

In this laboratory several analogs of the pyrimidine bases of the nucleic acids were studied and in the course of this research we have found that 6-azauracil, previously prepared by SEIBERT¹, exhibits a markedly pronounced antibacterial effect against *E. coli* in synthetic media. This effect may be abolished either by uracil or cytosine. The inhibitory action of 6-azauracil in the presence of uracil follows the law of strictly competitive inhibition^{2,3}. In synthetic medium 6-azauracil also exerts a strongly synergistic effect with streptomycin. However, no inhibitory action by 6-azauracil was noted in experiments with animals infected with *Salmonella typhi*⁴.

Table

	50% Mortality in days	P
Control	19.7	
6-azauracil	23.2	0.02
6-mercaptopurine	23.5	0.01

We have also tested the anticancerous effect of 6-azauracil by following the mortality curves of white mice (strain H) in groups of 10 animals inoculated intraperitoneally with 4,000,000 cells of the Ehrlich ascites carcinoma. 6-Mercaptopurine, which is known to have a marked anticancerous effect on this tumor⁵, was given for comparison. The treatment was started 24 h after the transplantation of the tumor and was continued for 10 days. Because of the practical non-toxicity of 6-azauracil, a relatively high dose was used. The individual daily dose, given intraperitoneally, was 250 mg of 6-azauracil per kg and 30 mg of 6-mercaptopurine per kg. The 50% mortality of the animals was calculated by the method of REED and MUENCH⁶. The reliability of the values obtained was judged by the *t*-test. The results are given in the Table.

Although 6-mercaptopurine had in our experiments a lower cancerostatic effect than described in the literature⁵, which may be due to the different strain of the Ehrlich ascites carcinoma used by us, the results show that the anticancerous effect of 6-azauracil is of the same order of magnitude as that of 6-mercaptopurine.

Since 6-azauracil is practically non-toxic and yet active against the Ehrlich ascites carcinoma *in vivo*, it seems probable that the neoplastic tissues differ in their metabolism of pyrimidine bases or nucleic acids, respectively. RUTMAN *et al.*⁷ reached an analogous conclusion from a study of the distribution of C¹⁴-marked uracil in various tissues of rats, where they found that only hepatoma contained appreciable amounts of the isotope. This uptake of uracil, exhibited solely by cancerous cells, would then explain the specific cancerostatic effect of its structural analog 6-azauracil.

The anticancerous activity is now being tested with other experimental tumors, and, because of its practical non-toxicity, clinical tests are envisaged.

F. ŠORM, A. JAKUBOVIČ, and
L. ŠLECHTA

Department of Biochemistry, Institute of Chemistry,
Czechoslovak Academy of Science, Prague, February 22,
1956.

Zusammenfassung

Es wurde die kanzerostatische Wirkung des 6-Azauracils auf den Ehrlich-Aszites-Tumor beschrieben und mit der Wirkung des 6-Mercaptopurins verglichen.

Conséquences de la thymectomie sur la formule
leucocytaire chez le cobaye

Il a été communiqué précédemment que chez le cobaye l'administration prolongée d'extrait de thymus de BEZSSONOFF et COMSA entraînait des modifications amples de la formule cytologique du sang, de la rate et de la moelle¹. Ces modifications peuvent être résumées comme suit:

Les lymphocytes augmentent de nombre partout. Les éosinophiles diminuent de nombre dans le sang et dans la rate. Elles augmentent dans la moelle. Ce sont surtout les formes mûres qui augmentent de nombre, de telle sorte qu'on a l'impression que l'hyperthymisation bloquait le débit des éosinophiles de la moelle vers le sang.

Ces remarques devaient être complétées par l'épreuve contraire, l'examen cytologique du sang chez le cobaye thymoprivé.

Expérience. Chez 15 cobayes mâles de 170 à 190 g d'un élevage consanguin le thymus a été extirpé suivant la méthode décrite ailleurs². Les animaux ont été examinés par la suite par groupes de 3 à 6, 12, 18, 24 et 30 jours après l'opération. Les examens cytologiques usuels ont été fait sur le sang prélevé par ponction du cœur. Le comptage différentiel est fait sur 200 cellules.

Les mêmes examens ont été faits sur 10 animaux normaux du même poids.

Les resultats sont résumées au Tableau. Ont peut en dégager la conclusion suivante:

L'extirpation du thymus a pour conséquence une légère leucopénie, qui va en s'accroissant pendant 30 jours.

Cette leucopénie est essentiellement la suite de la baisse du taux des lymphocytes.

Le taux des éosinophiles augmente très mesurablement.

Ces deux modifications sont exactement de sens opposé à celles que l'on a pu observer chez le cobaye hyperthymisé.

J. COMSA

Clinique chirurgicale de l'Université de la Sarre, Homburg, le 23 mars 1956.

¹ W. SEIBERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 80, 494 (1947).
² F. ŠORM and J. ŠKODA, Coll. Czechosl. chem. Comm. 21, 487 (1956).
³ J. ŠKODA and F. ŠORM, Chem. listy 50, 1165 (1956).
⁴ F. ŠORM and J. ŠKODA (unpublished).
⁵ K. SUGIURA, Cancer Res. 13, 431 (1953).
⁶ L. J. REED and H. MUENCH, Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938).
⁷ R. J. RUTMAN, A. CANTAROW, and K. E. PASCHKIS, Cancer Res. 14, 119 (1954).

