

oder aber einer Schädigung bestimmt werden. Es zeigte sich zum Beispiel, daß, abgesehen von therapeutischer Beeinflussung, myeloische Leukozyten mehr als lymphatische im Vergleich zur Rattenleber *in vitro* als von vorneherein geschädigte Zellen imponieren.

A. LOCKER und K. H. SPITZY

I. Medizinische Klinik der Universität Wien, 10. April 1951.

Summary

The metabolic activity of normal and damaged cells and tissues following dinitro-*o*-cresol (10^{-5} m) *in vitro* is a measure for the degree of the original injury. Depending on the characteristics of the respiration, it is possible to distinguish between reversible (i. e. irritation) and irreversible (i. e. injury) reaction-metabolism.

Effets stimulants et dépresseurs centraux de dérivés de la pyrimidine

Les dérivés de la pyrimidine ont fait l'objet de multiples travaux d'intérêt biochimique: on sait, en effet, qu'ils interviennent dans la constitution des nucléotides et de la Vitamine B₁ (méthyl-2'-amino-6'-pyrimidyl-méthyl-5')-3-méthyl-4- β -hydroxyéthyl-5-thiazolium). D'autre part, la découverte des propriétés antimalariques de diverses substances contenant ce noyau, celle de l'action antithyroïdienne du thiouracile, ont également suscité l'intérêt des chercheurs.

A l'occasion de ces travaux et, semble-t-il, de façon secondaire, il a été signalé que des composés de ce type étaient doués de propriétés stimulantes centrales: c'est ainsi que des convulsions ont été observées chez des chiens traités par la fraction dite «pyrimidinique» des acides nucléiques de levure (REINWEIN¹) et que l'injection de méthyl-2-amino-6-bromo-(ou oxy-)méthyl-5-pyrimidine fait apparaître des convulsions sévères chez des rats soumis à un régime alimentaire spécial (ABDERHALDEN², MORII³). De même, l'action excitante puis dépressive de l'aneurine sur le système nerveux central a été décrite par divers auteurs⁴. Ces propriétés pourraient paraître peu démonstratives, n'était l'activité convulsivante, intense et prolongée, de la chloro-2-diméthylamino-4-méthyl-6-pyrimidine, raticide connu aux Etats-Unis sous le nom de Castrix (DUBOIS, COCHRAN et THOMPSON⁵, et en France sous celui de Mulox⁶).

La synthèse de plusieurs dérivés N-substitués de la diamino-2-4-benzyl-5-pyrimidine, par GOLDBERG au Laboratoire de Chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur⁷, nous a permis d'assigner également à certains de ces composés des propriétés analeptiques centrales, mais aussi de constater que l'un d'eux se comportait comme un dépresseur.

L'amino-2-diméthylamino-4-benzyl-5-pyrimidine (2916 CT) et la N-N'-tetraméthylldiamino-2-4-benzyl-5-pyrimidine (2764 CT) provoquent, chez la souris et le

lapin, à faibles doses, de l'agitation motrice et, à doses plus élevées, des convulsions toniques et cloniques; elles raccourcissent, chez ces mêmes animaux, la durée de la narcose préalablement induite par le sel sodique de l'acide N-méthyl-cyclohexenyl-méthylbarbiturique (Evipan sodique ou Privenal: 50 mg/kg i. p. chez la souris; i. v. chez le lapin); et enfin elles accroissent, de façon durable, la fréquence respiratoire du lapin déprimée par la morphine (20 mg/kg; s. c.). – Le tableau ci-après permet de constater que les activités de ces deux substances sont du même ordre de grandeur que celle du phényl-aminopropane (Benzédrine, Ortédrine): ce dernier toutefois n'est pas convulsivant à fortes doses et ne modifie que de façon très transitoire la dépression respiratoire morphinique. – Sous ce rapport, les pyrimidines étudiées semblent plutôt pouvoir être comparées à la caféine. – Comme la Benzédrine enfin, mais à des doses de 10 à 20 fois plus élevées, ces substances provoquent, chez le chien chloralosé, une hypertension artérielle d'origine périphérique, car elle n'est pas déprimée par le bromure de tétra-éthylammonium: cette hypertension diminue, puis disparaît si on répète les injections.

	Lapin (i. v.)			Souris (i. p.)		
	Doses stimul. liminaires		Doses toxiques	Doses stimul. liminaires		Doses toxiques
	animal éveillé	narcosé		animal éveillé	narcosé	
2916 CT (amino-2-diméthylamino-4-benzylpyrimidine)	5-10	10	25	5-10	5	30
2764 CT (N-N'-tetraméthylldiamino-2-4-benzylpyrimidine)	5-10	10	25	25-50	2,5	60-75
Ortédrine	2-4	8	15-20	6	4	50-100

Les doses sont exprimées en mg/kg et correspondent aux dérivés à l'état de bases.

