

Mit 17-Oxycorticosteron in zehnmal höherer Konzentration sind alle diese Wirkungen ähnlich, aber schwächer.

Wir danken der Ciba-Aktiengesellschaft, Basel, für die Überlassung von Aldosteron und der Merck Inc., Rahway, für Compound F.

E. FLÜCKIGER und F. VERZÄR

Physiologisches Institut der Universität Basel, den 14. April 1954.

Summary

(1) The influence of Aldosterone ("Electrocortin") was compared with that of 17-oxycorticosterone (compound F). The exchange of Na^{24} and K^{42} with the electrolytes of muscle was studied, with or without the addition of glucose and insulin. The diaphragm of the rat in RINGER's solution was used.

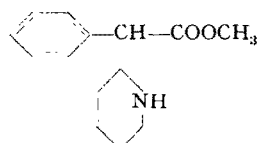
(2) Aldosterone (1 mg %) decreases the permeability of the muscle for Na^{24} and K^{42} if glucose and insulin are present, i.e. when glycogen is produced. Without glucose it increases Na^{24} exchange.

(3) 17-oxycorticosterone in ten times greater concentration (10 mg %) has similar, but somewhat less influence on the permeability.

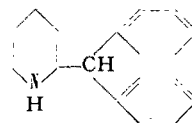
Zentralerregende Wirkung eines neuen Piperidinderivates¹

Vor mehreren Jahren befasste sich PANIZZON in unseren Laboratorien u.a. mit der Herstellung von Phenyl-pyridyl- und Phenyl-piperidyl-essigsäure-Derivaten², aus deren Reihe sich nach Befunden von R. MEIER, GROSS und TRIPOD der Phenyl-piperidyl-(2)-essigsäuremethylester (I), kürzlich in die Therapie als Ritalin eingeführt, als besonders zentralerregend erwies³. Im Zusammenhang mit Arbeiten über zyklische Alkylenimin-Derivate⁴ versuchten wir, weitere Piperidin-Abkömmlinge herzustellen. Dabei stiessen wir auf einen sehr stark wirksamen Verbindungstypus, nämlich den der 2-

(Diarylmethyl)-piperidine¹, über den chemisch bzw. pharmakologisch andernorts ausführlicher berichtet werden soll. Wir beschränken uns hier auf die Beschreibung der Darstellung und pharmakologischer Eigenschaften des 2-Diphenylmethyl-piperidins der Formel II



I (Ritalin)



II (Nr. 14469)

Nr. 14469 unterscheidet sich von Ritalin dadurch, dass die Carbomethoxygruppe durch einen Phenylkern ersetzt ist, wodurch überraschenderweise die zentralerregende Wirksamkeit wesentlich erhöht wurde.

Das neue Piperidin-Derivat erhielten wir in einfacher Weise durch Kondensation von Diphenyl-acetonitril mit 2-Brompyridin in Gegenwart von Natriumamid und Toluol. Das dabei in guter Ausbeute entstehende 2-(Diphenyl-cyanmethyl)-pyridin vom Smp. 123–125° liess sich leicht mit Schwefelsäure, unter gleichzeitiger Decarboxylierung zum 2-Diphenylmethyl-pyridin, verseifen. Durch Hydrierung in Gegenwart eines Nickelkatalysators wurde selektiv der Pyridinkern reduziert, und wir erhielten in guter Ausbeute das 2-Diphenylmethyl-piperidin. Die Verbindung ist eine starke Base, die bei 150–151° (0,01 mm) siedet und Kristalle vom Smp. 65–67° (aus Petroläther) bildet. Das Hydrochlorid wird in Form farbloser, wasserlöslicher Nadeln vom Smp. 286–287° erhalten; das Pikrat schmilzt bei 199–200°.

Das 2-Diphenylmethyl-piperidin-hydrochlorid zeigte bei der pharmakologischen Prüfung gewisse, sehr spezifische Wirkungen. Im Vordergrund steht ein ausgesprochener zentralerregender Effekt, welcher bei verschiedenen, nicht narkotisierten Tierarten (Maus, Ratte, Kaninchen und Hund) zuerst in allgemeiner Unruhe, später in hochgradiger koordinierter Motilitätssteigerung, Reflexsteigerung, Zwangsbewegungen und relativ geringer Atemregung besteht. Je nach der Tier- bzw. Verabreichungsart tritt die typische psychomotorische Wirkung ab $\frac{1}{50}$ – $\frac{1}{20}$ der akuten

¹ 8. Mitteilung über Alkylenimin-Derivate. 7. Mitteilung siehe B. M. ISELIN und K. HOFFMANN, J. Am. Chem. Soc. 76 (im Druck).

² L. PANIZZON, Helv. chim. Acta 27, 1748 (1944); 29, 324 (1946).

³ R. MEIER, F. GROSS und J. TRIPOD, Klin. Wschr. 32, 445 (1954).

