

De plus, l'absence de modifications sensibles dans le taux des stéroïdes éliminés par l'urine au cours de la cancérisation laisse supposer que le remaniement du taux des stérols tissulaires n'est pas seulement quantitatif mais aussi qualitatif.

S. NEUKOMM

Service des Recherches expérimentales du Centre anticancéreux romand, Lausanne, Hôpital cantonal, le 14 novembre 1950.

### Zusammenfassung

1. Ein lokalisierte Krebs führt zu einer nennenswerten Änderung des Gehaltes an 17-Ketosteroiden in den Nebennieren, in den Gonaden und in der Milz. In diesen drei Organen ist die Steroidmenge deutlich vermindert, während der Gehalt in den übrigen Geweben und Organen nur recht wenig verändert ist. Was diese übrigen Organe angeht, so scheinen sich männliche und weibliche Individuen entgegengesetzt zu verhalten.

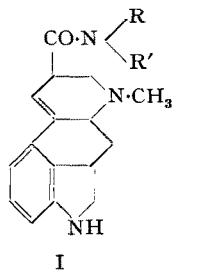
2. Im sarkomatösen Gewebe sind die «17-Ketosteroide» bemerkenswert konstant.

3. Geänderte Verteilung der genannten Steroidsubstanzen scheint nicht von einer vermehrten Ausscheidung im Organ gefolgt zu sein.

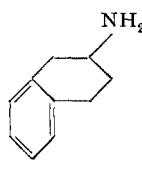
4. Die «Gewebs-17-Ketosteroide» verhalten sich wie Cholesterin und seine Ester. Die Befunde weisen darauf hin, daß ein Krebs ganz allgemein die Verteilung der Gewebssteroide stört.

### Recherches sur les dérivés de la 1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtylamine présentant les propriétés sympatholytiques et ocytociques des alcaloïdes de l'ergot<sup>1</sup>

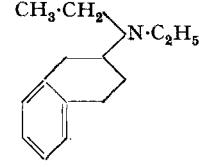
La structure des molécules des alcaloïdes de l'ergot a été établie par JACOBS, CRAIG, STOLL et HOFFMAN<sup>2</sup>, qui ont montré qu'elles étaient constituées par les amides d'un acide hétérocyclique – l'acide lysergique (I) – dont le groupe carboxylique se trouvait lié à un amino-alcool simple dans le cas de l'ergobasine (ergométrine), et à un radical polypeptique dans le cas de l'ergotamine.



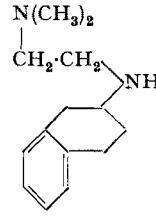
I



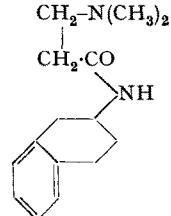
II



III



IV



V

Amide de l'acide lysergique β-tétrahydronaphtylamine

La synthèse de l'acide lysergique représente un problème actuellement à l'étude et partiellement résolu. A partir de l'acide lysergique naturel il a été, d'autre part, possible de préparer de nombreux dérivés de synthèse

<sup>1</sup> Une partie des résultats rapportés dans cette note ont été présentés à la Réunion de la Skandinav. Pharmacol. Society à l'occasion du XVIII<sup>e</sup> Congrès international de Physiologie (Copenhague, 19 août 1950). La synthèse des dérivés à laquelle ont collaboré avec l'un de nous (G.-B. M. B.) S. CHIAVARELLI et G. PALAZZO a fait l'objet d'une communication au VI<sup>e</sup> Congresso Nazionale di Chimica (Milano 17-23 septembre 1950) et est en cours de publication [Gazz. Chim. Ital. 80, 281 (1950) et suiv.]

<sup>2</sup> Cf. A. STOLL, Exper. 1, 250 (1945); Helv. chim. acta 32, 506 (1949).

partielle dont ROTHLIN<sup>1</sup> a mis en évidence l'intense activité pharmacodynamique.

Il a paru intéressant tant du point de vue théorique que pratique, d'entreprendre la recherche des groupements et des fonctions qui dans cette molécule complexe sont responsables de l'action pharmacologique.

