

Tableau I. Hydrazide de l'acide cyanacétique. Doses quotidiennes en mg/kg

50 mg/kg				100 mg/kg			
Lapin N°	T.S.M. au départ s	T.S.M. après 7 jours s	Différences s	Lapin N°	T.S.M. au départ s	T. S. M. après 7 jours s	Différences s
1	340	312	– 28	1	370	335	– 35
2	279	279	0	2	342	335	– 7
3	329	341	+ 12	3	237	336	+ 9
4	291	315	+ 24	4	357	317	– 40
5	384	354	– 30	5	390	381	– 9
6	325	315	– 10	6	312	324	+ 12
Moyennes	324	319	– 5	Moyennes	349	338	– 11

Etant donné l'analogie entre ces deux substances et l'effet hémorragipare signalé pour l'INH – que nous avons pu nous-mêmes contrôler expérimentalement⁴ –, il nous a paru intéressant de vérifier également l'action éventuelle du CAH sur le temps de saignement moyen chez le lapin.

Méthode de travail. Nous avons utilisé des lapins adultes, pesant approximativement 2 kg, sans distinction de sexe, et avons déterminé les temps de saignement moyens (T.S.M.) des animaux par la technique de ROSKAM⁵. La mesure du temps de saignement s'effectue tout d'abord à l'oreille droite, avant l'administration de la substance, puis à l'oreille gauche, après le traitement. Nos essais ont été faits avec la substance pure d'hydrazide de l'acide cyanacétique, instillée en solution aqueuse par sonde œsophagienne. La durée du traitement a été fixée à 7 jours pour tous les animaux.

Résultats. Les résultats obtenus avec des doses de 50 mg/kg et de 100 mg/kg sont récapitulés dans le Tableau I.

L'examen de ces chiffres permet de déduire que la CAH ne produit pas de variations appréciables des temps de saignement moyens supérieurs aux erreurs inhérentes à la méthode de contrôle. Signalons, à titre comparatif, que l'administration, 7 jours durant, de doses variables d'INH détermine chez le lapin les modifications suivantes du temps de saignement:

Tableau II

Isoniazide (mg par kg et par jour)	Temps de saignement après 7 jours de traitement (fluctuations en %)
10	– 3
25	+ 18
50	+ 25
100	+ 64

En conclusion, l'hydrazide de l'acide cyanacétique ne provoque pas, aux doses utilisées, une prolongation des temps de saignement moyens chez le lapin, contrairement à ce qui se produit avec l'isoniazide.

A. ESTÈVE et J. LAPORTE

Laboratoire du Dr Estève, Barcelone (Espagne), par MM. A. Estève, Dr en Pharmacie, membre de la «Real Academia de Farmacia» et J. Laporte, Dr en Médecine,

⁴ A. ESTÈVE et J. LAPORTE, *Thérapie* 12, 510 (1957).
⁵ J. ROSKAM et M. POWEN, *Arch. inter. Pharmacodyn.* 57, 450 (1937).

collaborateur du «Consejo Superior de Investigaciones Científicas», le 8 novembre 1957.

Summary

Having regard to the tendency to haemorrhage when isonicotinic acid hydrazide treatment is being applied, the authors have endeavoured to verify whether such effect is also produced by cyanacetic acid hydrazide. The measure of the mean bleeding times of rabbits (ROSKAM method), at the dosage of 50 and 100 mg/kg, shows that the latter drug does not increase the same, differing in this from isonicotinic acid hydrazide.

