

Cours de chimie thérapeutique
3^{eme} année Pharmacie

Les anesthésiques locaux

Dr AISSAOUI M.D.
Enseignant chercheur H-U en Chimie
Thérapeutique



HISTORIQUE:

- ★ L'une des conquêtes les plus utiles de l'art de guérir

Anesthésie locale ➡ Pratiquée par le froid,

Chlorure d'éthyle, anhydride arsénieux, phénol dans les douleurs

dentaires ➡ **Cocaïne**

1857: Extraction de la cocaïne des feuilles de Coca au laboratoire de Wöhler par ses élèves.

1860, Les usages de cet anesthésique s'affirmèrent.

1900-1910: des anesthésiques locaux de synthèse sont ajoutés et sont préférés.

Définition:

Les anesthésiques locaux sont des substances s'opposant de **façon réversible** à la propagation de l'influx nerveux, sans entraîner la perte de conscience et de sensibilité générale.

Agissent par **contact** au niveau des terminaisons nerveuses ou des troncs nerveux.

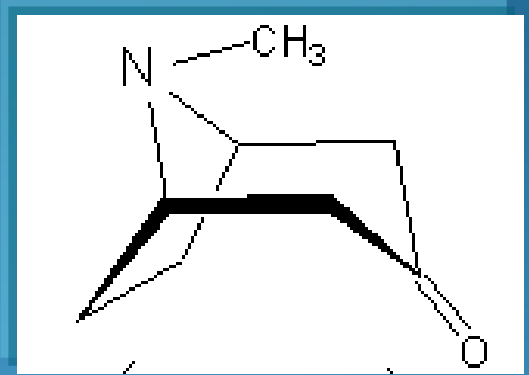
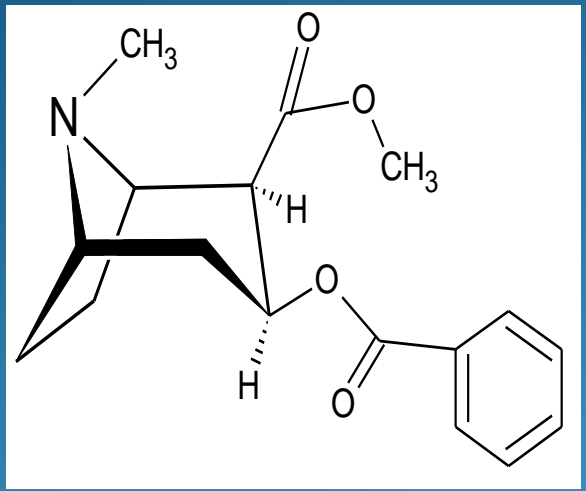


Différents types d'anesthésie :

- ★ Anesthésie de surface : peau ou muqueuses
- ★ Anesthésie d'infiltration: contact direct de la substance avec les terminaisons nerveuses intradermiques et sous-cutanées.
- ★ Anesthésie tronculaire : au voisinage d'un tronc nerveux
- ★ Rachianesthésie : au niveau des espaces intravertébraux lombaires.
- ★ Anesthésie épidurale: injection dans l'espace épidural au niveau de la quatrième vertèbre sacrée.

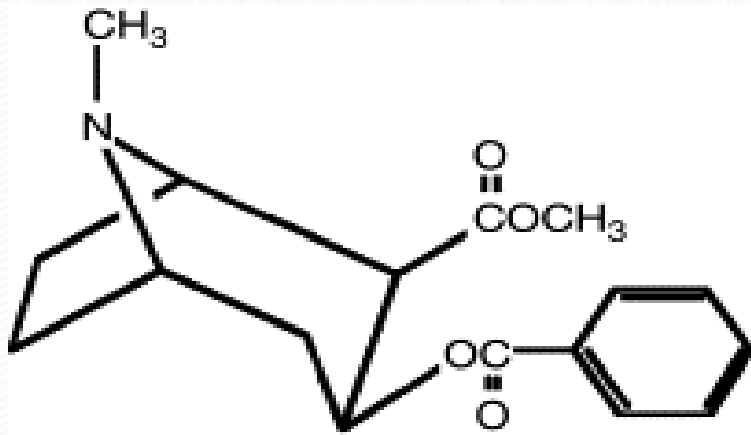


1-la cocaïne :

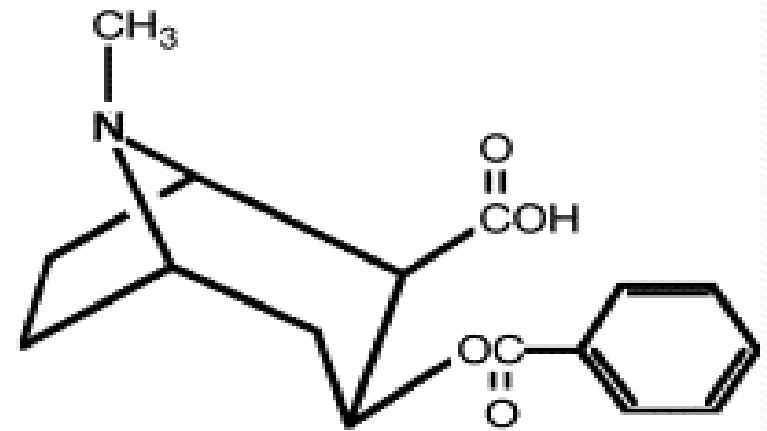


Soumis à l'hydrolyse par les acides, la cocaïne se scinde en acide benzoïque, alcool méthylique et ecgonine.

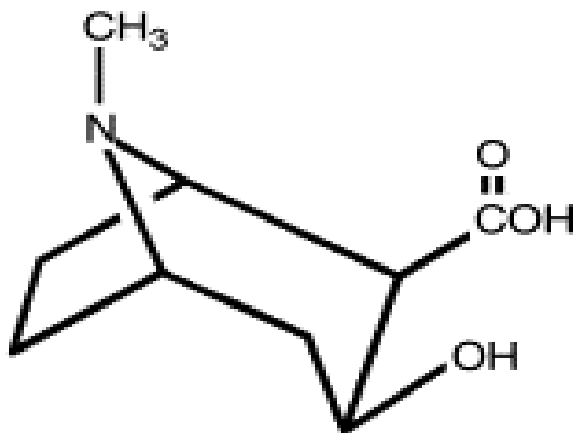
L'ecgonine, oxydé par le bichromate de potassium en milieu acide conduit à une cétone: le Tropanone.



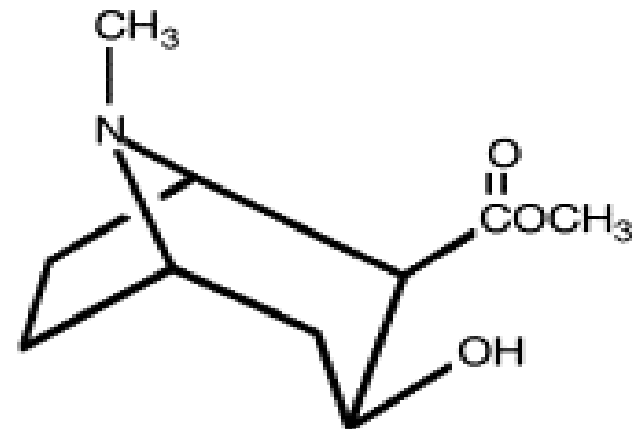
Cocaine



Benzoylecgonine



Ecgonine



Ecgonine methyl ester

Préparation :

