

Fig. 1.—Synchronization of the clonic bursts of the two independently discharging cortical foci by single shocks delivered to the thalamus (N. anterior) at the rate of 3/s. Arrows indicate the stimulus artifacts.

role of the diffuse, non-specific thalamo-cortical system in the synchronization and temporal evolution of the convulsive activity of the cerebral cortex.

Acknowledgement: The author is indebted to Professor J. M. R. DELGADO of Yale Medical School in whose laboratory the part this work was carried out.

LJ. MIHAILOVIĆ

Institute of Pathological Physiology, Medical School, University of Belgrade, September 30, 1958.

Résumé

Par la stimulation électrique adéquate des noyaux thalamiques intralaminaires (N. anterior, N. medialis dorsalis) chez les singes non anesthésiés portant les électrodes à demeure, il a été possible de contrôler le rythme des décharges cloniques de deux foyers corticaux indépendants, de synchroniser leur activité et de prolonger la séquence clonique des décharges dépassant sa durée intrinsèque.

Eine neue Reihe lokalanästhetisch wirksamer basischer Acetylmesidine

Im Rahmen systematischer Moleküländerungen basischer Anilide entschlossen wir uns für ein eingehendes Studium der Bedeutung der Alkoxy-, Aroxy- und Aralkoxysubstitution¹, der Beziehungen zwischen strukturellen Abänderungen des hydrophilen basischen Molekülteiles² und den pharmakologischen Eigenschaften. Als Modellpräparat wurde Diethylaminoacetylmesidin (Mesocain) gewählt. Die Strukturformeln sowie die Ergebnisse der pharmakologischen Prüfungen sind aus beigefügter Tabelle ersichtlich. Identische Präparate (A 352, A 357 und A 374) wurden nach Beendigung unserer Arbeit von LÖFGREN, TEGNÉR und TAKMAN³ beschrieben.

Die Präparate wurden auf übliche Weise durch Reaktion von 0,1 M ω -Chloracetylmesidin mit 0,3 M entsprechendem Amin gewonnen. Die Endprodukte wurden in Form von Hydrochloriden dargestellt, mit Ausnahme des Anilinoacetylmesidines (A 358), dessen Hydrochlorid in Wasser unlöslich und dessen alkoholische Lösung unbeständig ist, weshalb das Studium dieses Präparates abgebrochen wurde.

Von diesen Präparaten prüften wir die Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie und die Toxizität. Die Wirksamkeit bei Oberflächenanästhesie (Kanninchenhornhaut, Standard Cocain M/100) und Infiltrationsanästhesie (Meerschweinchen intradermal, Standard Procain M/50) konnte durch Ermitteln und Vergleichen gleichwirksamer molarer Konzentrationen der getesteten Substanzen mit konstanten Konzentrationen der Standardpräparate festgestellt werden⁴. Die Toxizität wurde nach KÄRBER⁵ durch Bestimmung der LD 50 an weissen Mäusen des H-Stammes nach subkutaner Verabreichung ermittelt. Der molare Quotient der relativen Wirksamkeit und des Toxizitätsindex ist durch den therapeutischen Index zum Ausdruck gebracht.

Siehe Tabelle auf Seite 121.

Aus den pharmakologischen Testergebnissen geht hervor, dass eine Reihe der hergestellten Präparate im Vergleich zum Modellpräparat – Mesocain – bei relativ geringer Toxizität grössere Wirksamkeit bei Oberflächen- und Infiltrationsanästhesie aufweist. Bemerkenswert ist die sehr geringe Toxizität bei vorteilhafter Wirksamkeit von Di-*n*-butylaminoacetylmesidin (A 371), wie aus relativ hohen Werten der Therapeutischen Indexe ersichtlich ist (T. I. bei Oberflächenanästhesie > 340, bei Infiltrationsanästhesie > 46). Weiter zeigten sich auch die methylsubstituierten N-Piperidylacetylmesidine (A 376, A 377, A 383 und A 388) günstig – mit Ausnahme von α -Pipicolylacetylmesidin (A 375); sie sind insgesamt wesentlich wirksamer und weniger toxisch als Mesocain. Von denselben scheint 2,4,6-Kopelidylacetylmesidin (A 388) am vorteilhaftesten zu sein, es weist bei Oberflächenanästhesie eine relative Wirksamkeit von 3,0, bei Infiltrationsanästhesie von 4,7 auf, wobei seine Toxizität im Vergleich zu der des Procains wesentlich geringer ist. Ausführliche experimentelle Ergebnisse werden an anderer Stelle veröffentlicht werden.