Partant du fait que l'on peut reconnaître dans la molécule de l'acide lysergique le squelette de la β-tétrahydronaphtylamine (II) qui se rattache à son tour directement à la phénylisopropylamine et à la phényléthylamine, des considérations à la fois d'ordre chimique et pharmacologique, nous ont engagé à reprendre l'étude des substances de ce groupe. Environ 200 dérivés nouveaux ont été préparés, dont l'étude pharmacologique réalisée en particulier sur la pression artérielle et la motilité utérine tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle le noyau de la β-tétrahydronaphtylamine constitue une partie essentielle du noyau responsable de l'activité pharmacodynamique des amides de l'acide lysergique.

<sup>1°</sup> *dl-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-amine (II)*. – Il a été observé en premier lieu que le chlorhydrate de β-tétrahydronaphtylamine dont les effets sympathomimétiques d'origine à la fois périphériques (hypertension, vasoconstriction, tachycardie) et centrale (hyperthermie, agitation) sont connus de longue date<sup>2</sup>, présente également à un degré remarquable la propriété d'inverser les effets vasomoteurs de l'adrénaline. L'action sympatholytique de la β-tétrahydronaphtylamine apparaît déjà nettement après l'injection de 5 ou de 10 mg/kg i.v. à un chien chloralosé; elle apparaît beaucoup plus dans cette amine que dans la phénylisopropylamine ou dans la phényléthylamine.

<sup>2°</sup> *2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-diéthylamine (III)*. – Dans la série des dérivés alcoolés de la β-tétrahydronaphtylamine, le chlorhydrate de 2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-diéthylamine (843 I.S.; eb. 104°/1,5; picrate p.f. 125°; III) qui n'avait pas été étudié jusqu'ici, manifeste sur la pression et sur diverses préparations d'organes isolés des propriétés sympatholytiques qui se marquent déjà à la dose de 2 mg/kg. Le produit lui-même n'est plus hypertenseur comme la β-tétrahydronaphtylamine, chez le chien chloralosé, mais hypoten-

seur. L'action sur les centres se traduit au contraire sur l'animal éveillé par une hypertension et une tachycardie analogue à celle que provoque l'injection de la base non substituée<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> E. ROTHLIN, Helv. physiol. pharmacol. acta 2, 48 (1944); Schweiz. med. Wschr. 76, 1254 (1946).

<sup>2</sup> E. BAMBERGER et W. FILEHNE, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 777 (1889).

<sup>3</sup> Les effets vasomoteurs et l'action hypertermisante de plusieurs autres N-alkyl- et N-dialkyl-tétrahydronaphtylamines ont été étudiés antérieurement par CLOETTA: Cf. M. CLOETTA et E. WASER, Arch. exp. Pathol. 73, 398 (1913); 98, 198 (1923); E. BRAUCHLI et M. CLOETTA, ibid. 129, 72 (1928).– E. WASER, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1202 (1916).