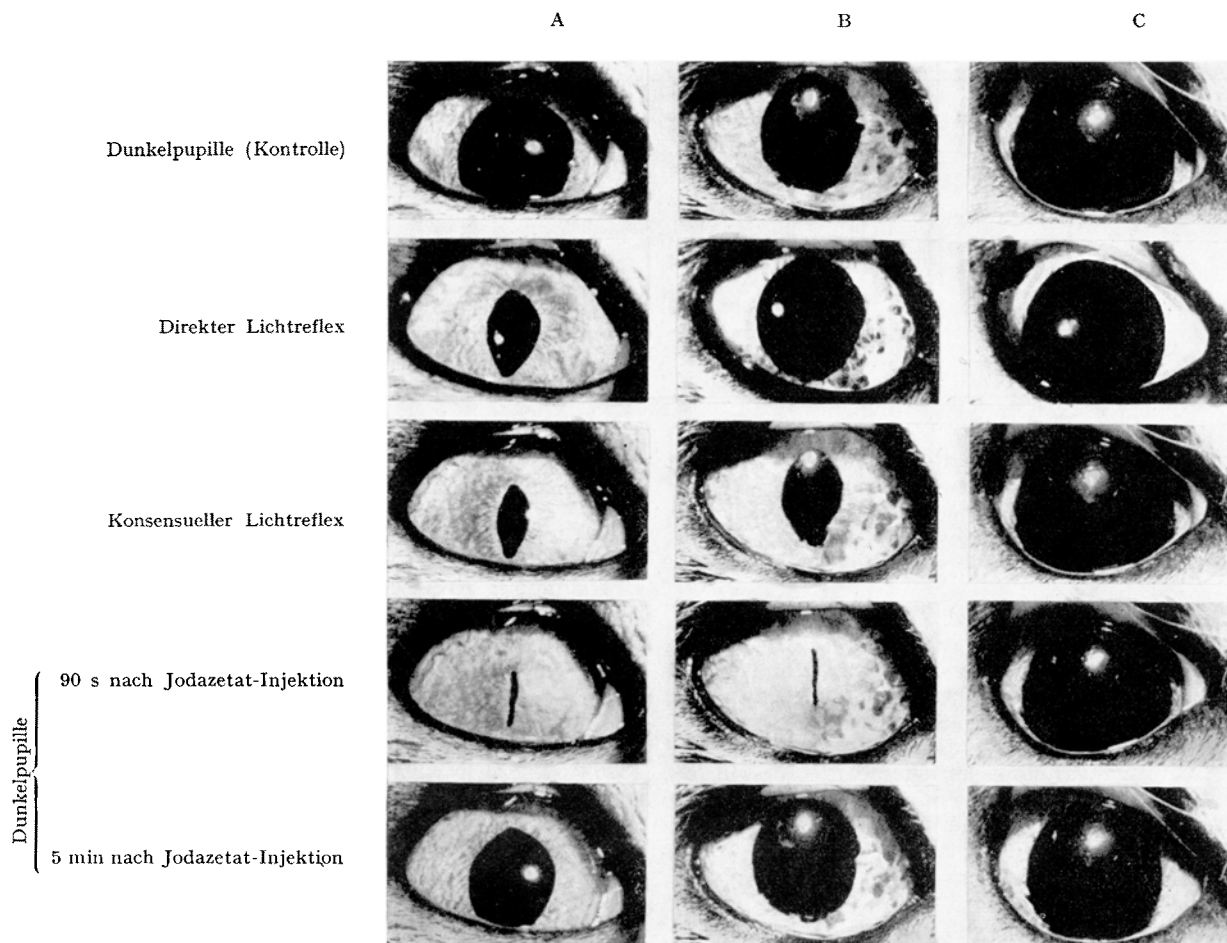
Nachweis einer reflektorischen Natur der Jodazetat-Miosis

Jodazetat erzeugt in Dosen von 20 bis 40 mg/kg beim Säuger eine histologisch nachweisbare Schädigung der Photorezeptoren¹. Bei Mikroelektrodenableitungen der Impulse von Einzelfasern des intrakraniellen N. opticus der Katze konnte festgestellt werden, dass nach intravenöser Jodazetatinjektion eine vorübergehende enorme Steigerung der Spontanaktivität auftritt, die von einer partiellen oder kompletten Auslöschung der gesamten visuellen Aktivität gefolgt ist². Aus den Ergebnissen wurde geschlossen, dass dieser Erscheinung ein irreversibler Vorgang im Sinne einer Dauerdepolarisation retinaler Strukturen zugrunde liegt.

