

**Action sur le système nerveux central d'analogues structuraux
simplifiés du LSD 25,
dérivés de l'arécaïdinamide.**

par J. THUILLIER, H. NAKAJIMA, P. RUMPF et G. THUILLIER.

L'intérêt suscité depuis quelques années par la reproduction de psychoses à l'aide de substances chimiques a provoqué de nombreuses recherches sur la structure des molécules « psychopathogènes ». Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la molécule que nous considérons comme la plus fortement psychopathogène, le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD). Cette substance, administrée à doses très

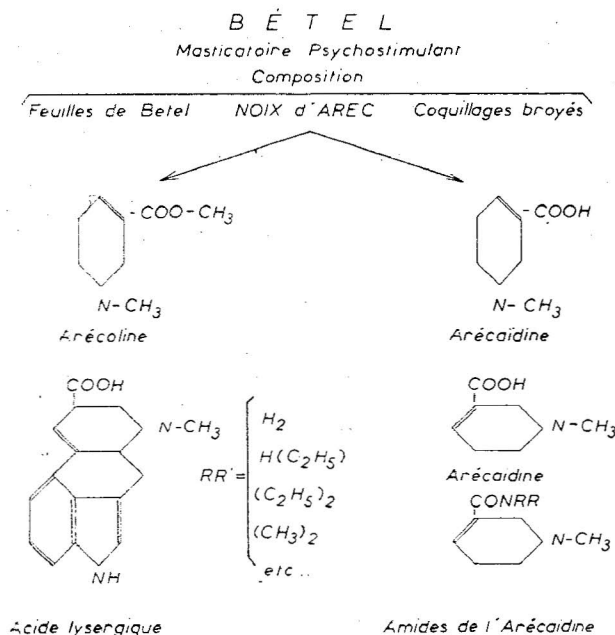


Tableau I.

faibles (50 à 100 µg), entraîne chez l'Homme des troubles psychiques qui ont donné lieu à de très nombreux travaux psychopharmacologiques (1*).

Si l'on examine la formule du LSD, on peut mettre en évidence le noyau tétrahydro-1, 2, 3, 6 N-méthylnicotinique qui ne diffère de l'arécaïdine que par la position de la double liaison comme on peut le voir dans le tableau I.

(1*) W. A. Stoll, *Schweiz Arch. Neur. und Psych.*, 1947, t. 60, p. 279.

Or, on sait que l'arécaïdine est un des principes actifs de la noix d'arec qui entre dans la composition du bétel, masticatoire psychostimulant utilisé principalement par les indigènes de Malaisie (2*). En vue d'études pharmacologiques et cliniques, on a préparé un certain nombre de dérivés de l'arécaïdinamide (3*) dont on trouvera la liste dans le tableau II.

PHARMACOLOGIE. — La dose léthale de ces produits étudiés chez la Souris est bien plus faible que celle du diéthylamide de l'acide lysergique ; par contre la toxicité est semblable à celle de l'arécaïdine (tableau II).

Produits N°	Chlorhydrates d'arécaïdinamides		Formule brute			
I	Non substitué		$C_7H_{13}ON_2Cl$			
II	N-éthylé		$C_9H_{17}ON_2Cl$			
III	N-diméthylé		$C_{10}H_{17}ON_2Cl$			
IV	N-diéthylé		$C_{11}H_{21}ON_2Cl$			
V	N-pentaméthylénique		$C_{12}H_{21}ON_2Cl$			
VI	N-diméthylamino-3 propylé		$C_{12}H_{25}ON_3Cl_2$			
Produits	DL ₅₀ Souris (mg/kg) I. V.	Action sur la tension artérielle du Lapin		Comportement des animaux, Souris		
		(mg/kg) I. V.	Hypoten- sion	(mg/kg) I. P.	Excitation initiale	Dépression secondaire
LSD	50	0,1	++++	50	++++	++
Arécaïdine.	400	5	++++	250	0	+
I	250	5	++	200	++	++
II	400	5	±	250	+++	++
III	350	5	+++	150	+	+++
IV	250	5	+++	150	+	+++
V	350	5	++	300	++	++
VI	350	5	+	200	0	++

DL₅₀, dose léthale pour 50 % des animaux.
I.V., injections intraveineuses.
I.P., injections intrapéritonéales.

Tableau II. — Dérivés de l'arécaïdine.

Leur action sur la tension artérielle est brève (hypotension) mais assez accentuée ; elle n'entraîne aucune modification du tonus du système nerveux autonome. Par contre, leurs effets centraux se manifestent chez les animaux (Rat, Souris) par une excitabilité augmentée, des tremblements et de la rétropulsion. A cette phase d'excitation succède une perte de l'activité spontanée et de l'initiative motrice. Cette dépression secondaire est surtout marquée avec les dérivés III et IV.