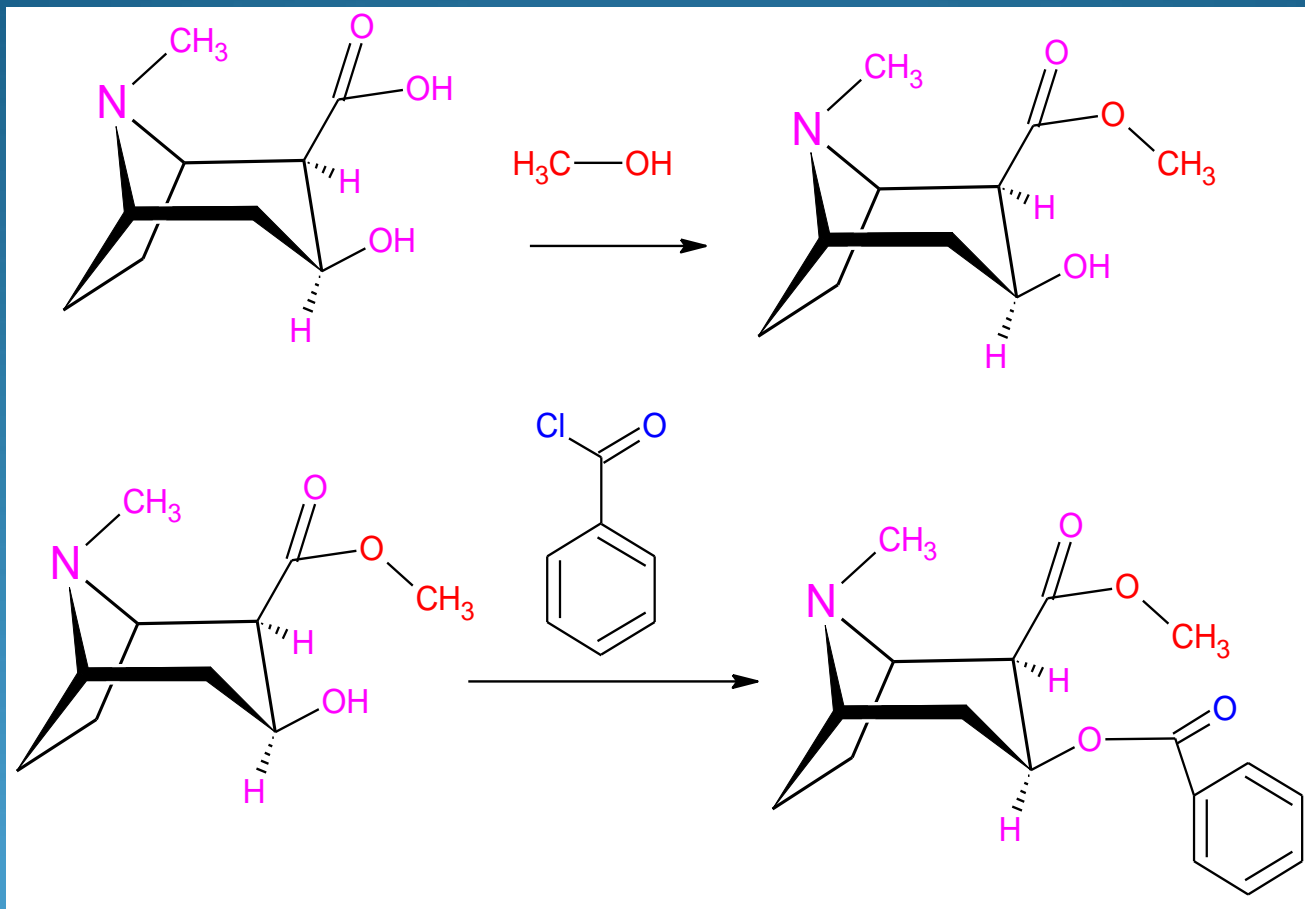
Extraction:



L'alcaloïde Cocaïne est déplacé par carbonate de sodium et extraite à l'éther; Le produit brut est purifié par recristallisation dans l'éther.



Synthèse:



Propriétés :

- Physiques:

Solide incolore, de saveur amère.

- La cocaïne base fond vers 90°C en se sublimant.
- Soluble dans la plupart des solvants organiques et dans les huiles, très peu soluble dans l'eau.
- Pouvoir rotatoire lévogyre « l » .

- Chimiques:

Base monovalente: donne des sels bien cristallisés, soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther

Donne des réactions de précipitation:

- Avec les réactifs généraux des alcaloïdes
- Avec le KMnO_4 donne précipité violet.

Elle s'hydrolyse :

- Par H_2O à l'ébullition: méthanol + benzoylecgonine.
- Par H_2SO_4 (à 20%) à chaud:

Deux groupes esters touchés: ecgonine+ méthanol+acide benzoïque.

Méthanol + ac.benzoïque= Benzoate de méthyle.

Cocaine

Usage thérapeutique

Utilisée S/F de Chlorhydrate.

Ses usages sont exclusivement et de plus en plus rarement limités à l'anesthésie locale de contact ou de surface(Oeil,muqueuses.....).

La **Cocaine** et ses sels donnent lieu à la **toxicomanie** .



2-les anesthésiques locaux de synthèse:


Obtention des substances ne présentant pas les inconvénients de la Cocaïne.

Travaux s'inspirent de la structure de la cocaïne, puis 

Molécules dérivant des précédentes, ne présentant plus avec la cocaïne que des rapports très lointains.

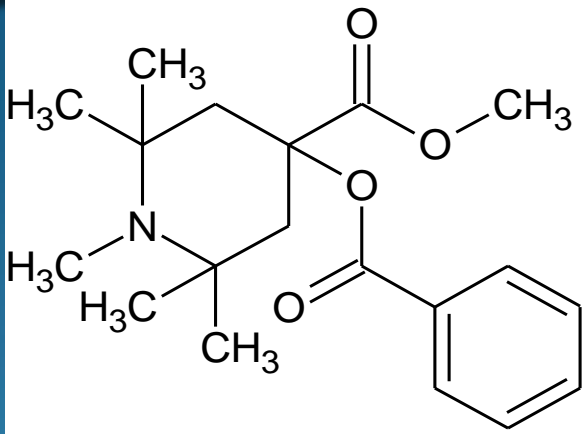
- ** Des Eucaines.
- ** Des benzoates d'amino-alcools.
- ** Des para-amino-benzoate d'amino-alcools.
- ** Des para-alcoxy-benzoate d'amino-alcools.
- ** Des composés divers.

 **Les Eucaines**

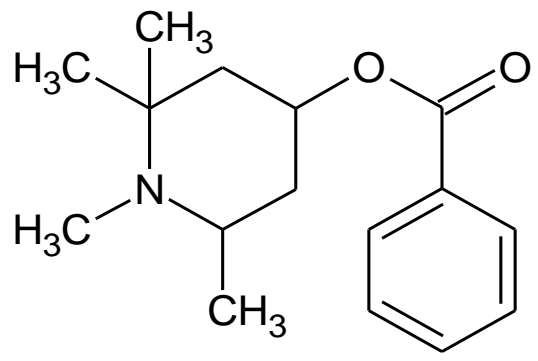
La benzoylation, élément déterminant de l'apparition des propriétés anesthésiques locales  fonction fondamentale: Ester benzoïque d'un amino-alcool.

1897, Synthèse des Eucaines: 1ère étape de la réalisation d'anesthésiques locaux de synthèse.

Composés pipéridiniques : conserver des esters benzoïques d'amino-alcool de structure analogue à celle de la Cocaïne.