Unmittelbare Folge einer Jodazetatinjektion ist eine kurzdauernde maximale Pupillenverengung, die bereits von NOELL³ beobachtet und mit einer gesteigerten Aktivität retinaler Neurone in Zusammenhang gebracht wurde. In der vorliegenden Untersuchung wurde zunächst geprüft, ob die erwähnte Miosis tatsächlich über die Retina ausgelöst und damit reflektorischer Natur ist, oder ob sie auf einer direkten Wirkung des Jodazetats auf die Iris bzw. auf zentralen Effekten beruht. Im erstgenannten Fall war ferner die Frage zu untersuchen, ob die Pupillenverengung auf eine gesteigerte Lichtempfindlichkeit oder auf eine direkte Erregung der Retina durch Jodazetat zurückzuführen ist.

Die Versuche wurden bei 6 Katzen (2,30–2,90 kg) unter analogen Bedingungen durchgeführt, wie sie in den vorerwähnten elektrophysiologischen Untersuchungen² be-

¹ G. SCHUBERT und H. BORNSCHEIN, *Exper.* 7, 461 (1951).– W. K. NOELL, *J. cell. comp. Physiol.* 40, 25 (1952).
² H. BORNSCHEIN, *Z. Biol.* (im Druck).
³ W. K. NOELL, USAF Proj. Rep. No. 21-1201-0004 (1953).



Reaktion der rechten Pupille auf Licht bzw. auf intravenöse Injektion von 20 mg/kg Jodazetat. 3 Katzen.

A: Beide Augen intakt

B: Rechter N. opticus durchschnitten

C: Beide Nn. optici durchschnitten.

standen hatten (bei den Versuchen mit intracranieller Durchschneidung des N. opticus Präparation am «hängenden Gehirn» nach SCHUBERT⁴; bei den Versuchen mit retinaler Ischämie intraokulare Druckänderung mit Leberscher Kanüle und äusserem Drucksystem); hingegen wurde im vorliegenden Fall eine Pupillenerweiterung durch Atropin unterlassen. Das Verhalten der Pupille des rechten Auges wurde mittels photographischer Blitzlichtaufnahmen verfolgt (Contax mit Contameter, Elektronenblitz Braun Hobby Automatic). Der Versuch wurde in einem vollkommen lichtdicht abgedunkelten Raum durchgeführt. Der zur Auslösung von Lichtreflexen benützte Lichtreiz entsprach $1,1 \cdot 10^3$ Lux (an Stelle des Auges), wobei die Pupillenaufnahme jeweils 4 s nach Einschalten des Lichtreizes erfolgte.

Intravenöse Injektion von 20 mg/kg Jodazetat in gepufferter neutraler Lösung verursachte eine extreme Miosis, die nach 90–100 s maximal ausgeprägt und nach 5 min weitgehend abgeklungen war. Die Miosis war auch bei kompletter Ausschaltung von Lichtreizen sowie nach einfacher Opticus-Durchtrennung nachweisbar, nicht aber hingegen nach doppelseitiger Ausschaltung des N. opticus (Abbildung). Demnach ist der untersuchte Effekt des Jodazetats nicht auf eine erhöhte Lichtempfindlichkeit der Retina zurückzuführen, sondern auf eine direkte retinale Erregung, die in Analogie zum Licht-

