

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 Piperidinderivat 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.

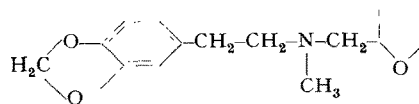
¹ J. TRIPOD, *Helv. physiol. Acta* 10, 403 (1952).

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-phényléthyl)-méthylamino-méthyl]-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).

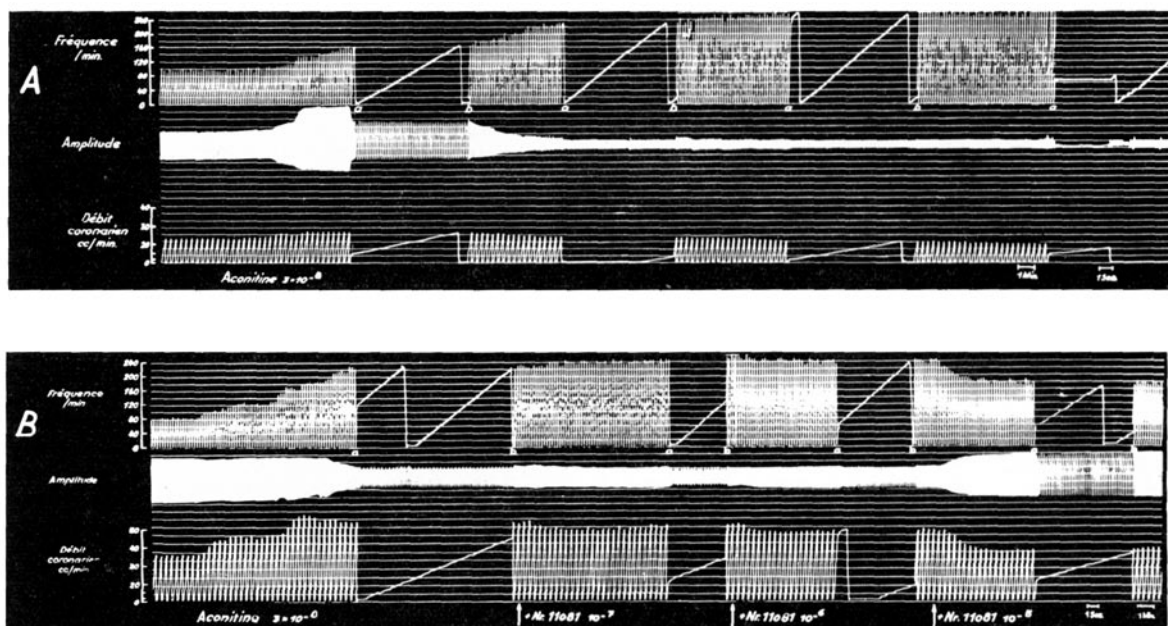


Fig. 1. Fibrillation du cœur isolé de chat sous l'influence de l'aconitine 3×10^{-8} (4). Antagonisme produit par des concentrations croissantes du No. 11081 (B). Entre a et b, la vitesse du kymographe est 50 fois plus grande qu'entre b et a.