Eucaine A



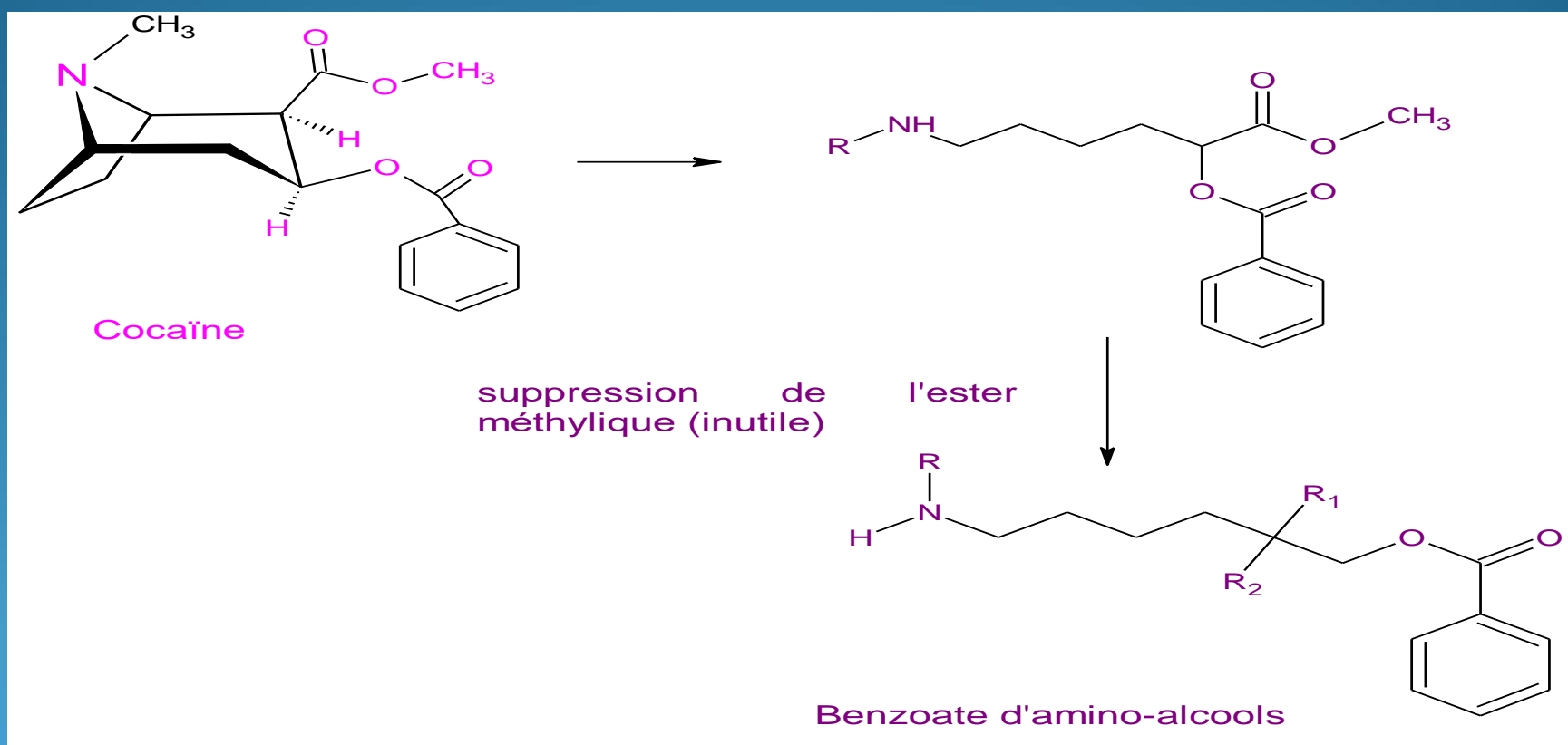
Eucaine B

Composés actifs  noyau tropane n'est pas indispensable, un seul groupement ester est suffisant.

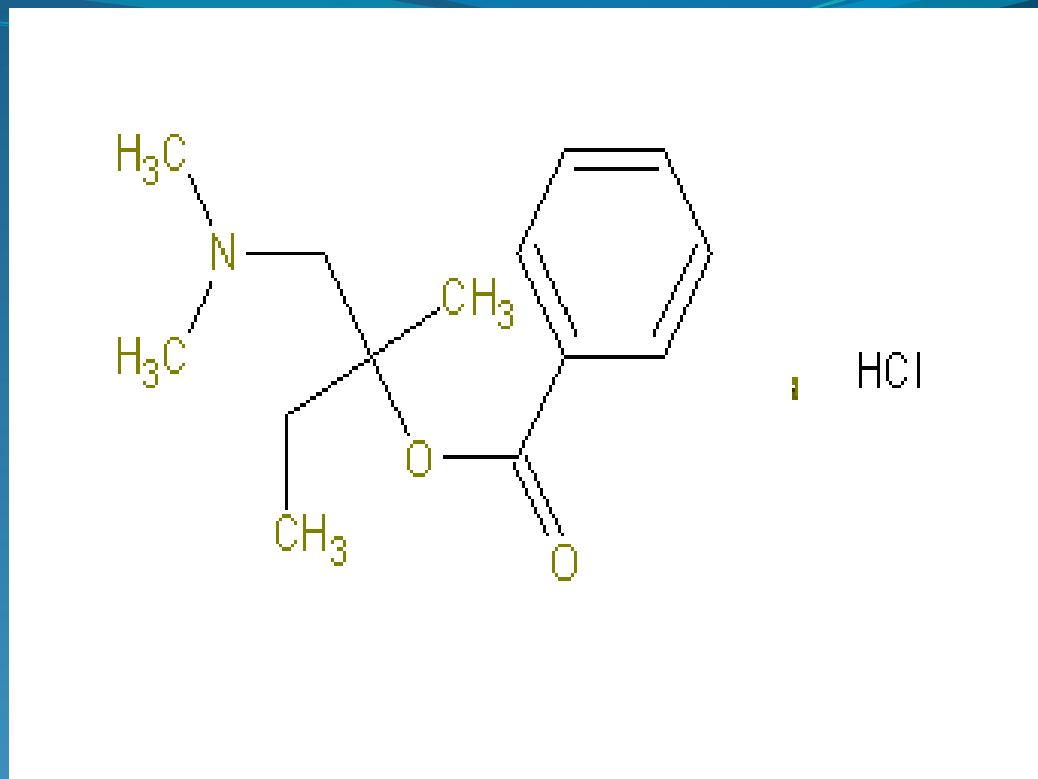
Suppression du **noyau piperidinique**: support d'**activité** mais aussi source de **toxicité**.

Les Benzoates d'amino-alcools:

Conception de Fourneau: s'écarta de schéma structural de *la Cocaïne*, rassembler en une molécule les fonctions chimiques principales de ces alcaloïdes.



✳ Structure:

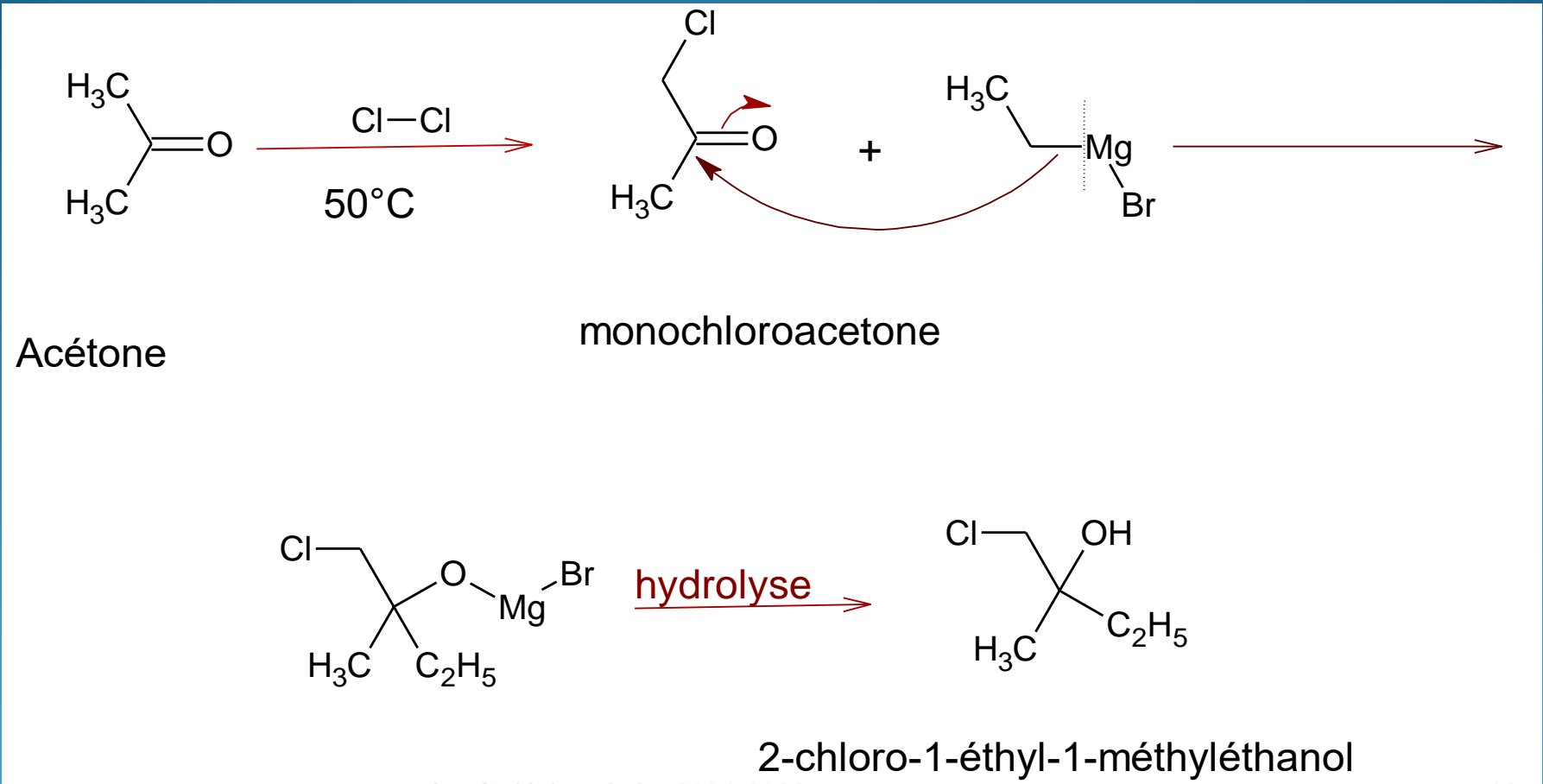


Chlorhydrate du benzoate de 2- diméthylamino-1-éthyl-1-méthyl éthyle

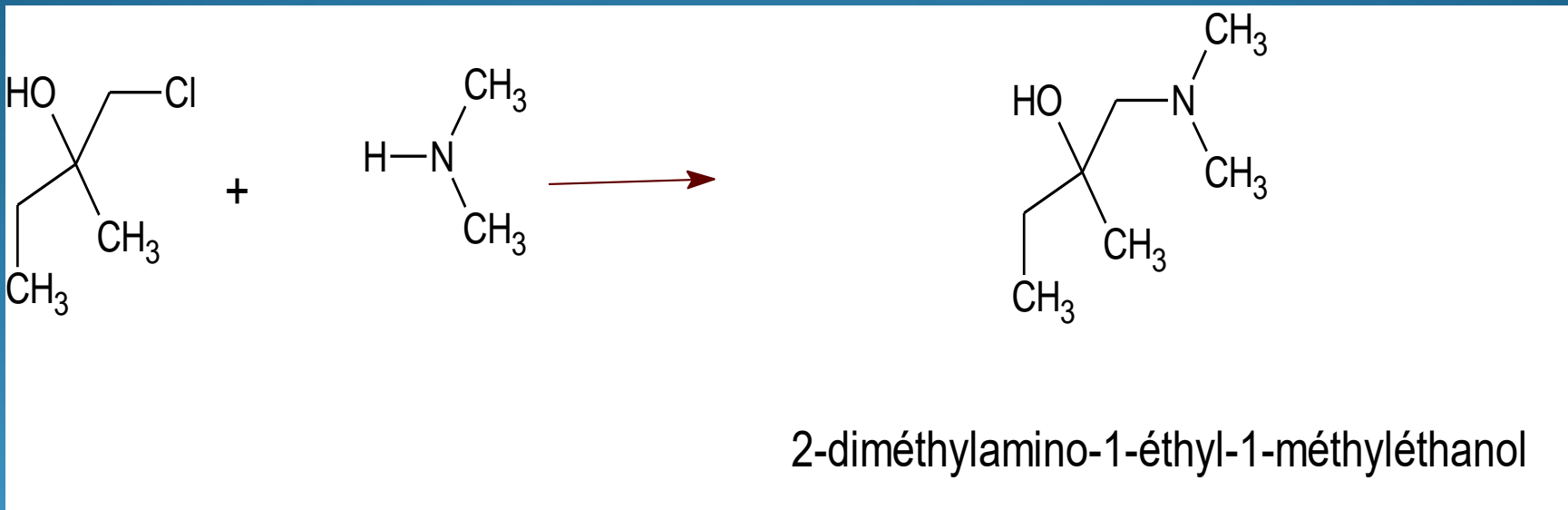
Amyleine D.C
Stovaine N.D

✳ Préparation: En deux étapes

🌀 Préparation de l'amino-alcool: en deux étapes



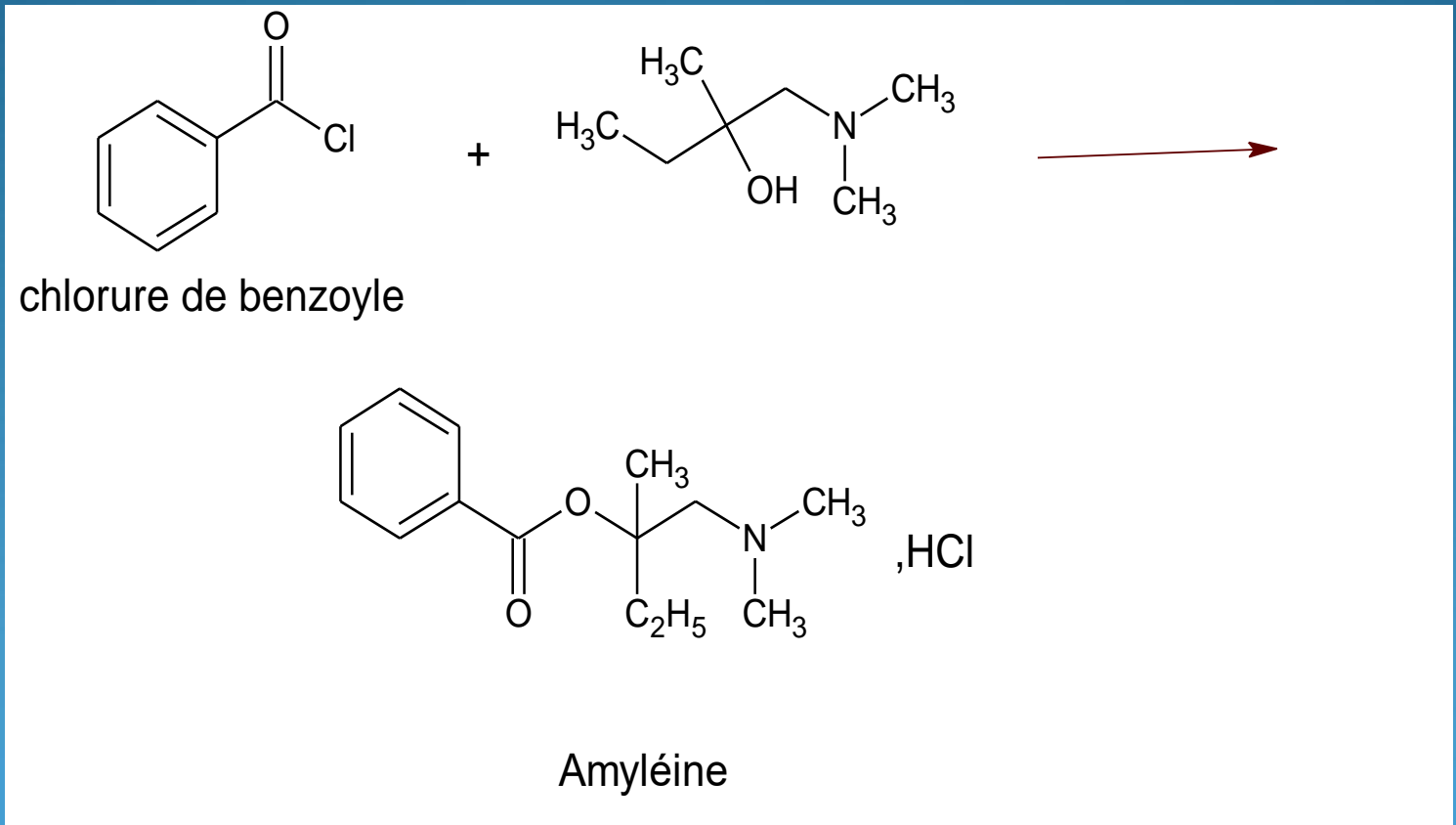
B- Condensation du composé obtenu avec diméthylamine:



2-diméthylamino-1-éthyl-1-méthyléthanol

↪ Préparation de l'Amyleine:

Action du chlorure de benzoyle sur l'amino-alcool



✳ **Propriétés:**

- Solide blanc, de saveur fraîche.
- Soluble dans l'eau et dans l'alcool, altérable à la lumière.
- La base précipite par la soude, le borate de sodium.
- Précipitation par la plupart des réactifs des alcaloïdes.
- Action des acides:

** **H₂SO₄**: hydrolyse



** **HNO₃**: hydrolyse puis oxydation



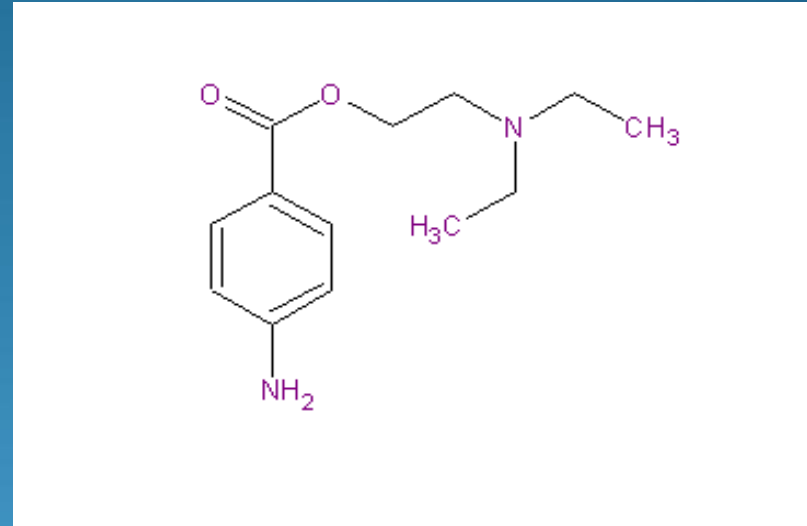
Usage: Anesthésie tronculaire;

Mauvais anesthésique de surface.

