

nungsmässig überein. Aminoguanidin und Hydrazin aber hemmen die DO.-Cadaverin-Reaktion wesentlich stärker: Konzentrationen gleicher Hemmwirkung liegen für Hydrazin um eine, für Aminoguanidin um zwei Zehnerpotenzen unter der für Semikarbazid. Offenbarkommt den direkt benachbarten Aminogruppen Bedeutung zu, von denen eine substituiert sein kann.

Ob diese Hemmstoffe auch die DO.-Wirkung auf andere Substrate, die DO. anderer Herkunft und inwieweit sie auch die Histidindekarboxylase hemmen, bleibt noch zu untersuchen.

W. SCHULER

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, den 28. März 1952.

Summary

It has been found that Aminoguanidine and Hydrazine are at present the most active inhibitors of diamine oxidase from hog kidneys with cadaverine as substrate.

Antidiuretic Action of Pure Synthetic Enteramine in Hydrated Rats

Enteramine, the specific hormonal product of the enterochromaffin cell system, has been recently obtained in a pure form, both from natural sources¹ and synthetically².

The substance has been definitely identified as 5-hydroxytryptamine.

Table I

	Percent excretion after hours				
	1	1½	2	3	7
<i>Water</i>					
Controls	30.0	59.0	67.8	76.5	99.8
Enteramine picrate 0.2 mg/kg	11.2	32.1	50.3	61.8	90.9
Enteramine picrate 2 mg/kg	3.8	9.6	22.2	41.8	79.6
<i>Creatinine</i>					
Controls	33.8	52.8	56.4	60.2	73.8
Enteramine picrate 0.2 mg/kg	14.8	41.8	54.3	60.8	76.3
Enteramine picrate 2 mg/kg	4.4	16.3	34.1	55.5	77.7
<i>PAH</i>					
Controls	49.6	69.4	71.8	73.2	75.4
Enteramine picrate 0.2 mg/kg	19.8	51.9	63.0	67.2	70.2
Enteramine picrate 2 mg/kg	6.3	20.4	43.8	65.2	73.2

Serotonin, as described by RAPPORT *et al.*³, is nothing but circulating enteramine.

The present report deals with the antidiuretic effects caused in hydrated rats by pure synthetic enteramine picrate (m. p. 196–197.5° with decomposition).

The experimental procedure here followed is just like the one described in our previous communications⁴.

96 adult rats (24 groups of 4 animals each) were used as controls, and two groups of 96 rats each were injected subcutaneously with 0.2 mg and, respectively, with 2 mg of enteramine picrate per kilogram of body weight.

The most important results obtained are set down in Tables I and II. Table I shows the percent excretion of

administered water and test substances (creatinine and PAH), Table II the relative percent excretion of water and test substances when considering = 100 the excretion of the control groups.

Several experiments were also carried out in order to establish the smallest dose of enteramine active on the diuresis. In these experiments the urine flow only, not the excretion of test substances was recorded. It was thus possible to ascertain that out of 10 groups of 12 rats each, injected subcutaneously with 10 µg/kg of enteramine picrate, 8 groups showed diuresis values significantly lower than those of the respective control groups (10 groups of 12 animals each), whereas out of 10 groups of rats injected with 5 µg/kg, as many as 7–8 groups showed diuresis values practically identical with those of the controls.

Table II

	Relative percent excretion (controls = 100) after hours				
	1	1½	2	3	7
<i>Water</i>					
Enteramine picrate 0.2 mg/kg	37.3	54.4	74.2	80.8	91.1
Enteramine picrate 2 mg/kg	12.8	16.3	32.7	54.6	79.8
<i>Creatinine</i>					
Enteramine picrate 0.2 mg/kg	44.0	79.1	96.2	101.0	103.5
Enteramine picrate 2 mg/kg	13.0	30.9	60.5	92.2	105.4
<i>PAH</i>					
Enteramine picrate 0.2 mg/kg	39.9	74.8	87.7	91.9	93.0
Enteramine picrate 2 mg/kg	12.7	29.4	61.0	89.1	97.0

The dose of 10 µg/kg of enteramine picrate (= 4, 1 µg/kg of enteramine base) may, therefore, be considered as the smallest dose active on the diuresis of hydrated rats.