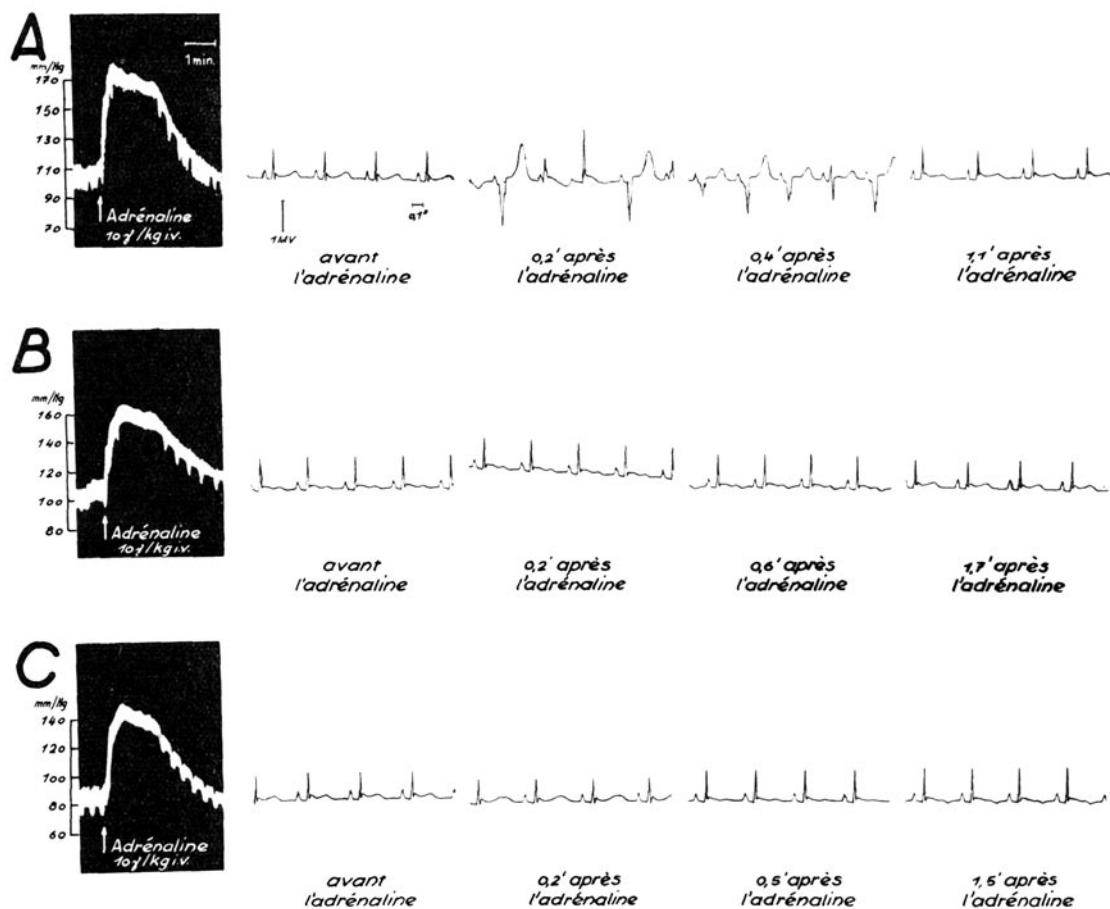


Fig. 2. Action antifibrillante du No. 11081 contre les troubles du rythme produit par l'adrénaline 10 γ /kg i.v. + inhalation de CHCl_3 . Chat narcotisé au Dial; à gauche, pression artérielle; à droite, modifications de l'ECG (dérivation CR). A = contrôle; B = 5 min après 7,5 mg/kg i.v. du No. 11081; C = 35 min après 7,5 mg/kg i.v. du No. 11081.

En outre, l'injection d'adrénaline 10-20 γ /kg i.v. chez le chat inhalant du CHCl_3 ou 18-20% de cyclopropane mélangé à 95% O_2 + 5% CO_2 , méthode qui cette fois fait aussi intervenir des facteurs étiologiques extra-

cardiaques précédemment exclus, entraîne régulièrement une hypertension passagère accompagnée de fibrillation et d'arythmie cardiaque. Ces troubles peuvent être diminués, raccourcis et même supprimés par un traitement préalable avec le No. 11 081 5–10 mg/kg i.v. (Fig. 2).

Dans ces deux tests chez l'animal entier, l' α -fagarine produit un effet analogue à des doses semblables, tandis que la procaine semble moins active, surtout contre l'arythmie due à l'adrénaline + cyclopropane. Par contre, la nouvelle substance est bien active per os à la dose de 50 mg/kg, ce qui contraste avec l'irrégularité de l'effet per os de la procaine.

J. TRIPOD, M. SPILLMANN et
K. HOFFMANN

Laboratoires scientifiques de CIBA, Société Anonyme,
Bâle, le 26 février 1954.

Summary

A new synthetic phenyl-ethyl-amine derivative, the 2-[N-(3',4'-methylene-dioxyphenylethyl)-methylamino-methyl]-tetrahydrofuran, No. 11 081, exhibits a strong protective effect against cardiac fibrillation and arrhythmias produced by various experimental methods: against fibrillation due to aconitine 3×10^{-8} on the isolated cat's heart, it is active in a concentration of 10^{-6} – 2×10^{-6} . Against cardiac arrhythmias produced in the cat by adrenaline + CHCl_3 or cyclopropane, it shows a protective effect by 5–10 mg/kg i.v. and even perorally by 50 mg/kg. In these tests, the antifibrillatory activity of the new compound seems to be roughly the same as that of α -fagarine, and higher than that of procaine.

Neurosecretion and Anterior Pituitary in the Dog¹

It has been shown in a variety of vertebrates that the stainable granules which are produced by neurosecretory cells in the hypothalamus pass along the axons through the pituitary stalk into the posterior lobe. There they are stored in nerve endings surrounding blood vessels into which the granules are released. This neurosecretory material contains the posterior lobe hormones. The posterior pituitary can be depleted of this material in experimental animals by subjecting them to conditions causing the release of posterior lobe hormones. The dehydrated organism, for instance, in an effort to conserve body water, reduces urinary output by using up large amounts of antidiuretic hormone. The posterior pituitaries of such animals contain only small quantities of neurosecretory material. As soon as adequate amounts of water are again available and the requirements for antidiuretic hormone return to normal, the neurosecretory substance quickly re-accumulates in the perivascular nerve endings of the posterior pituitary²

¹ Dedicated to Professor FRIEDRICH BALTZER, University of Berne, Switzerland, on the occasion of his 70th birthday, March 12, 1954.

² These studies were aided by a contract between the Office of Naval Research, Department of the Navy, and the University of Colorado, Nr. 112–335.