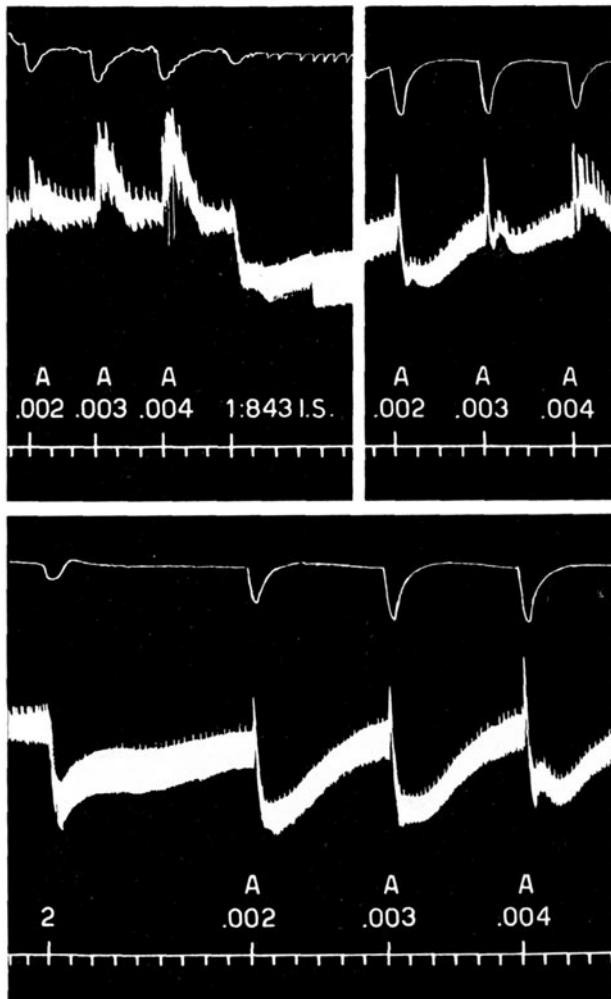


Fig. 1. – Action sympatholytique de la 2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-diéthylamine (III) sur le chien chloralosé. Inversion de l'hypertension adrénalinique (*A*, 0,002–0,004 mg/kg) à la suite de l'injection de deux doses successives de 843 I.S. (1 et 2 mg/kg i.v.).

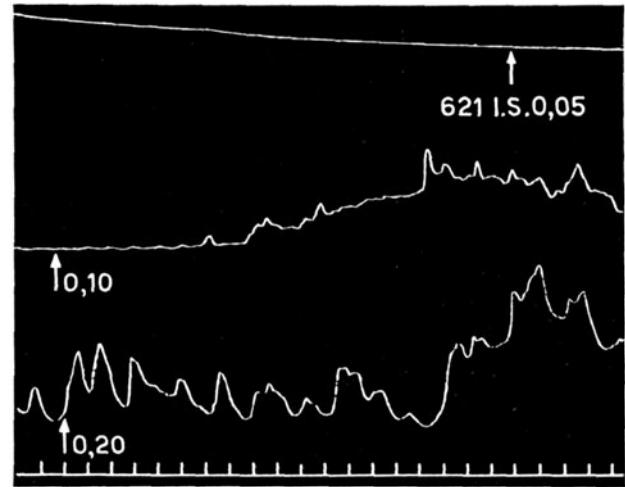


Fig. 3. – Action ocytocique du 621 I.S. sur l'utérus isolé de lapine. Effet des concentrations de 0,05 mg/l, 0,1 mg/l et 0,2 mg/l.

**3° Diamines.** – On a constaté que la substitution sur l'amine de la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine d'une chaîne alkylamine atténuait fortement à la fois les effets vaso-moteurs et l'excitation des centres caractéristiques de la base non substituée.

Plusieurs dérivés de ce groupe ont été trouvés sympatholytiques et en particulier la N,N-diméthyl-N'-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphthyl)-éthylène diamine (541 I.S.; éb. 120–130°/3; picrate p. f. 203°; IV) et la N-méthyl-N'-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphthyl)-pipérazine (834 I. S.; éb. 140–160°/0,8).

**4° Amide-amines.** – La structure des amides-amines dérivées de la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine peut être étroitement rattachée à celle des alcaloïdes naturels de l'ergot.

Les dérivés de la  $\beta$ -alanine, quoique moins actifs quantitativement que l'ergotamine, présentent une activité typiquement sympatholytique. [(N,N-diméthyl-N'-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphthyl)- $\beta$ -alaninamide (540 I.S. p. f. 55°; éb. 192°/3; iodométhylate p. f. 182–184°; V)].