Para -amino-benzoates d'amino-alcools:



Structure:

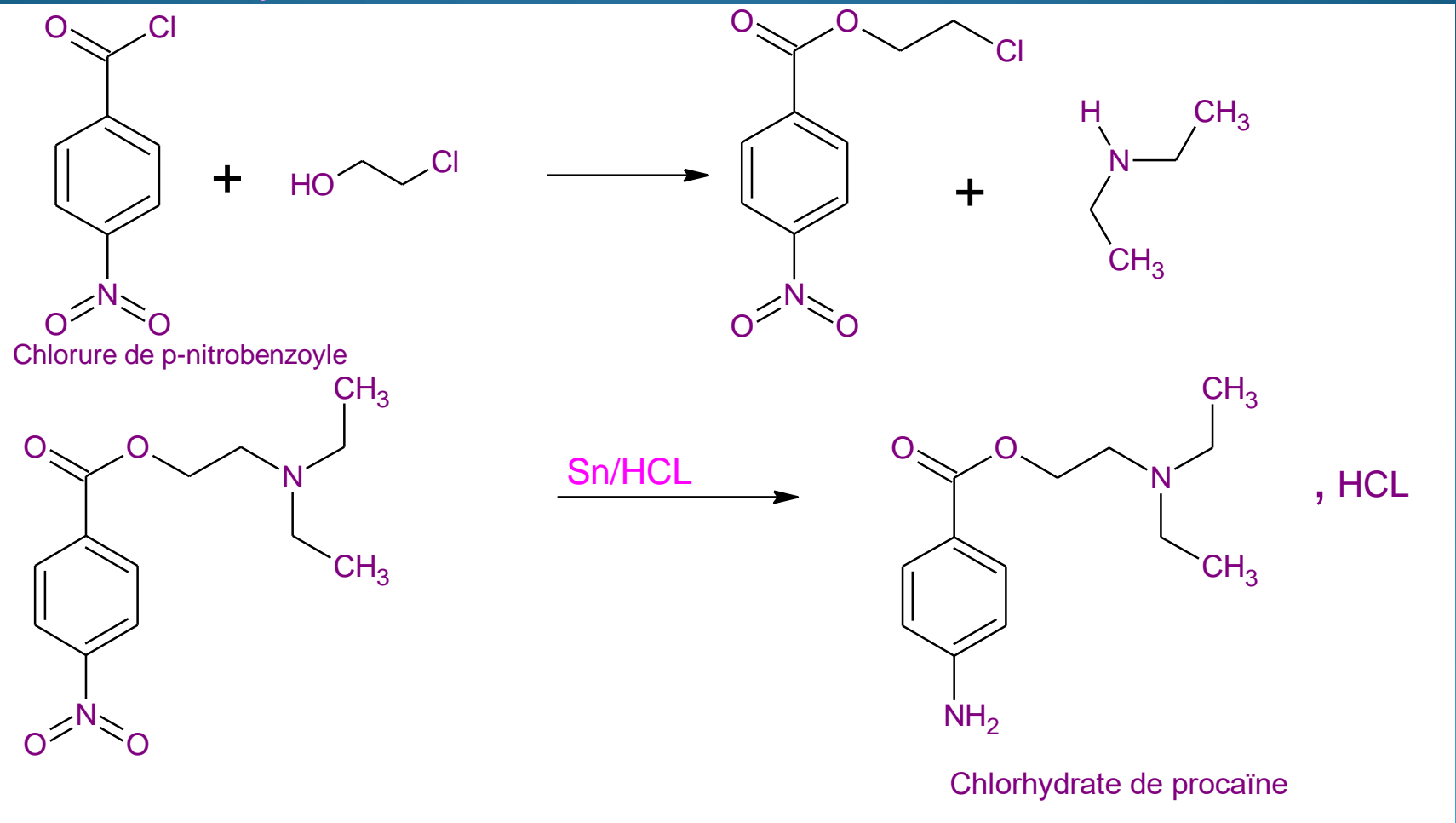


Para aminobenzoate de 2- diéthylaminoéthyle

Procaine D.C.I

NOVOCAINE N.D

Préparation:





Propriétés:



- Solide incolore de saveur nauséuse.
- La base est soluble dans la plupart des solvants organiques et dans les huiles.
- Le chlorhydrate très soluble dans l'eau, l'alcool et insoluble dans l'éther.
- les sels de procaine possèdent des propriétés réductrices: décoloration du KMnO_4
- Le groupe NH_2 est diazotable; après addition de nitrite de sodium en présence d'HCl dilué puis d'une solution β -naphтол dans la soude: précipité rouge azoïque.

Usage:

-Bon anesthésique d'infiltration, additionné d'adrénaline permet de maintenir le produit au point d'injection

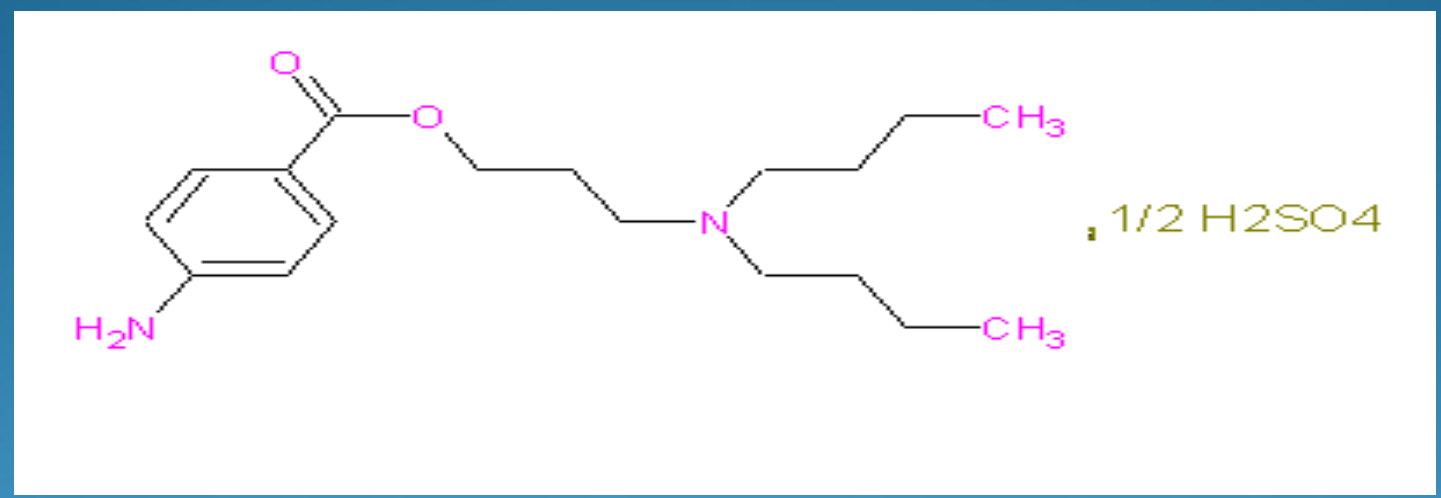
-Action dépressive sur le myocarde, l'asthme, angine de poitrine.

-Inconvénients: dus au groupe amine primaire.