R. DOFEK und Č. VRBA

Institut für pharmazeutische Chemie der Masaryk-Universität und Pharmakologisches Institut der Fakultät für Veterinärmedizin, Brno (Tschechoslowakei), 27. August 1958.

Summary

Highly active, and relatively little toxic, local anesthetics were developed from the group of substituted acetylmesidines. The substances were tested for toxicity and local anesthetic activity in surface and infiltration anesthesia.

⁴ Č. VRBA und A. SEKERA, Arch. int. Pharmacodyn., im Druck.

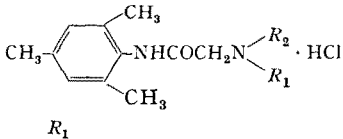
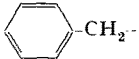
⁵ G. KÄRBER in J. H. BURN, *Biologische Auswertungsmethoden* (Berlin 1937), p. 29.

¹ A. BOROVSÁKÝ und Č. VRBA, Českoslov. farm. 7, 135, 168 (1958).

² R. DOFEK, Dissert. Masaryk. Univ. Brno 1957.

³ N. LÖFGREN, C. TEGNÉR und B. TAKMAN, Acta chem. scand. 11, 1724 (1957).

Tabelle

Präparat Nr.			Schmelz- punkt °C	Relative Wirksamkeit bei		LD 50 mg/kg s. c.	Relativer Therapeu- tischer Index bei	
				Ober- flächen- anästhesie	Infiltra- tions- anästhesie		Ober- flächen- anästhesie	Infiltra- tions- anästhesie
Mesocain	C_2H_5-	C_2H_5-	140 ¹	1,03 ¹	2,5 ¹	295 ¹	2,2	1,3
A 352	$n \text{ C}_4\text{H}_9-$	H-	247	0,6	2,7	270	1,1	1,2
A 354	$n \text{ C}_6\text{H}_{13}-$	H-	199	4,9	1,2	280	10,0	0,6
A 357		H-	254	2,7	8,3	170	2,9	2,2
A 358 (Base)		H-	116	—	—	—	—	—
A 359		H-	205	2,1	4,0	630	10,0	4,6
A 371	$n \text{ C}_4\text{H}_9-$	$n \text{ C}_4\text{H}_9-$	126	9,2	5,0	>4500	>340,0	>46,0
A 381		C_2H_5-	163	a	a	a	—	—
A 384	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		213–214	0,4	2,2	535	1,6	1,9
A 374	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		196	0,4	1,5	320	1,0	0,8
A 375	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		188	0,6	4,4	240	1,0	1,9
A 376	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		104,5	2,6	8,4	580	11,1	8,8
A 377	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		217–219	1,2	3,2	565	4,8	3,2
A 383	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$		261	3,3	3,4	480	12,0	3,0
A 388	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$		175	3,0	4,7	940	23,0	8,7
A 378	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		250	(0,2–0,3)	3,1	660	(1)	3,6
A 379	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		225	b	b	>2300	—	—
A 385	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{COOC}_2\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		132	0,07	1,1	705	0,4	1,5
Cocain				1,0	3,6	125	1,0	0,9
Procain				0,15	1,0	630	0,6	1,0

^a gesättigte Lösung M/330 unwirksam^b gesättigte Lösung M/5 unwirksam.