

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 -dimethylaminoäthoxy)-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).

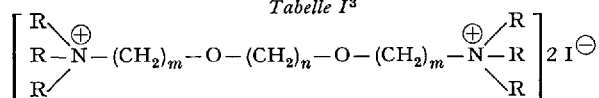
Tabelle II³

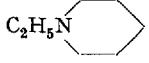
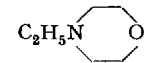
$$\left[\left(\text{C}_2\text{H}_5 \right)_3\text{N}^+ - (\text{CH}_2)_m - \text{O} - (\text{CH}_2)_n - \text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{N}^+ (\text{C}_2\text{H}_5)_3 \right] 2\text{I}^-$$

n	m	Ratte		n	m	Ratte	
		Zwerchfell	Gastrocnemius			Zwerchfell	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.

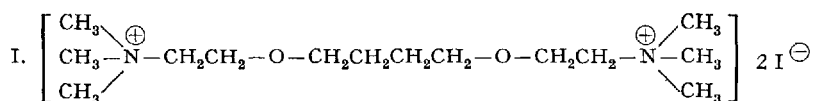
³ Für die Überlassung dieser Prüfungsergebnisse danken wir Herrn Prof. Dr. R. DOMENJOZ und Mitarbeitern.

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).



triéthylammoniumäthyläther des Dekandiols über den Bis-triäthylammoniumpropyläther des Oktandiols zum Bis-triäthylammoniumbutyläther des Hexandiols stark abfällt. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass dies nicht etwa eine Folge des veränderten Abstands der N- und O-Atome ist, indem die Bis-triäthylammonium-äthyl-, -propyl- und -butyläther des Dekandiols annähernd gleiche Wirksamkeit aufweisen. In der Reihe dieser quaternierten basischen Äther wird also die Wirksamkeit nicht so sehr durch den Abstand der beiden quartären N-Atome als vielmehr durch die Natur des mittleren Molekülteils, $(\text{CH}_2)_n$, und, in geringerem Masse, durch die Art der Substituenten (RRR) der N-Atome bestimmt¹.

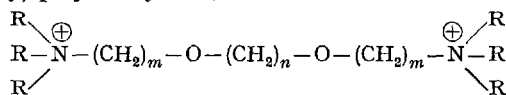
Wir werden in einer umfassenderen Mitteilung auf dieses Gebiet zurückkommen und bei dieser Gelegenheit die chemisch-experimentellen Angaben nachtragen.

E. GIROD und F. HÄFLIGER

Pharmazeutische Forschungsabteilung der J. R. Geigy AG. Basel, den 13. März 1952.

Summary

In the series of homologous ω, ω' -bis-(ammonium-alkoxy)-polymethylenes,



the curarizing potency is not primarily correlated to the whole chain length between the nitrogen atoms, but is determined by the nature of the middle section, $-(\text{CH}_2)_n-$, of the molecule and to a lesser degree by the substituents, (RRR), of the nitrogen atoms.

¹ S. LOEWE und S. C. HARVEY, Arch. exper. Path. Pharmacol. 214, 214 (1952), kommen aus anderen Überlegungen ebenfalls zur Auffassung, dass bei den bis-quartären Ammoniumverbindungen keine feste Beziehung zwischen dem N-N-Abstand und der kurare-ähnlichen Wirksamkeit besteht.

PRO LABORATORIO

Détermination de l'association synergique binaire d'antibiotiques et de sulfamides

La nécessité d'employer en clinique des combinaisons d'antibiotiques ou de sulfamidés rend indispensable la détermination de l'association utile. Toutes les associations ne sont pas obligatoirement efficaces, certaines étant sans effet, d'autres diminuant l'action d'une des substances utilisées, peu d'associations étant réellement synergiques.