³ R. ORTMANN, Klin. Wschr. 28, 449 (1950); Z. Zellforsch. 36, 92 (1951). – W. HILD, Virchow's Arch. 319, 526 (1951); Acta neuroveg. 3, 81 (1951); Z. Zellforsch. 37, 301 (1952). – W. HILD und G. ZETLER, Exper. 7, 189 (1951); Arch. exp. Path. Pharmacol. 213, 139 (1951); Klin. Wschr. 30, 433 (1952); Dtsch. Z. Nervenheilk. 167, 205 (1952); Z. ges. exp. Med. 120, 236 (1953); Pflügers Arch. 257, 169 (1953). – F. STUTINSKY, C. r. Soc. Biol. (Paris) 146, 1691 (1952). – Th. F. LEVEQUE and E. SCHARER, Endocrinology 52, 436 (1953).

It appears that the vessels of the posterior pituitary are not the only outlets for this material. In amphibians, granules which stain the same way as those stored in the posterior pituitary, can be traced along nerve fibers from the neurosecretory cells of the hypothalamus to the median eminence in which the fibers end around capillaries. Here the neurosecretory material is deposited in a perivascular pattern similar to that seen in the posterior lobe¹. The capillaries of the median eminence are connected with vessels which supply another capillary bed in the anterior lobe of the pituitary². In analogy to the hepatic portal system, these vascular connections between median eminence and anterior pituitary have been called portal vessels. Corresponding relationships obtain in reptiles³. In birds, nerve fibers descending from the neurosecretory cells of the hypothalamus toward the posterior pituitary form loops which reach capillaries connected with the portal vessels. These nerve fibers carry neurosecretory material; the loops could facilitate the transfer of this material from the nerve fibers to the capillaries⁴.

With respect to mammals there is some disagreement as to whether or not neurosecretory material is found in nerves ending at the capillaries in the peripheral zone of the infundibular stalk. Although a number of observers have reported accumulations of neurosecretory material around the vessels in the median eminence⁵, others deny their occurrence⁶.

Since contradictory statements refer even to the same species, namely the dog, the question has been re-examined in a large material of dogs, both purebred (greyhounds and basset hounds) and mongrels of different ages.

The animals were anesthetized with nembutal (pentobarbital sodium). A cannula was tied into the ascending aorta; the descending aorta and axillary arteries were clamped off. The head was perfused with saline followed by ZENKER's fluid to which, in the course of the perfusion, 5% formalin was added. The hypothalamus with the attached hypophysis was removed, fixed in Zenker-formol for another 12 to 24 h, washed, and carried through the alcohol series, methylbenzoate and benzene into paraffin for embedding. Serial sections of 5 and 7 μ thickness were stained by the chrome hemato-

¹ A. B. DAWSON, Anat. Rec. 112, 443 (1952).

² J. D. GREEN, Anat. Rec. 99, 21 (1947).

³ Unpublished observations.

⁴ J. BENOIT et I. ASSENMACHER, Pubbl. Staz. Zool. 24 (Suppl.), 27 (1954).

⁵ W. BARGMANN, W. HILD, R. ORTMANN, and Th. H. SCHIEBLER, Acta neuroveg. 1, 233 (1950). – F. STUTINSKY, C. r. Soc. Biol. Paris 145, 367 (1951). – W. HILD, Z. Zellforsch. 37, 301 (1952). – W. BARGMANN, Geburtsh. Frauenheilk. 13, 193 (1953). – S. L. PALAY, Am. J. Anat. 93, 107 (1953). – G. A. DRAGER, J. Comp. Neur. 99, 75 (1953). – A. R. ROTHBALLER, Anat. Rec. 115, 21 (1953). – W. BARGMANN, Verhandl. Anat. Ges., Anat. Anz., Ergänzungsh. zu Bd. 100, 30 (1954). – B. HANSTRÖM describes a granular material stainable with azan, but not with GOMORI's chrome hematoxylin in the median eminence of the coneys, *Procyon capensis* (Arkiv för Zoologi, 4, 187 [1952]) and the TASMANIAN ant-eater, *Tachyglossus setosus* (Z. Zellforsch. 39, 241 [1953]). He discusses (Arkiv för Zoologi 6, 97 [1953]) the possibility that this material is carried via the portal vessels into the anterior pituitary and thus plays a role in its humoral control. This material could be produced by cells of tuber nuclei whose fibers end in the median eminence. It will be of great interest to determine whether the same material stains differently in different species or whether the median eminence actually receives different kinds of neurosecretory material from different groups of nerve cells in the hypothalamus.

⁶ J. CHRIST, Dtsch. Z. Nervenheilk. 165, 340 (1951). – H. NOWAKOWSKI, Dtsch. Z. Nervenheilk. 165, 261 (1951). – H. SPATZ, Acta neuroveg. 3, 5 (1951). – H. KNOCH, Acta Anat. 18, 208 (1953).