⁴ 1. Mitteilung über Alkylenimin-Derivate, E. TAGMANN, E. SURY und K. HOFFMANN, Helv. chim. Acta 35, 1235 (1952).

¹ Unabhängig von uns haben vor kurzem B. B. BROWN und H. W. WERNER [Fed. Proc. 12, 1003 (1953); J. Pharmacol. 110, 180 (1954)] mitgeteilt, dass ein Derivat dieser Reihe, nämlich das 2-(Diphenyl-oxy-methyl)-piperidin, eine zentralerregende Wirkung vom Amphetamin-typus besitze.

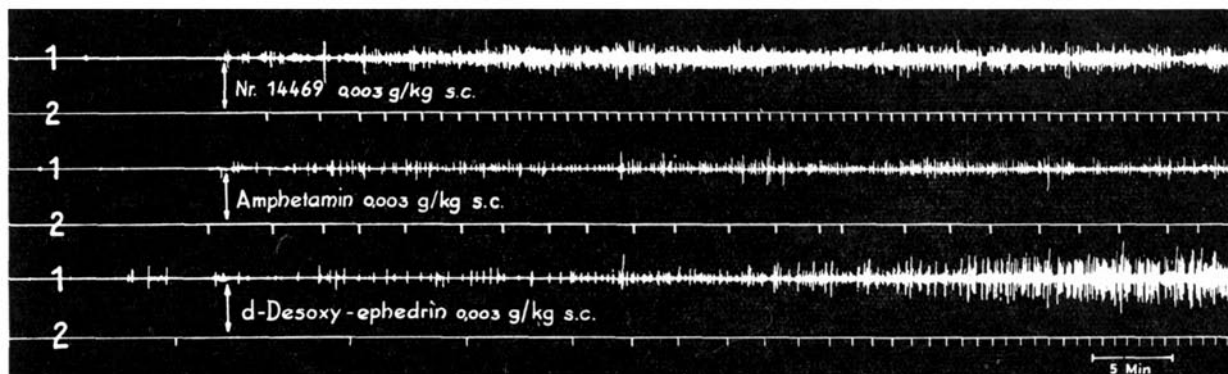


Abb. 1. Motilitätssteigerung an der Maus nach Nr. 14469, Amphetamin und d-Desoxy-ephedrin 0,003 g/kg s.c.
1 = Direkte Registrierung der Bewegungen. 2 = Markierung von je 100 Bewegungen mit dem Totalisator.

LD₁₀₀ ein. Sie hält mehrere Stunden an und klingt unter Ermüdungserscheinungen ab. Dieser Effekt lässt sich objektiv mit Hilfe der modifizierten¹ Zitterkäfigmethode² an der normalen Maus leicht feststellen. Bei dieser Methode werden die «einzelnen» Bewegungen registriert und mittels eines Totalisators addiert. Die Zahl der mit unserer Apparatur registrierbaren «Spontanbewegungen» für unbehandelte Mäuse beträgt rund 500 pro Stunde (Abb. 1).

Die mit dieser Methode festgestellte, ausgesprochene psychomotorische Wirkung zeigt in qualitativer Hinsicht keine deutlichen Unterschiede zwischen den drei verglichenen Pharmaka. In quantitativer Hinsicht beträgt jedoch die ED₂₀₀₀ (aus den Dosis-Wirkungskurven interpolierte Dosis, welche 2000 Einzelbewegungen in der ersten Stunde erzeugt; $n = 12-24$ Tiere/Dosis) von Nr. 14 469 und von d-Desoxy-ephedrin etwa 0,001 g/kg s.c., diejenige von Amphetamin etwa 0,0035 mg/kg s.c. In diesem Test ist somit das neue Piperinderivat gleich wirksam wie d-Desoxy-ephedrin, aber ungefähr 3mal stärker als Amphetamin.

Die zentralerregende Wirkung zeigt auch einen ausgesprochenen Antagonismus gegenüber Narkotika bzw. anderen zentralhemmenden Pharmaka, und zwar besteht ein wechselseitiger Antagonismus. Die Toxizität der neuen Substanz wird durch Phenobarbital 0,05 g/kg p.o., Barbitol 0,20 g/kg p.o., Urethan 1,0 g/kg p.o. und Äthylalkohol 3,0 g/kg p.o. deutlich herabgesetzt. Von praktisch grosser Bedeutung ist die narkoseaufhebende Wirkung. Mit Hilfe der Bestimmung der Narkosetiefe an der Ratte nach Barbitol 0,20 g/kg s.c. ist die Weckwirkung der neuen Verbindung wesentlich stärker als diejenige von Amphetamin und d-Desoxy-ephedrin und erreicht etwa diejenige des Cardiazols.

Als Ausdruck einer sympathikomimetischen Wirkung zentralen Ursprungs wird der Blutdruck des narkotisierten Kaninchens bzw. der narkotisierten Katze durch niedere Dosen von 0,0001–0,001 g/kg i.v. leicht erhöht, durch höhere Dosen von 0,003–0,006 g/kg i.v. dagegen leicht gesenkt. Periphere sympathikomimetische Wirkungen am Ganztier und an isolierten Organen sind kaum vorhanden.