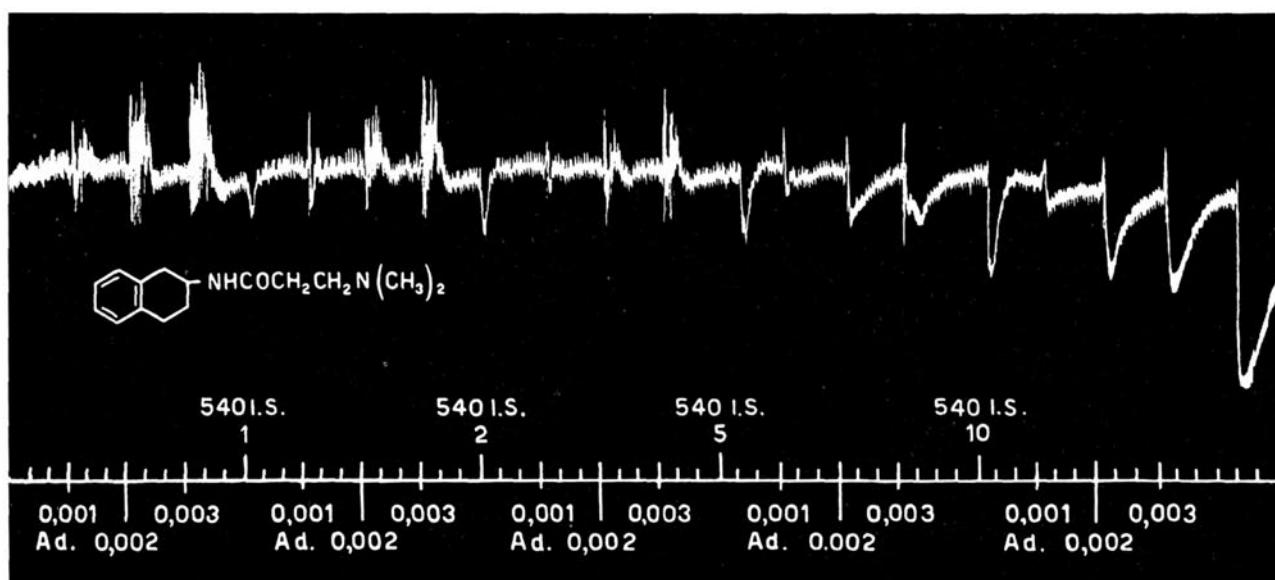
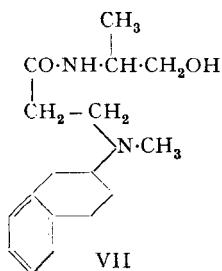
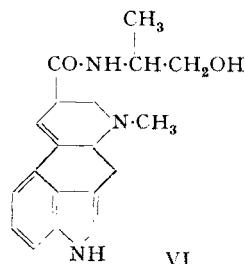


Fig. 2. – Action sympatholytique du 540 I.S. (V) sur le chien chloralosé. Inversion de l'hypertension adrénalinique (*A*, 0,001–0,003 mg/kg) à la suite de l'injection de quatre doses successives de 540 I.S. (1, 2, 5 et 10 mg/kg i.v.).

L'action est également caractéristique dans quelques amines quaternaires [iodométhylate de N,N-diméthyl-N'-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-glycinamide (778 I.S.; p. f. 198°)].

D'autres produits de la même série manifestent une action sur la motilité utérine qui peut être aussi intense que celle des alcaloïdes naturels. La N,N-diéthyl-N'-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-glycinamide (621 I.S.; éb. 166°/0,15; chlorhydrate p. f. 76-78°) produit à la concentration de 0,1 mg/l une concentration de l'utérus isolé de lapine ou de cobaye, et la N-2-(tétrahydro-1,2,3,4-naphtyl)-pipéridineacétamide (645 I.S.; p. f. 53°; iodométhylate p. f. 174°) est également active.

Pour certains dérivés d'amino-alcool, tel que la N'-isopropanol-N-méthyl-N-2-(tétrahydro-1,2,3,4)- $\beta$ -alaninamide (833 I.S.; éb. 150-165°/0,5; chlorhydrate p. f. 100°; VII) l'analogie à la fois d'ordre chimique et pharmacodynamique avec l'ergobasine (VI) apparaît particulièrement claire.



ergobasine (ergométrine)

#### Conclusions

Les résultats obtenus dans cette série de dérivés de la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine confirment les données de ROTHLIN et STOLL concernant l'indépendance des propriétés sympatholytiques et ocytociques des alcaloïdes de l'ergot. Ils attirent l'attention en particulier sur l'intérêt que présentent les substances de synthèses contenant à la fois la fonction amine et amide.

