

Über ein neues Analgeticum-Antipyreticum (4-Oxycumarin)

Die analgetische Wirkung des K-Vitamins¹ veranlasste uns in einer früheren Arbeit zu untersuchen, ob auch Antagonisten des K-Vitamins, also das ihm chemisch verwandte Dicumarol und seine Derivate, eine solche Wirkung haben. Diese Vermutung konnten wir bestätigen². Zugleich haben wir auch sowohl auf die Verwandtschaft der Dicumarolderivate mit der Salizylsäure hinsichtlich ihrer chemischen Konstitution, als auch hinsichtlich ihres Einflusses auf den Blutgerinnungsprozess und den analgetischen Effekt hingewiesen. In einer weiteren Arbeit untersuchten wir eine Reihe neuer, dem K-Vitamin bzw. Dicumarol verwandter Verbindungen (insgesamt 19) auf ihren analgetischen, antipyretischen und sedativen Effekt. Es zeigte sich, dass 4-Oxycumarin bereits in sehr kleinen Dosen (0,025 γ /kg an der Maus und 0,1 γ /kg am Meerschweinchen) analgetisch, an der Maus auch sedativ wirkt. Am Kaninchen konnten wir auch einen antipyretischen Effekt feststellen (1 γ /kg). Die therapeutische Breite dieser Substanz ist aussergewöhnlich weit. Intramuskulär und *per os* verträgt die Maus ohne irgendwelche Störungen auch 40 mg/kg, während schon 0,025 γ /kg deutlich analgetisch wirken. Grössere Dosen verabreichten wir in Ölsuspension, weil diese Verbindung schwach wasserlöslich ist. Die bisherige allgemeine pharmakologische Analyse ergab, dass es sich um eine für das Kardiovaskularsystem sehr schwach toxische Verbindung handelt. 4-Oxycumarin erzeugt eine viel schwächere Hemmung der Blutgerinnung als Dicumarol.

4-Oxycumarin ist also das stärkste bis heute in der Literatur für Tiere beschriebene Analgeticum-Antipyreticum.

P. STERN

Pharmakologisches Institut der Medizinischen Fakultät,
Sarajevo (Jugoslawien), den 9. April 1957.

Résumé

Le 4-oxycumarine, chimiquement voisin de l'acide salicylique, a sur les animaux de laboratoire un effet fortement analgésique, antipyrétique et sédatif.

¹ M. KUBOVIC, M. PRAŽIĆ und D. ATANACKOVIĆ, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 660 (1955).

² P. STERN, R. KOŠAK und E. BASAGIC, Acta pharm. jugoslav. (im Druck).

Excretion and Diuretic Action of Mercurial Diuretics

WEINER, BURNETT, and RENNICK¹ recently have presented evidence of tubular secretion of the mercurial diuretic, mersalyl by the kidney of the chicken, utilizing the renal portal circulation technique of SPERBER.

Since in our laboratory we have been engaged in similar studies also using the SPERBER technique², the present short report of our observations supporting and extending those of WEINER *et al.* might be of some interest. The following mercurial diuretics have been

investigated: Chlormerodrin NNR, [3-(chloromercuri)-2-methoxypropyl]-urea; Diurgin® (Astra, Sweden), N-succinyl-N'-[(3-carboximethylmercaptomercuri-2-methoxy)propyl]-urea disodium salt; Esidron® (CIBA, Basel), N-(3-hydroxymercuri-2-methoxy)propylamidoquinolin theophylline sodium salt; Meralluride USP, 1-(3'-hydroxymercuri-2'-methoxypropyl)-3-succinylurea theophylline sodium salt; Mercaptomerin NNR, N-[(3-carboxymethylmercaptomercuri)-2-methoxypropyl]-camphoramic acid disodium salt; Mercumatilin NNR, 8-(2'-methoxy-3'-hydroxymercuripropyl)-3-carboxycoumarin theophylline sodium salt; Mersalyl BPh, o-[(3-hydroxymercuri-2-methoxypropyl)carbonyl]-phenoxycetic acid theophylline sodium salt; Oradon® (Ferrosan, Copenhagen), 3-oxymmercuri-2-methoxy-1-succinimidopropyl theophylline.

(1) *Tubular excretion.*—The mercurials were infused into a leg vein and the mercury excretion from each kidney was followed. There was a marked excess of mercury excretion on the side of the infusion with most diuretics. Mercaptomerin and Diurgin® showed a highly unsymmetric excretion, mersalyl, meralluride and Esidron® showed clearly less unsymmetry. There is probably some excess excretion of chlormerodrin and no significant excess of Oradon® and mercumatilin.

(2) *Water diuresis.*—With suitable doses, a water diuresis can be obtained with all the diuretics tested. In the case of mercaptomerin, Diurgin® and meralluride, a strictly unilateral diuresis is easily obtained following injection of the mercurial into a leg vein. With carefully graded doses, it seems to be possible to obtain unilateral diuresis with all the mercurials mentioned above except Oradon® and mercumatilin. With mercaptomerin this unilateral diuresis can be achieved even if the total dose (about 1.5 mg Hg/kg) is given within 1 min. The diuresis in this case has a latency of about 15 min and a duration of about 30 min.

(3) *Salt diuresis.*—After both mercumatilin and mercaptomerin, water diuresis is accompanied by sodium and chloride diuresis with no intervening time lag. Not only the amount but also the concentration of sodium and chloride seem to increase over the basal values. The maximal increase in concentration observed with intermediate mercurial doses is 3–4 times at the height of the diuresis. Potassium excretion is not increased but rather somewhat reduced.

(4) *Prevention of unilateral water diuresis by probenecid or bromocresolgreen.*—If 20 mg/kg probenecid NNR or 10 mg/kg bromocresolgreen is injected into a pectoral muscle 30 min before the infusion of an otherwise effective dose of mercaptomerin into the leg vein, neither a bilateral nor an unilateral diuresis results. The excretion of mercury is suppressed.

(5) *Activity and biological half-life of different mercurial diuretics.*—The mercury of different diuretics leaves the body at greatly varying rates. Expressed as biological half-life of the mercury, the order of increasing biological half-life among the tested compounds is roughly: mercaptomerin, mersalyl, Esidron®, merallurid, Diurgin®, Oradon®, chlormerodrin, mercumatilin. The half-life of mercaptomerin is about 12 min, that of mercumatilin about 200 min. With mercaptomerin the amount of mercury recovered in the urine during the first 3 h is 80–100% of that administered.

The fact that the excretion properties are so very different is reflected in the varying diuretic activity. The order of increasing half-life is roughly the same as that for increasing diuretic activity per mg Hg and the same as the order of increasing length of diuretic period.

¹ I. M. WEINER, A. BURNETT, and B. RENNICK, J. Pharmacol. exper. Therap. 118, 470 (1956).

² K. LINDAHL and I. SPERBER, Acta physiol. scand. 36, 13 (1956).