La dipipéridino-2-4-benzyl-5-pyrimidine (2828 CT) est, à l'opposé des dérivés précédents, caractérisée par son activité dépressive: 25 mg/kg i. v. provoquent, chez le lapin, une narcose plus durable que 50 mg/kg de Privenal: chez la souris, le rat ou le chien chloralosé, la respiration est fortement ralentie et, à doses toxiques, la mort survient par décompensation respiratoire. L'opposition qui existe entre les 2916 CT et 2764 CT, d'une part, le 2828 CT, d'autre part, rappelle celle qui a été décrite pour d'autres composés agissant sur le système nerveux central: le 5-éthyl-5-(méthyl-3-butenyl-2)-barbiturate de sodium est, contrairement aux autres barbiturates, un agent excitant, hyperthermique et hypertenseur (TAYLOR et NOBLE¹) et plusieurs dérivés du tétrazol, apparentés au Cardiazol, ont des propriétés dépressives (GROSS et FEATHERSTONE²).

De plus, l'existence d'un dérivé pyrimidinique, doué d'une nette activité narcotique, nous semble présenter un certain intérêt dans le cadre des théories de la narcose. Elle pourrait être considérée comme un argument en

¹ H. REINWEIN, Arch. exp. Path. Pharm. 152, 142 (1930).

² R. ABDERHALDEN, Pflügers Arch. 242, 199 (1939).

³ S. MORII, Biochem. Z. 309, 354 (1941).

⁴ M. VIANNA DIAS, Science 105, 211 (1947). – T. J. HALEY et A. M. FLESCHER, Science 101, 567 (1946). – J. A. SMITH, P. P. FOA, H. R. WEINSTEIN, A. S. LUDWIG et J. M. WERTHEIM, J. Pharmacol. 93, 284 (1948).

⁵ K. P. DUBOIS, K. W. COCHRAN et J. F. THOMPSON, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67, 169 (1948).

⁶ Laboratoires des Usines Rhône Poulenc.

⁷ A. GOLDBERG, Thèse de Doctorat ès sciences (Paris 1951).

¹ N. B. G. TAYLOR et R. L. NOBLE, Nature 163, 447 (1949).

² E. G. GROSS et R. M. FEATHERSTONE, J. Pharm. exp. Ther. 87, 299 (1946); 92, 323, 330 (1948); 97, 266 (1949).

faveur d'une théorie récemment proposée par DALTON¹ selon laquelle les barbituriques inhiberaient, en raison de leur structure pyrimidinique, l'utilisation de la thiamine pour la synthèse de l'Acétylcholine au niveau du tissu nerveux; mais elle suggère aussi que l'inhibition de l'oxydation des hydrates de carbone, qui est à la base de la théorie métabolique - mieux étayée - de QUASTEL², pourrait résulter dans ce cas d'une compétition vis-à-vis des structures pyrimidiniques et puriques complexes qui interviennent dans la glycolyse. J. JACOB

Laboratoire de pharmacodynamie, service de chimie thérapeutique, Institut Pasteur, Paris, le 5 juin 1951.

Summary

Central stimulant and depressing pyrimidine derivatives, synthesized by GOLDBERG, have been studied: amino-2-dimethylamino-4-benzyl-5-pyrimidine and N-N'-tetramethyl-diamino-2-4-benzyl-5-pyrimidine induce restlessness, tremor and, at higher dosages, convulsions, in mice and rabbits; they antagonize the barbiturate narcosis in these animals and restore partially the respiratory rhythm previously depressed by morphine.

Diperidino-2-4-benzyl-5-pyrimidine, on the contrary, is a potent but toxic narcotic in the rabbit.

Attention is drawn to the possible significance of these facts for the metabolic inhibition theory of narcosis of QUASTEL and co-workers.

¹ H. W. DALTON, *Lancet* 259, 469, 596 (1950).