Enteramine picrate possesses a sure hypotensive action in the non-anesthetized, intact rat when injected subcutaneously in doses of 2 mg/kg or in larger doses, an insignificant or doubtful action in doses of 1 mg/kg, and no action at all in smaller doses.

Owing to the low solubility of the picrate, the LD₅₀ has not been established as yet in the rat. In any case such a dose is larger than 200 mg/kg.

It follows that the smallest antidiuretic dose of enteramine is at least 50–100 times inferior to the smallest hypotensive dose, and at least 20,000 times inferior to the LD₅₀.

These Figures seem to us highly indicative on the one hand of the electivity of the renal point of attack of the substance, and, on the other, of its very low acute toxicity.

The remarkable diuresis reduction caused by 0.2 mg/kg of enteramine picrate is surely independent of any extrarenal pressure modification; the powerful antidiuretic action exercised by 2 mg/kg of enteramine picrate may, on the contrary, also depend, though surely only in moderate measure, on the fall of the systemic blood pressure. We shall return upon this point in the work *in extenso*.

The data shown in the Tables, particularly those concerning the excretion of creatinine and PAH, once again confirm that the enteramine antidiuresis is due to a spasm of the contractile structures of the *afferent* vascular bed of the glomerulus, with ensuing fall of the intraglomerular hydrostatic pressure, and slowing of the blood flow through the intertubular capillary network.

The obvious conclusion, which may be drawn from the results obtained in the present investigation and in

¹ V. ERSPAMER and B. ASERO, *Nature* (in Press); *Ricerca scient.* 21, 2132 (1951); *J. Biol. Chem.* (in Press).

² B. ASERO, V. COLA, V. ERSPAMER, and A. VERCELLONE, *Liebigs Ann.* 576, 69 (1952).

³ M. M. RAPPORT, A. A. GREEN, and J. H. PAGE, *J. Biol. Chem.* 174, 735 (1948); 176, 1237, 1243 (1948). – M. M. RAPPORT, *J. Biol. Chem.* 180, 961 (1949).

⁴ V. ERSPAMER and A. OTTOLENGHI, *Exper.* 8, 31 (1952).

the preceding ones, is that enteramine represents a physiological hormonal regulator of the tonus of the intrarenal vascular system and, as a consequence, of the blood flow through the kidney.

The antidiuretic action of several other indole derivatives, structurally approaching enteramine, has been tested in hydrated rats, in order to compare it with enteramine's: skatole, 5-methoxyindole, β -indolylacetic acid, β -indolylpropionic acid, γ -indolylbutyric acid, tryptophan, tryptophanol, hypophorin, tryptamine, N-methyltryptamine, N,N-dimethyltryptamine, 1-methyltryptamine, 5-methoxytryptamine, bufotenine (=N,N-dimethyleramine), bufotenidine, bufothionine, dehydrobufotenine, bufoviridine.

Only 5-methoxytryptamine has a powerful antidiuretic action, barely 2–4 times lower than that of enteramine. The other substances are either wholly inactive or nearly so, their activity being, at any rate, never higher than 10% of that shown by enteramine.

Serotonin creatinine sulphate Abbott (kindly supplied by Dr. K. E. HAMLIN) gives, in equimolar doses, the same qualitative and quantitative results as enteramine picrate.

V. ERSAMER and A. OTTOLENGHI

Pharmacological Institute, University of Bari, January 18, 1952.

Zusammenfassung

Die Wirkung von reinem synthetischem Enteramin-pikrat auf die Diurese der gewässerten Ratte wurde untersucht, indem Urinmenge und die Nierenausscheidung von Kreatinin und PAH gemessen wurde.

Die in früheren Untersuchungen mit enteraminhaltigen Rohextrakten (Extrakte der hinteren Speicheldrüsen von *Octopus vulgaris*, Extrakte der Haut von *DiscoGLOSSUS pictus*) erhobenen Befunde wurden völlig bestätigt.

Die kleinste diuresehemmende Dosis von Enteramin-pikrat entspricht, bei subkutaner Darreichung, 10 μ g Substanz pro Kilogramm Körpergewicht.