✦ Dérivés de la Procaine:



Allongement de la chaîne:

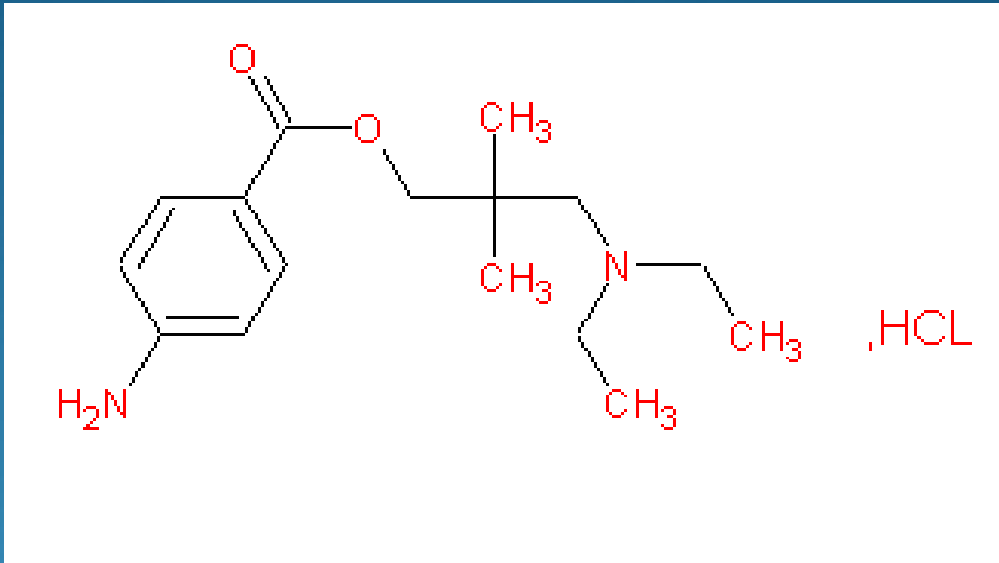


Sulfate du para-aminobenzoate de 3-dibutylaminopropyle

Butacaine .D.C.I

Butelline .N.D

**** Anesthésique d'infiltration mais aussi anesthésique local dit de surface: précieux en ophtalmologie.**

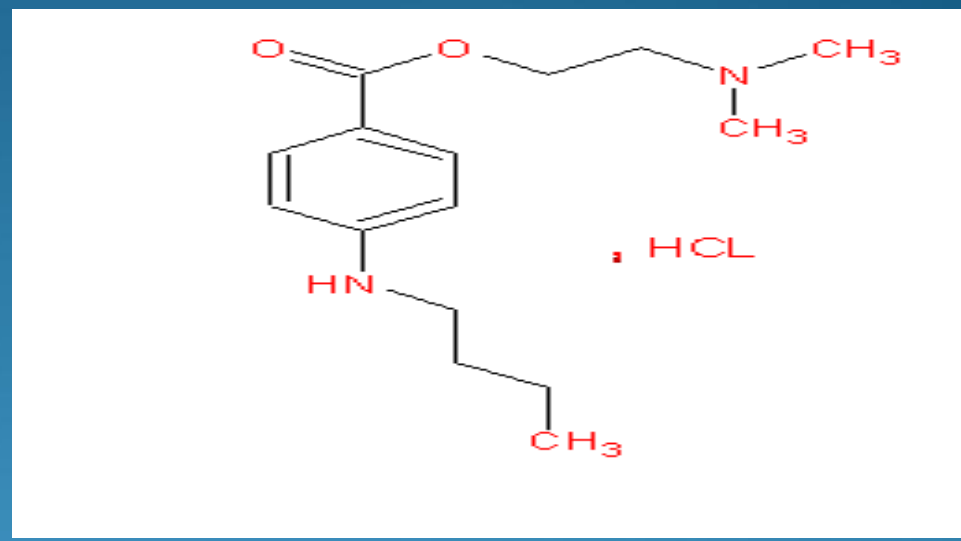


Chlorhydrate du p-aminobenzoate de 3-diéthylamino-2,2 diméthylpropyl

Diméthocaine D.C.I
Loracaine N.D

Même emploi que la procaine

Substitution du groupe amino-aromatique:



Chlorhydrate du P- butylaminobenzoate de 2- diméthylaminoéthyl

Tetracaine D.C.I

Pantocaine N.D

Plus toxique que la Cocaine mais plus actif comme anesthésique

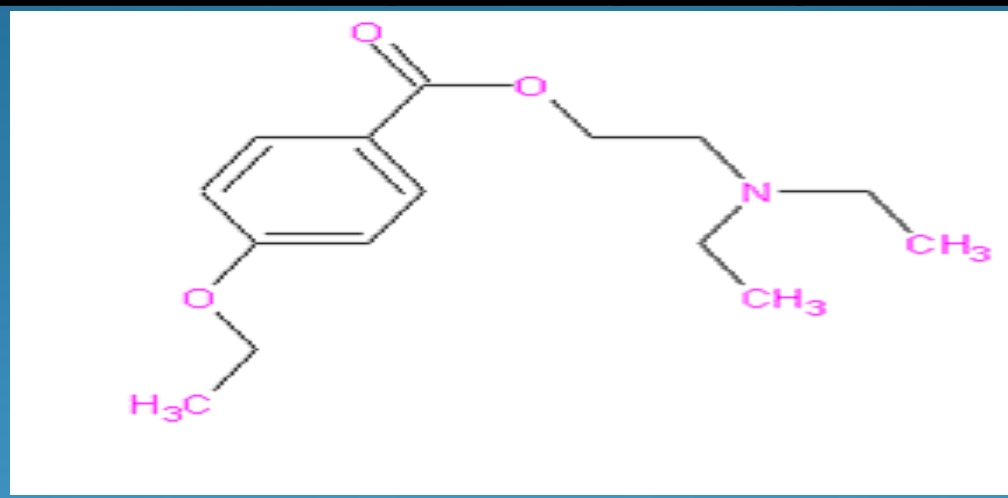
De surface (action prolongé).



Para -alcoxy-benzoates d'amino-alcools:



Groupe amine aromatique remplacé par un groupe alcoxy:



;HCl

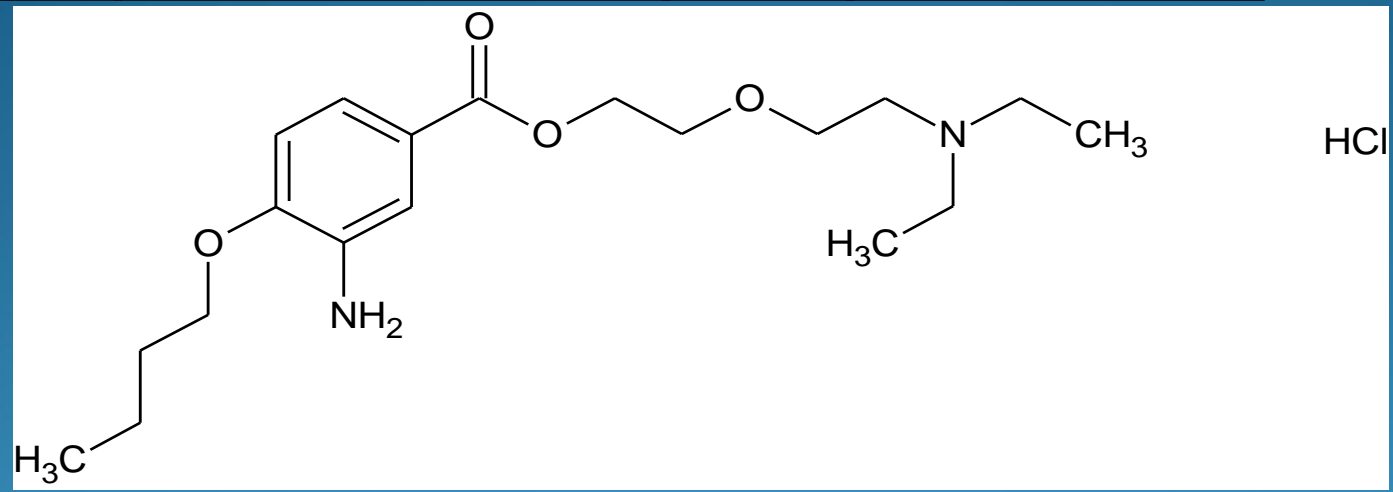
Chlorhydrate du P-éthoxybenzoate de 2- diéthylamino-éthyle

Paréthoxycaine D.C.I

Maxicaine N.D

Anesthésique de surface et d'infiltration.