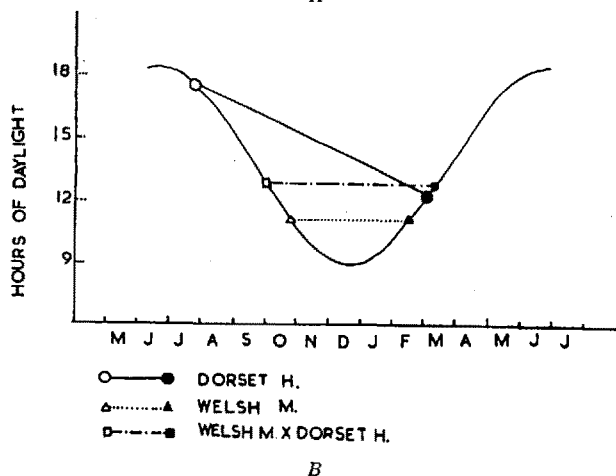
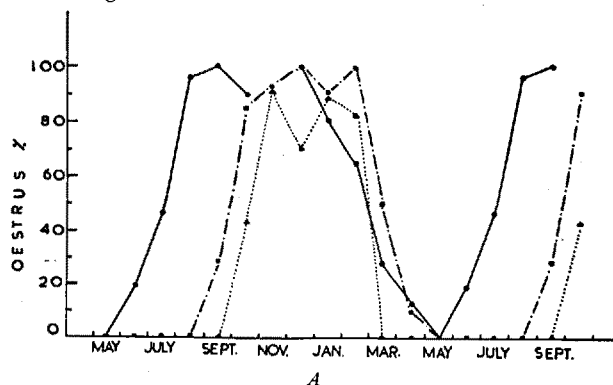
² J. H. QUASTEL, *Physiol. Rev.* 19, 135 (1939). - Voir aussi: T. C. BUTLER, *J. Pharmacol. Rev.* 2, 121 (1950).

The Influence of Environment and Heredity on the Breeding Season of the Ewe

The mono-oestrus observed in wild sheep has been influenced by the increased warmth, shelter, selection, improved husbandry and better nutrition resulting from domestication. Extreme poly-oestrus is found in the tropical and equatorial regions or after a high degree of domestication. However, some breeds of domestic sheep such as the Romanov of Russia and the Improved Whitefaced Mutton of Germany, may breed all the year round even at high latitudes. The duration of the breeding season is inversely related to the length of daylight. Such a relationship is more marked near the poles. It would appear that the length of the breeding season is related to the latitude and altitude of the place of origin of the breed (HAFEZ¹). Transference of sheep from the northern to the southern hemisphere has resulted in the reversal of their breeding time, according to the new seasons (MARSHALL²). Transferring sheep from one latitude to another within the same hemisphere has modified the ovarian rhythm (JOHANSSON and HANSSON³).

Breed differences have been expressed in terms of lambing percentage (ASDELL⁴), ovulation rate (CLARK⁵) and as duration of the ovulation season (VOSS⁶). Breed

differences are also found in the degree of quiescence during anoestrus, as judged by the "spontaneous corpora lutea" (ROBINSON¹). The different outputs of secretion of gonadotrophic hormones are responsible for the different degrees of sexual activity manifested by the breeds. There is evidence of a general nature that the varying degrees of activity of the pituitary gland are inherited; genetic analysis of this character is rather difficult due to the interaction of the different hormones and the genetic factors.



The effect of inheritance on the breeding season of sheep.

A The breeding season of the first cross and the two pure bred parents (a period of 18 months).

B The date of onset and of cessation of the breeding season in relation to the curve of daylight hours.

Pure Dorset H., pure Welsh M. and Dorset H. × Welsh M. first cross ewes were available. They were running continuously with vasectomized rams on pasture for three successive years. The rams were ochred daily and the colour of the ochre was changed fortnightly. Daily observation of oestrus was carried out. In the Dorset H., the onset of the breeding season was in late July, the average length of the breeding season was 32 weeks and the number of oestrus per ewe per season was 12. The Welsh M. came in season in late October, had a breeding season of 19 weeks and experienced 7 oestrus per season. The Dorset H. × Welsh M. Dorset H. which came in season in early October, experienced a breeding season of some 26 weeks and manifested 10 oestrus per ewe per season. The cessation of the breeding season (February and March) was not significantly different in the three breed groups. The monthly oestrus percentage in each experimental group was calculated as the number of heat periods actually

¹ E. S. E. HAFEZ, *Nature* 166, 822 (1950).

² F. H. A. MARSHALL, *Proc. Roy. Soc. [B]* 122, 413 (1937).

³ I. JOHANSSON and A. HANSSON, *Annals Agric. Coll. Sweden* 2, 145 (1934).

⁴ S. A. ASDELL, *Patterns of Mammalian Reproduction* (Comstock, N. Y. 1946), p. 365.

⁵ R. T. CLARK, *Anat. Rec.* 60, 125 (1934).

⁶ G. VOSS, *Neue Ergebnisse und Probleme der Zoologie* (Leipzig 1950), p. 1028.

¹ T. J. ROBINSON, *J. Agric. Sci.* (in press).