Verbindungen mit kurareähnlicher Wirkung

Kürzlich ist von zwei Seiten¹ die kurareähnliche Wirksamkeit des Di-methojodids von 1,4-Bis-(β -dimethyl-aminoäthoxy)-butan (I) beschrieben worden. Wir haben uns seit längerer Zeit² ebenfalls mit der Synthese solcher quaternierter basischer Äther im Hinblick auf ihre Wirksamkeit in dieser und anderen Richtungen befasst und dabei auch höhere Homologe von I in die Untersuchung miteinbezogen. Hierbei hat sich überraschenderweise gezeigt, dass die kurareartige Wirkung in der Verbindung I, einem Isosteren des Dekamethoniumjodids, keineswegs das Optimum erreicht, sondern bei den höhern Homologen wesentlich stärker in Erscheinung tritt (Siehe Tab. I und Formel auf S. 234 oben).

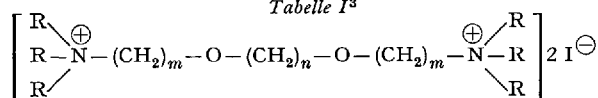
Tabelle II³

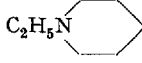
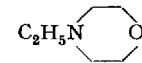
$$\left[\left(\text{C}_2\text{H}_5 \right)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_m - \text{O} - (\text{CH}_2)_n - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{N}^+ (\text{C}_2\text{H}_5)_3 \right] 2\text{I}^-$$

n	m	Ratte		n	m	Ratte	
		Zwerch-fell	Gastrocnemius			Zwerch-fell	Gastrocnemius
10	2	1,2	1,1	10	2	1,2	1,1
8	3	6,9	5,3	10	3	0,84	0,65
6	4	>10	11,9	10	4	1,2	1,5

Die starke Wirksamkeit dieser Verbindungen (zum Beispiel III und IV) ist bemerkenswert, ist hier doch der Abstand der beiden quartären N-Atome (bei gestreckter Gestalt des Moleküls) wesentlich grösser als die bisher oft als Optimum angesehene Distanz, welche etwa der Länge einer geraden Kette von 10 C-Atomen entsprechen soll. Dies hat uns zur Frage geführt, welche Rolle die Kettenlänge bei diesen basischen Äthern spielt. Die Struktur dieser Verbindungen bietet die Möglichkeit, durch «Verschieben» der O-Atome innerhalb der Kette isomere Verbindungen herzustellen, die annähernd dieselbe Kettenlänge aufweisen dürften. Dabei wurde festgestellt (Tabelle II), dass die Wirksamkeit vom Bis-

Tabelle I³



	n	m	NRRR	Ratte		Kaninchen	
				Zwerchfell	Gastrocnemius	HDD	ASId
I	4	2	N(CH ₃) ₃	8–>10	25,3	1,42	2,42
II	10	2	N(CH ₃) ₃	2,3	1,9	0,80	2,50
III	10	2	N(C ₂ H ₅) ₃	1,2	1,1	0,12	0,19
IV	10	2		0,6	0,96	0,087	0,17
V	10	2		4,6	3,5	0,20	0,79
d-Tubokurarin				0,10	0,10	0,09	0,13
Dekamethoniumjodid				2,4	8,7	0,10	0,13

¹ D. BOVET *et al.*, Arch. int. pharmacodyn. 88, 35 (1951). – D. F. MARSH und D. A. HERRING, J. Pharm. exp. Ther. 103, 353 (1951).

² Schweiz. Patentanmeldung vom 7. Dezember 1949; siehe deutsche Patentanmeldung Nr. G 4731 (12q) vom 4. Dezember 1950, ausgelegt 18. Oktober 1951.

³ Für die Überlassung dieser Prüfungsergebnisse danken wir Herrn Prof. Dr. R. DOMENJOZ und Mitarbeitern.

Zwerchfell: mit 0,1 mg d-Tubokurarin am Rattenzwerchfell-Phrenicus-Präparat wirkungsgleiche Dosis in mg.

Gastrocnemius: mit 0,1 mg/kg d-Tubokurarin am Rattengastrocnemius wirkungsgleiche Dosis in mg/kg.

HDD: Dosis, bei der 50% der Kaninchen «Head drop» zeigen (mg/kg).

ASId: Dosis, bei der 50% der Kaninchen Atemstillstand aufweisen (mg/kg).