L'importance de cette détermination n'a pas échappé à de nombreux auteurs, dont BENHAMOU fait une récente revue en exposant les diverses techniques utilisées¹. Il existe, selon cet auteur, trois méthodes pour la réaliser:

- 1° les dilutions,
- 2° les disques imprégnés,
- 3° les courbes de croissance.

Le nombre des antibiotiques et des sulfamidés disponibles en clinique rend très onéreuse, en temps et en

matériel, l'épreuve de la synergie des associations binaires. Pour 5 substances, il y a 10 associations; pour 7 substances, 21 associations, et pour 8 substances, 28 associations binaires. Nous avons donc été amenés à établir une technique qui permet d'éprouver les 21 associations binaires de 7 antibiotiques et sulfamidés et qui peut être adaptée à un nombre plus grand de substances. La technique de l'épreuve est presque aussi facile que celle des disques usuels des disques imprégnés secs, et sa réponse est obtenue également dans le même délai de 24 h. Elle consiste dans l'emploi de bandes de papier-buvard imprégnées à la place des disques; on dispose ces bandes de telle manière que leur intersection permette d'étudier l'interaction des substances qu'elles contiennent. Nous avons utilisé des bandes imprégnées de pénicilline, de terramycine, d'aureomycine, de dihydrostreptomycine et de chloromycétine, ainsi que de deux sulfamidés, la 6-sulfanilamino-2,4-diméthylpyrimidine (Elkasin) et le 2,3-diméthyl-5-sulfanilamidoisoxazol (Gantrisin¹) auxquels nous avons dû limiter nos essais pour diminuer le nombre des manipulations. Nous avons laissé la bacitracine de côté, à cause du trop faible dosage des conditionnements disponibles.

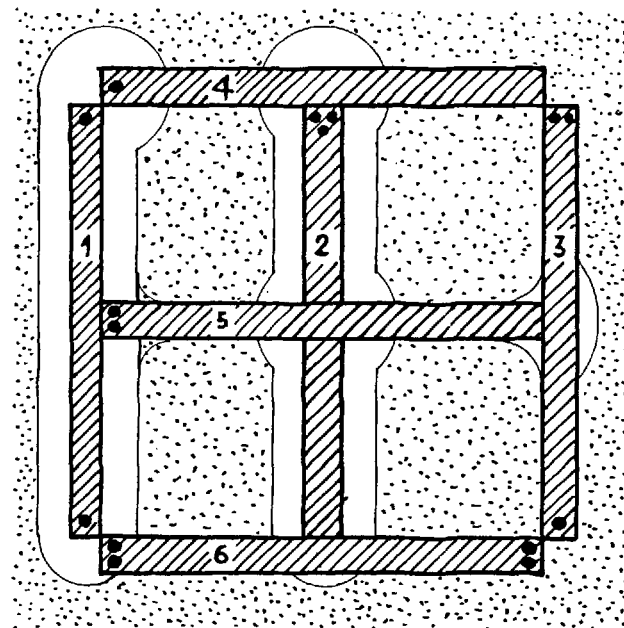


Fig.1. Synergies. 1 et 2 sont actifs. 5 et 2 ont une action synergique. 4 et 2 ont une action synergique. 1 et 4 ont une action synergique. 1 et 5 n'ont pas d'action synergique. 3 et 5 ont une action synergique, quoiqu'ils soient inactifs seuls.

Matériel et imprégnation. Des feuilles de papier-buvard «Sihl-Blotting» n° 2954² sont découpées au massicot³ en bandes de 6 mm de largeur, qui sont ensuite débitées

¹ Nous remercions les maisons Ciba et F. Hoffmann-La Roche pour la grande obligeance avec laquelle elles nous ont fourni des substances pures.

² Fournies par la maison M. MUHLBACH, avenue du Mail, 8, Genève.

³ Nous remercions M. PAUL BOISSONNAS, photographe, pour les facilités techniques qu'il nous a accordées dans ses ateliers.

¹ E. BENHAMOU et A. SORREL, Presse méd. 59, 76, 1591 (1951).