¹ J. COMSA, Acta endocrinol. 19, 406 (1955).
² J. COMSA, Rev. canad. Biol. 7, 416 (1948) (bibliographie).

Image leucocytaire chez les cobayes thymiprives

Jours depuis l'opération	Leucocytes (1000/mm ³)	% Lymphocytes	Mononucléaires	Plasmocytes	Neutrophiles	Eosinophiles	Basophiles
0	7,8 ± 0,7*	43 ± 8	5 ± 2	3,5 ± 1	46 ± 8	3 ± 0,8	0–2
6	7,8**	32	3	4	43	8	0
12	7,2	30	7	5	52	6	1
18	6,7	29	12	10	41	8	0
24	5,9	30	6	7	47	9	1
30	5,8	30	7	6	48	9	0

* Moyenne arithmétique et dispersion quadratique de 10 animaux

** Moyenne arithmétique de 3 animaux

Summary

In infantile guinea pigs, thymectomy determined a decrease of the leucocyte count in the circulating blood, resulting essentially from the decreased number of lymphocytes.

Eosinophiles increased noticeably in the same animals.

Thus the consequences of thymectomy were proved to be exactly opposite to those of administration of thymus extract as described in a previous publication.

Eine neue Gruppe
hochwirksamer Lokalanästhetika

Vor einiger Zeit haben wir Lokalanästhetika aus der Reihe der basischen Carbaminsäureester beschrieben¹. Im Rahmen der dabei gewonnenen Erkenntnisse haben wir eine Reihe von Alkoxyderivaten des Diphenylcarbaminsäurediäthylaminoäthylesters, welche bereits früher von FROMHERZ² beschrieben wurden, synthetisiert und neuerdings pharmakologisch geprüft.

¹ A. SEKERA, J. HRUBÝ, Č. VRBA und J. LEBDUŠKA, Českoslov. Farm. J, 12 (1952). – A. SEKERA, I. JAKUBEC, J. KRÁL und Č. VRBA, Chem. Listy 46, 762 (1952). – A. SEKERA, A. BOROVIANSKÝ, I. JAKUBEC, K. PALÁT und Č. VRBA, Českoslov. Farm. (im Druck).

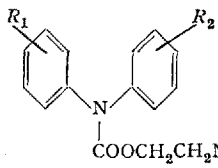
² K. FROMHERZ, Arch. exper. Path. Pharmacol. 76, 257 (1914).

Die Strukturen der bereiteten Präparate dieser Gruppe sind aus der Tabelle zu entnehmen. Als Ausgangsstoffe dienten Monoalkoxy- und Dialkoxydiphenylamine, welche durch Phosgen in die entsprechenden Carbaminsäurechloride umgewandelt wurden. Diese lieferten bei der Reaktion mit Natrium-diäthylaminoäthanolat Endprodukte, welche in Form ihrer Chlorhydrate pharmakologisch geprüft wurden.

Die Wirkung bei Oberflächenanästhesie (Kaninchenhornhaut, Standard Cocain) und Infiltrationsanästhesie (Meerschweinchenintradermal, Standard Novocain) wurde durch Ermitteln und Vergleichen gleichwirksamer molarer Konzentrationen der geprüften Substanzen mit konstanten Konzentrationen der Standarde (Cocain m/100, Novocain m/50) festgestellt. Bei einigen Präparaten wurde LD 50 an weissen Mäusen bei subkutaner Applikation bestimmt.

Aus den vorläufigen pharmakologischen Prüfungen (Tabelle) ist ersichtlich, dass die hergestellten Substanzen allgemein wirksamer als die angewandten Standarde sind. Als besonders aktiv erwiesen sich die *m*-Butoxyderivate S62 und S66, deren Wirksamkeit bei Oberflächenanästhesie im Vergleich zu Cocain 76mal bzw. 33mal und bei Infiltrationsanästhesie im Vergleich zu Novocain 40mal bzw. 37mal grösser ist. Die Verbindungen sind im Hinblick auf ihre Wirksamkeit wenig toxisch. Besonders günstig verhält sich S62, welches bei 8fach bzw. 14fach grösserer Wirksamkeit 5mal weniger toxisch ist als Cocain und sogar eine um rund 20% geringere Toxizität als Novocain aufweist.

Struktur und pharmakologische Wirkung der hergestellten Verbindungen

Präparat Nr.			Schmelzpunkt °C	Relative Wirksamkeit bei		LD50 subkutan mg/kg
	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HCl}$			Oberflächen- anästhesie	Infiltrations- anästhesie	
	R_1	R_2				
S 25	H	H	186	1,4	3,6	175
S 60	4-C ₂ H ₅ -O-	H	146-147	7,4	13	150
S 61	4-C ₄ H ₉ -O-	H	106-107	8	14,5	760
S 62	3-C ₄ H ₉ -O-	H	116-119	76	40	270
S 63	2-C ₄ H ₉ -O-	H	136	18	24,5	300
S 64	4-C ₂ H ₅ -O-	4-C ₂ H ₅ -O-	134-136	2,8	6	-
S 65	4-C ₄ H ₉ -O-	4-C ₄ H ₉ -O-	109-115	18	26	-
S 66	3-C ₄ H ₉ -O-	3-C ₄ H ₉ -O-	97- 98	33	37	-
Cocain				1	3,6	125
Novocain				0,15	1	630