(2*) Dorvault, *Nouvelle Officine*, 1955, t. 2, p. 180.

(3*) G. Thuillier, P. Rumpf, H. Nakajima et J. Thuillier, *C. R. Acad. Sc.*, 1957, t. 244, p. 1791.

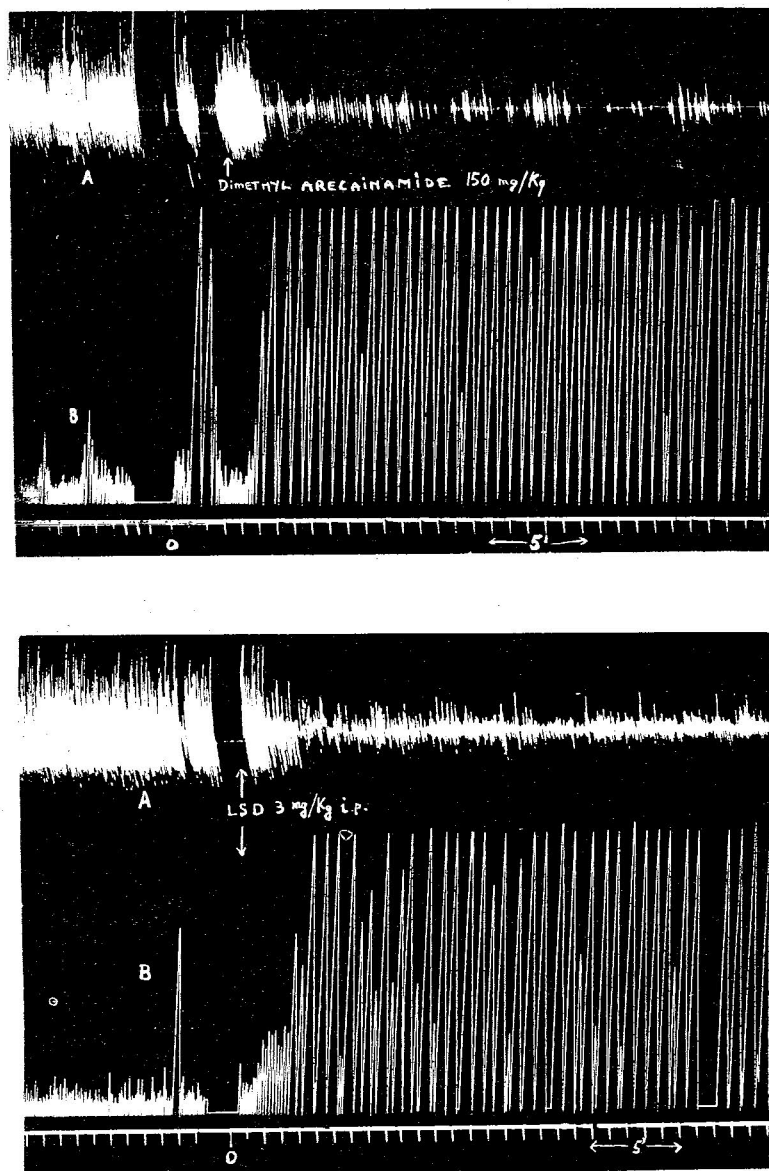


Figure 1. — Souris IDPN. — A. Tracé qualitatif de l'agitation.
B. Tracé quantitatif de l'agitation.
(chronographe en ordonnées de Fleish).

Etant donné l'analogie existant entre ces phénomènes psychomoteurs et ceux provoqués par le LSD, on a complété cette étude pharmacologique en comparant l'action du LSD et des dérivés de l'arécaïdine sur la souris IDPN, suivant la technique décrite dans une note précédente (4*). On pourra voir sur la figure que l'action du diméthylarécaïdinamide est très semblable à celle du LSD bien que les doses soient très différentes (LSD 50 fois plus actif) ; néanmoins la similitude des tracés quantitatifs et qualitatifs est particulièrement remarquable.

Conclusion. — Bien que différents du LSD au point de vue de la toxicité, les amides de l'arécaïdine présentent des analogies avec celui-ci. Lorsqu'on étudie l'action de ces substances sur le comportement moteur de certains animaux (souris IDPN) on note d'une façon constante avec ces deux groupes de corps, d'abord une excitation avec tremblements puis une sidération avec perte des mouvements spontanés.

(Clinique des Maladies Mentales, Directeur : M. J. Delay, Hôpital Sainte-Anne et Centre d'Etudes et de Recherches de Chimie Organique appliquée, Laboratoires du C.N.R.S. à Bellevue).

(4*) J. Thuillier et H. Nakajima, *Psychotropic drugs*, Elsevier Edt. Amsterdam, 1957, p. 240 ; J. Thuillier, A. Burger et P. Mouille, *C. R. Soc. Biol.*, 1953, t. 147, p. 1032.