1 Test anti-cholinergique (pour-cent d'inhibition)	2 Test anti-histaminique (pour-cent d'inhibition)	3 Test au BaCl <sub>2</sub> (pour-cent d'inhibition)
1	29%	61%	59%
2	85	62	49
3	41	47	37
4	100	j. q. conc. $2 \cdot 10^{-6}$ 100%	100
5	100	j. q. conc. $5 \cdot 10^{-6}$ 100%	100
6	90	100	64
7	68	82	52
8	55	96	25
9	34	26	21
10	40	52	15
11	16	38	20
12	40	24	3
13	55	96	25
14	34	42	31
15	76	71	35
16	63	58	68
17	85	85	41

Ces substances sont ajoutées au bain sans antispasmodique, puis en présence d'un de ceux-ci, enfin après lavage. La mesure des pour-cents des inhibitions produites par les diverses substances sur les contractions-tests nous donne des renseignements sur les actions antiacétylcholinique (anticholinergique), anti-histaminique et antispasmodique (type papavérine) des produits étudiés.



Le résumé des expériences effectuées est rapporté dans le tableau II. Les substances étant désignées par leur numéro correspondant à ceux du tableau I. Nous avons choisi à titre de comparaison pour les trois tests, la concentration de  $10^{-5}$  de substance, les chiffres indiquent les moyennes des pour-cents de l'inhibition des contractions par rapport aux contractions-tests.

#### *Conclusions.*

1. Tous les composés de cette série (de structure générale A) présentent une certaine activité antispasmodique.
2. Dans le tableau I et la figure 1, on constate que les trois composés qui présentent la plus grande activité sont des esters de l'acide phényl-éthyl-acétique.

3. Parmi les esters des acides phénylacétiques  $\alpha$ -alcoyl-substitués de la diéthanol-pipérazine, l'activité antispasmodique *in vitro* croît si l'alcoyle passe du méthyle à l'éthyle, puis décroît rapidement avec l'allongement de la chaîne (propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, isoamyl-). L'activité maximum a lieu pour l'ester phényléthylacétique.

4. Les modifications dans le noyau ne semblent pas augmenter les actions antispasmodiques.

5. Les esters phénylacétiques sont plus actifs que les esters benzoïques correspondants.

*Summary.*

The syntheses of some new esters of diethanol- and diisopropanol-piperazines have been carried out and have yielded a new series of antispasmodics. The most active of these substances bears a phenyl and an ethyl group on the acid radical of the ester.

*Université de Genève.  
Institut de Thérapeutique.*

BIBLIOGRAPHIE

1. FOURNEAU, E., *Bull. Soc. chim. France*, 45, 1172 (1929).
2. LUMIÈRE, A. et F. PERRIN, *C. R. hebd. séances Acad. Sci.*, 183, 617 (1926).
3. VON MURALT, A., *Praktische Physiologie*. Springer, Berlin (1953).
4. PYMAN, F. L., *J. Chem. Soc.*, 93, 1803 (1908).

**C. Fleury.** -- *De la nature atropinique de l'effet antistraub.*

Le phénomène de Straub, chez la souris, connu depuis 1911, ne fut utilisé que pour déceler et doser la morphine <sup>1</sup>.

Il représente vraisemblablement une réponse centrale, bas située, à la morphine, d'après les observations faites dans les deux cas suivants:

- a) La section de la moelle au niveau dorsal abolit le redressement caudal sous l'influence de la morphine, tandis que l'effet de la strychnine demeure [8, 9];

<sup>1</sup> Voir bibliographie dans [2].