2 Groupe amine aromatique déplacé en méta:

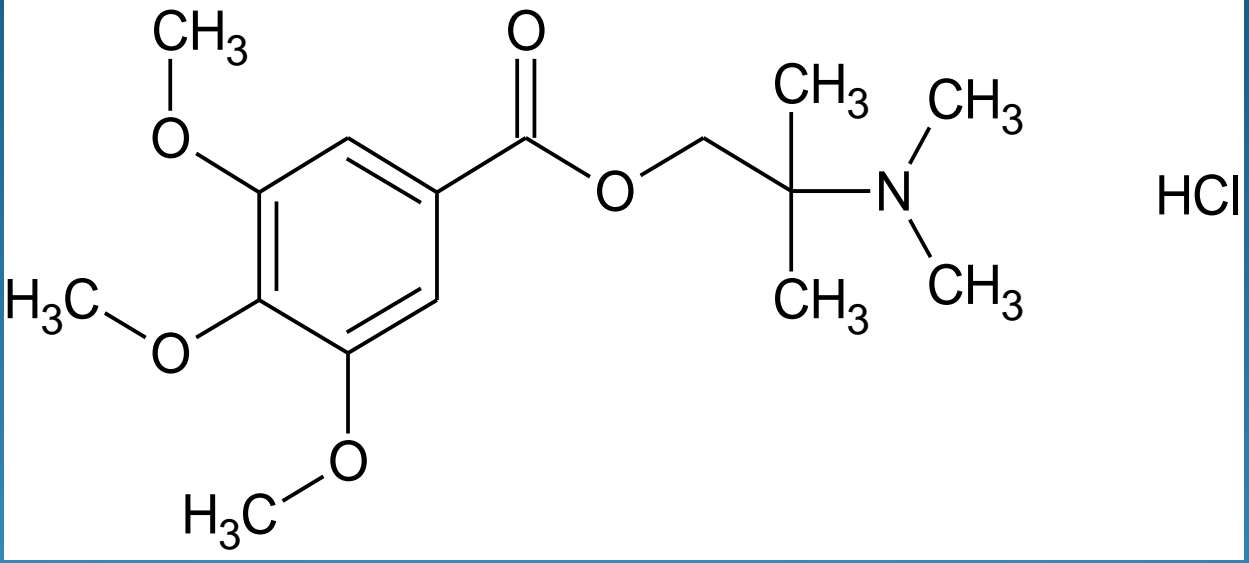


Chlorhydrate de m-amino-P-butoxy-benzoate de2-(2-diéthylaminoéthoxy)éthyle

Béthoxycaine D.C.I
Millicaine N.D

Anesthésique local d'infiltration puissant, actif à une très faible concentration. (Action rapide et prolongée).

3

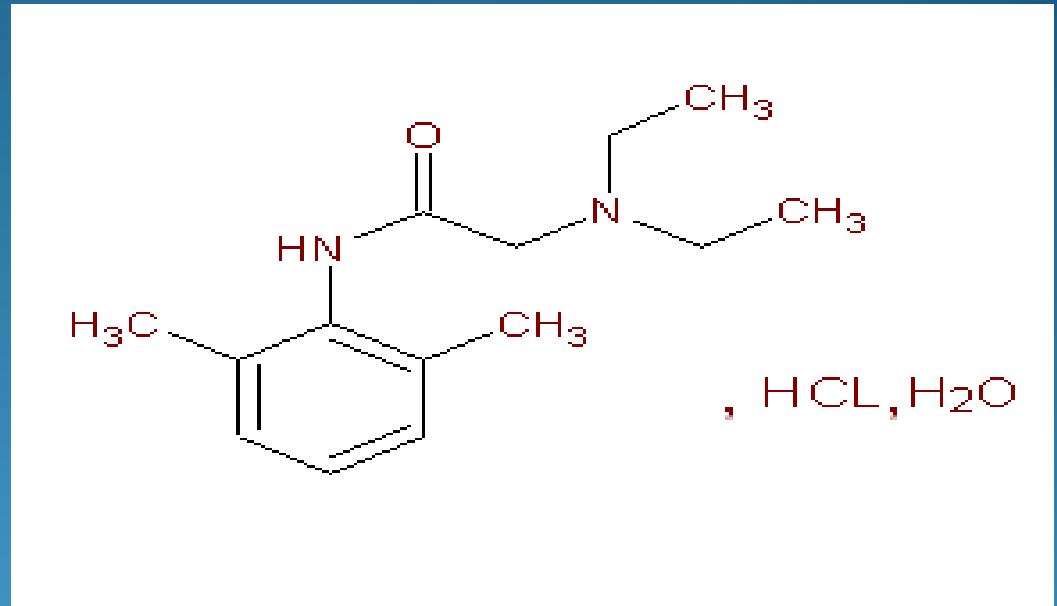


Triméthbutine D.C.I
DEBRIDAT N.D

Anesthésique (gastro-entérologie).

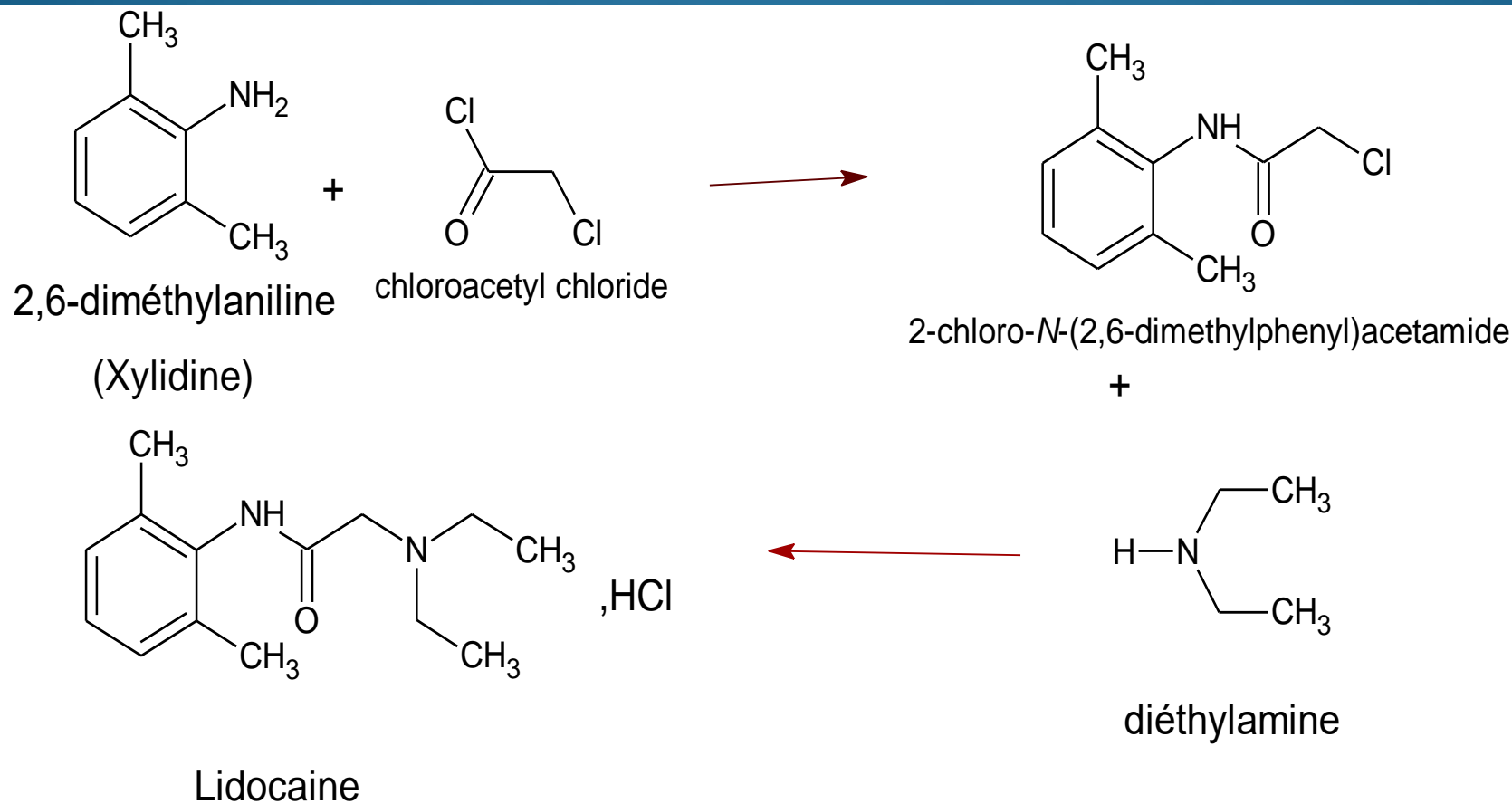
↪ Divers:

✦ Les Amides:




Diéthylamino-2,6-diméthylacétanilide
Xylocaine N.D
Lidocaine D.C.I

Préparation:



Propriétés:

- Stabilité de la Xylocaïne  réduction de leur hydrolyse.
- Le chlorhydrate fond à 75-78°C.
- Très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther.
- Ni réducteur; ni diazotable, ce qui le distingue des dérivés possédant un **NH₂ libre**.