Un résultat instructif est constitué par le fait qu'il devient possible de trouver un élément commun à des molécules aussi différentes que ne le sont l'adrénaline, la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine et l'ergotamine. Ainsi qu'on l'avait déjà suggéré, l'introduction de nouveaux substituants dans la molécule de l'adrénaline est susceptible d'aboutir au complet renversement des effets de cette hormone. De même, prenant la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine comme point de départ, il est possible, par l'intermédiaire des produits décrits dans cette note, de rejoindre la structure de l'ergotamine elle-même.

Il apparaît qu'une fois encore la recherche de telles analogies de structure entre produits qui manifestent un antagonisme compétitif, est susceptible de constituer une méthode réellement constructive dans la recherche de nouveaux dérivés de synthèse physiologiquement actifs.

D. BOVET, F. BOVET-NITTI,  
L. SOLLERO et G. B. MARINI-BETTOLO

Laboratorio di Chimica Terapeutica, Istituto Superiore di Sanità, Roma, le 16 décembre 1950.

#### Summary

$\beta$ -tetrahydronaphtylamine (II), his N-N-diethyl derivative (III) and various types of diamines (IV) and amide-amine derivatives (V) show characteristic sympatholytic properties, while other analogues (VII) are strong ocytocic compounds.

The hypothesis is advanced that  $\beta$ -tetrahydronaphthylamine—whose structure is similar also to phenylisopropylamine and epinephrine—represents an essential part of the nucleus responsible for the pharmacological activity of the alkaloids of ergot.

#### PRO LABORATORIO

#### A new Type of Tissue Slicer

In the course of our work we needed a large quantity of slices, totalling  $\pm$  150 g of tissue. It was necessary to cut the fresh tissues as rapidly as possible without freezing beforehand. The apparatus at our disposal were not satisfactory, because the hard and tough tissue could not be handled in an easy way, and to slice it free hand required too much time; moreover, the slices so obtained were not of uniform thickness.

To overcome these difficulties we designed in our laboratory a tissue slicer that meets our requirements very well.

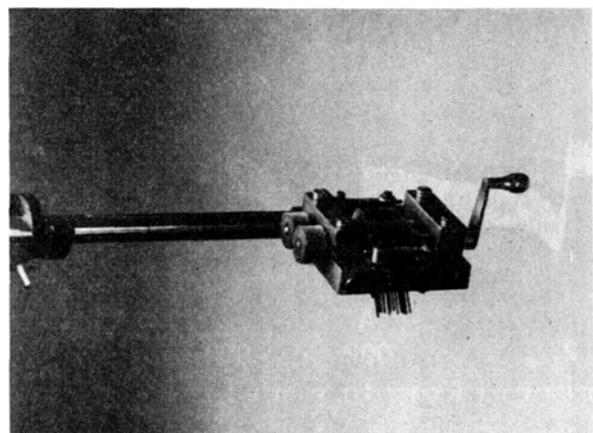


Fig. 1.

Unless otherwise stated the materials used are of stainless steel. Two parallel axes are fitted in a nickel-plated brass frame (see fig. 1). On each axis are clamped fifteen circular blades at  $\pm$  0,9 mm intervals.

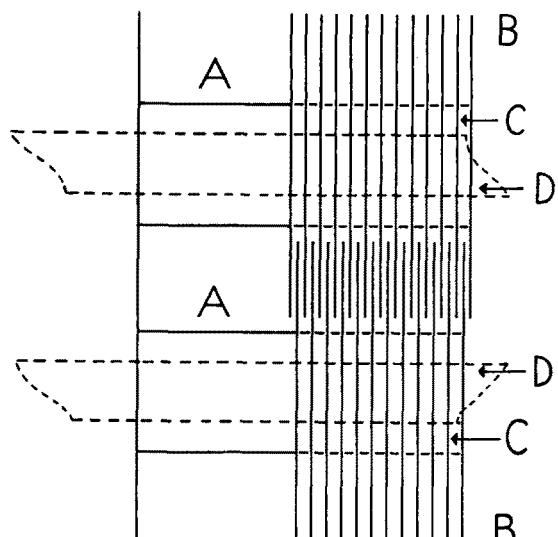


Fig. 2. — Only a part of the apparatus is drawn. Scrapers are omitted.  
— A nuts. — B blades. — C rings. — D axes.