Die neue Verbindung gehört somit in pharmakologischer Hinsicht zu den psychomotorisch erregenden Pharmaka mit besonders ausgeprägter narkoseantagonistischer Wirkung; sie besitzt sehr geringe periphere sympathikomimetische Wirkungen.

J. TRIPOD, E. SURY und
K. HOFFMANN

Wissenschaftliche Laboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel, den 26. Februar 1954.

Summary

A new piperidine derivative, the 2-diphenylmethylpiperidine, produces already in doses of 0.001 g/kg s.c. a strong increase of the spontaneous motility of various animals. On mice it has about the same potency as d-desoxy-ephedrine and is about 3 times more potent than amphetamin. It also acts markedly antagonistic on various narcotics but has practically no peripheral sympathomimetic effects.

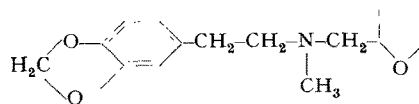
¹ J. TRIPOD, *Helv. physiol. Acta* 10, 403 (1952).

² F. HAUSCHILD, *Arch. exp. Path. Pharm.* 191, 465 (1939).

Activité antifibrillante chez l'animal d'un nouveau dérivé de la phényl-éthylamine¹

La variété des méthodes expérimentales qui peuvent provoquer des troubles du rythme et/ou une fibrillation cardiaque, ainsi que la diversité chimique et pharmacodynamique des agents antifibrillants, montre qu'il s'agit là de phénomène très particuliers dont on ne contrôle expérimentalement que certains facteurs². Selon la méthode employée, qui peut mettre en cause une ou plusieurs étiologies, les agents antifibrillants appartiennent en gros à certains sympathicolytiques, anesthésiques locaux, alcaloïdes, et même à des groupes pharmacodynamiques assez hétéroclites. Si la majorité de ces antifibrillants possède bien quelque effet antagoniste contre certains types expérimentaux de troubles du rythme cardiaque, il semble aussi que, pour déterminer l'effet antifibrillant chez l'homme, ces méthodes n'ont qu'une valeur relativement limitée, même si elles donnent toujours la possibilité de trouver de nouvelles substances qui possèderaient une spécificité prononcée jointe à un indice thérapeutique relativement élevé.

Parmi les alcaloïdes antifibrillants, l' α -fagarine peut être considérée comme une substance contenant le noyau de la phényl-éthylamine, si bien que nous avons synthétisé toute une série de dérivés de cette dernière, en particulier ceux dont le N peut appartenir en même temps à un reste iso-indolinique, ou être substitué par un reste furyl-(2) ou tétrahydrofuryl-(2)-méthylique. Ce dernier type ne semble pas encore avoir été étudié, malgré le grand nombre de dérivés de la phényl-éthylamine qui furent décrits jusqu'à présent. De tels dérivés de la phényl-éthylamine sont obtenus en condensant l'amine avec des aldéhydes du furane ou des halogénides du furfuryl et hydrogénation ultérieure³. Dans ce groupe, le 2-[N-(3'-4'-méthylènedioxy-phényl)éthyl]-méthylaminométhyl-tétrahydrofurane, N° 11 081,



est une base de p.e. 130–131° (0,015 mm), dont le chlorhydrate a un p.f. 138–139° et un oxalate un p.f. 139–140°.

Cette nouvelle substance possède une forte activité contre la fibrillation produite par l'aconitine et celle due à l'adrénaline + CHCl₃ ou à l'adrénaline + cyclopropane, méthodes malgré tout susceptibles de tenir compte de divers mécanismes antifibrillants. Sur le cœur isolé de chat perfusé selon notre méthode décrite récemment⁴, le nouveau produit montre déjà aux concentrations de 10⁻⁶ à 2 × 10⁻⁶ un fort antagonisme contre la tachycardie et la fibrillation produite par l'aconitine (Fig. 1), l'effet antagoniste de l' α -fagarine étant qualitativement le même à partir de 5 × 10⁻⁷ et celui de la procaine à partir de 10⁻⁵.

¹ 9^e communication sur les dérivés des alcoylène-imines; 8^e communication, cf. *Exper.* 10, 261 (1954).

² J. TRIPOD, *Arch. int. Pharmacodyn.* 85, 121 (1951). – G. S. DAWES, *Pharmacol. Rev.* 4, 43 (1952). – E. E. TROCH, *Arch. int. Pharmacodyn.* 94, 175 (1953).

³ La synthèse de ces dérivés et en particulier de la substance décrite ici, a fait l'objet de divers brevets (par exemple l'U.S. brevet 2658905 avec priorité suisse du 22 mars 1951). Ces corps seront décrits ailleurs en détail, autant au point de vue chimique que pharmacodynamique.

⁴ J. TRIPOD, *Arch. int. Pharmacodyn.* 85, 121 (1951).