Usage:

La lidocaïne est un bon anesthésique de surface et de conduction, d'action rapide et prolongée.

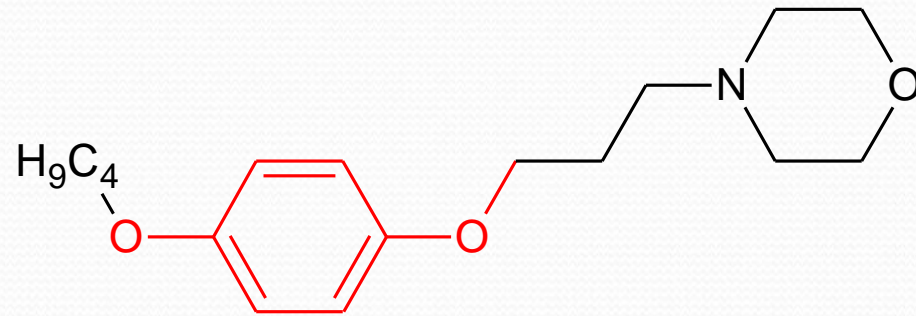
Possède également des propriétés antiarythmiques.

ANESTHÉSIIQUES LOCAUX À FONCTION ETHER

❖ Pramocaïne TRONOTHANE®

1. Emploi :

- Ce composé **s'écarte** structurellement des séries précédentes.
- Dérivé de l'**hydroquinone**.
- Anesthésique de contact, présenté en **gel et en solution**.
- Indiqué dans les affections prurigineuses, et lors de certaines explorations endoscopiques (gel).



Pramocaïne



Mécanisme d'action

- ** Empêchent la **formation** et la **conduction** de l'influx nerveux. Leur principal site d'action est la membrane cellulaire.
- ** Les anesthésiques locaux bloquent la conduction des fibres nerveuses en **diminuant ou empêchant** l'importante augmentation transitoire de la **perméabilité membranaire au Na⁺**, qui est normalement provoquée par une légère dépolarisation membranaire.
- ** Effet inhibiteur des processus métaboliques et enzymatiques cellulaires.

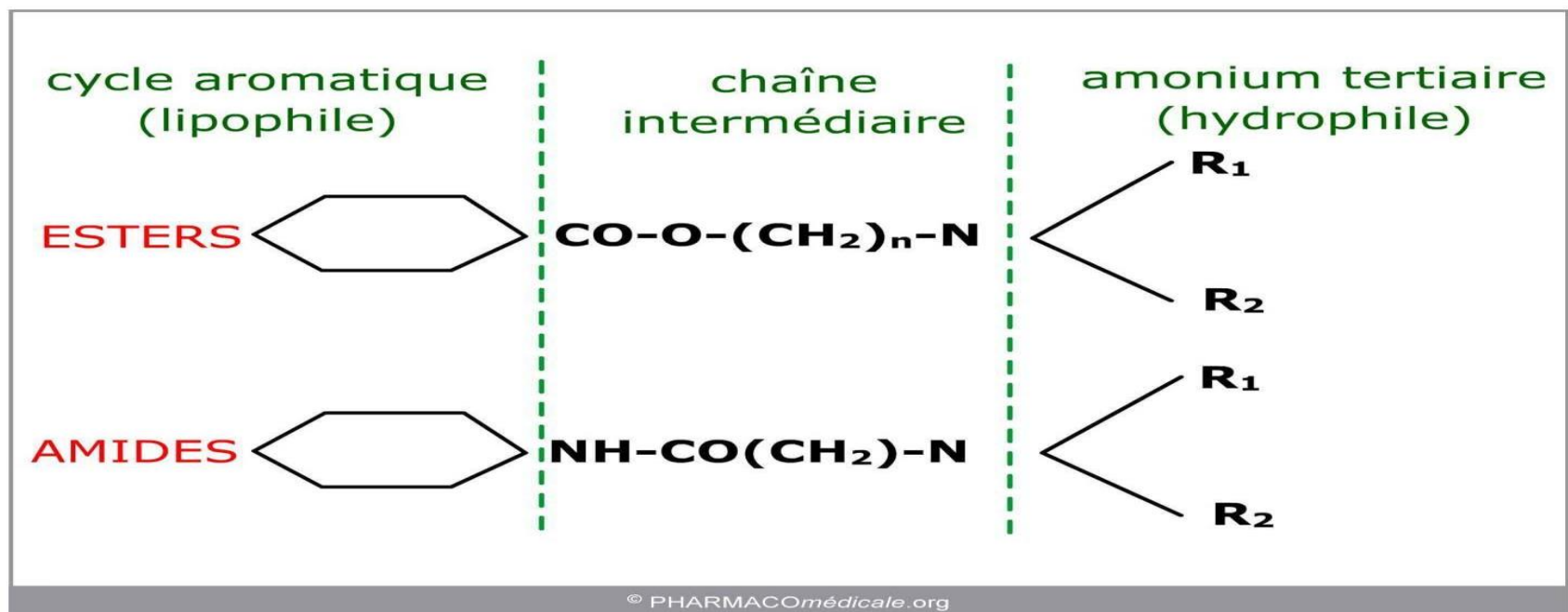
Relation structure-activité

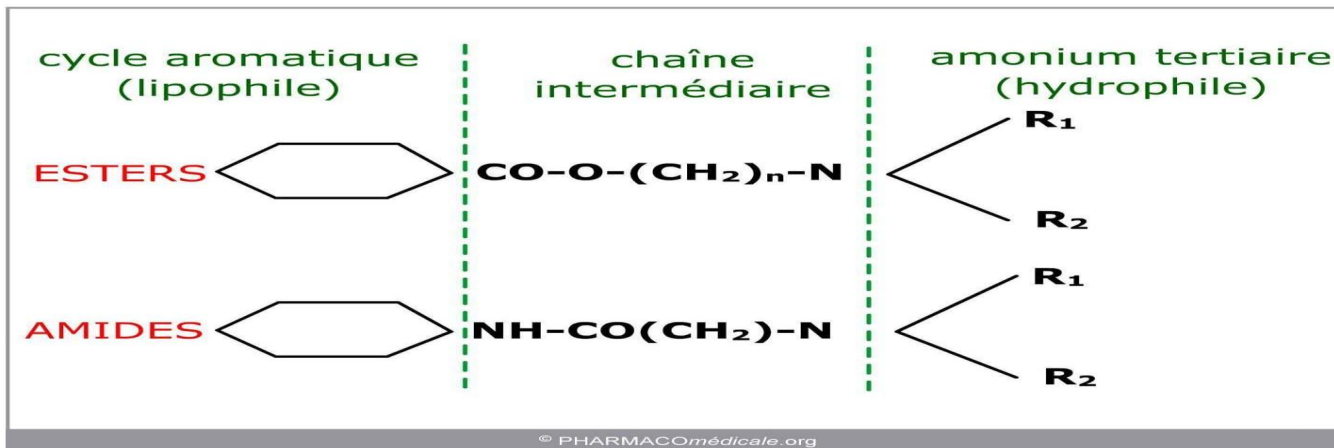
Durée et intensité d'action anesthésique



structure chimique

** Les anesthésiques se caractérisent par la présence de 3 parties principales:





1)- Pôles **lipophile**: noyau aromatique ou hétérocyclique,
Pouvant être substitué :

- par un groupe amine primaire ou secondaire.
- par des restes alkyles.
- par un groupe alcoxy.

2)- Une chaîne intermédiaire comportant :
fonction ester, éther oxyde ou amide.

3)- Pôles **hydrophile**: azote de la chaîne basique.

Différents types de liaisons peuvent s'établir entre l'anesthésique et le récepteur :

- Liaisons de **VAN DER WAALS** sur le noyau aromatique de la chaîne carbonée intermédiaire et des restes alkyles de l'amine.
- Liaisons **électrostatiques** au niveau des fonctions éthers et amides.
- Liaisons **dipolaires** avec la fonction ester.