reflex auch eine konsensuelle Pupillenreaktion zur Folge hat. Diese Schlussfolgerung wurde durch zwei weitere Versuche gestützt, bei denen das linke Auge statt durch Opticusdurchtrennung mittels temporärer Ischämie (intraokulare Druckerhöhung auf 200 mm Hg) ausgeschaltet wurde. In beiden Fällen konnte die prinzipielle Reaktionsfähigkeit der untersuchten rechten Pupille mit der konsensuellen Lichtreaktion noch kurz vor der Ischämie bzw. der Jodazetatinjektion kontrolliert werden. War gleichzeitig der rechte N. opticus durchtrennt, so trat nach der Jodazetatinjektion keine temporäre Miosis auf, wohl aber bei intaktem rechtem N. opticus. Im letztgenannten Fall bewirkte ferner die Wiederfreigabe der Durchblutung des linken Auges (3 min nach Jodazetatinjektion) eine erneute extreme Kontraktion der rechten Pupille als konsensuelle Reaktion auf die nunmehr in der Retina des GegenAuges einsetzende Jodazetawirkung.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen mit den eingangs erwähnten elektrophysiologischen Befunden in vollem Einklang und zeigen, dass der durch Jodazetat verursachten Amaurose eine temporäre visuelle Erregung vorausgeht, die einer Blendung entspricht.

G. SCHUBERT und H. BORNSCHEIN

Physiologisches Institut der Universität Wien, den 28. November 1957.

⁴ G. SCHUBERT, v. Graefes Arch. Ophthalm. 154, 125 (1953).

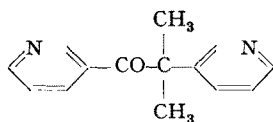
Summary

Intravenous administration of iodoacetate (20 mg/kg) produces in cats a transient miosis. This is shown to be a reflex constriction elicited by an excitatory action of iodoacetate on the retina.

New Amphenone Analogs as Adrenocortical Inhibitors

The synthesis of Amphenone B [3,3-di(p-aminophenyl)-butanone-2-dihydrochloride] by ALLEN and CORWIN¹, with subsequent elucidation of its structure² and biological activities³, led to attempts to obtain a compound which would retain the inhibitory effect of Amphenone B on the secretion of adrenal cortical hormones, but lack some of its other actions. As a result of these investigations, a number of pinacones were synthesized which inhibited adrenal function but differed in other important ways from Amphenone B. The one most thoroughly studied has been 2-methyl-1,2-bis-(3-pyridyl)-1-propa-none (Su 4885), which is the subject of this report.

The pinacone is prepared by first performing a bimolecular cathodic reduction on 3-acetylpyridine in a 1 N potassium hydroxide medium at a mercury cathode and a reference potential of -2.4 volts vs. S.C.E. The isolated pinacol⁴ is rearranged by treatment with concentrated sulphuric acid to yield Su 4885, m.p. $50-51^\circ$, the structural formula of which is:



Biological Actions

(A) *Dogs*.—Both the free base and the ditartrate of Su 4885 were tested for adrenal-inhibiting activity by administration, either intravenously, *per os* or intragastrically, into dogs under Nembutal anesthesia in acute experiments of 2–4 h duration. In each case a cannula was

inserted in the lumbo-adrenal vein in a fashion similar to that of HUME and NELSON⁵. At intervals, the entire blood flow through the adrenal vein was collected for two-minute periods and the 17-OH corticoid content measured by a modification of the method of SILBER and BUSCH⁶. Using the various routes of administration in 19 dogs, doses of 10 to 300 mg/kg of either the free base or ditartrate caused in each case a fall in adrenal vein corticoids ranging from 25% to nearly 100% below pre-treatment control values. The effects lasted from 1 to more than 4 h. A dose-response curve has not been established but the results suggest that increasing amounts both enhance and prolong the activity. 5 mg/kg intravenously of Su 4885 ditartrate reduced adrenal vein corticoids in 2 of 3 dogs; presumably this approximates the minimal effective dose.

In toxicology studies, the free base of Su 4885 was given orally twice per day to 2 dogs for 4 weeks in doses gradually increased to 200 mg/kg/day, and to 4 dogs for one week (200 mg/kg/day—equivalent to 2.3 times this amount of Su 4885 ditartrate). Adrenal insufficiency was not apparent but there was some ataxia, salivation and depression.

Terminal values for plasma sodium and potassium were in normal ranges but in these 6 treated dogs, terminal adrenal vein corticoids taken 2 h after the last dose of the drug were reduced as indicated in the Table.

An increase in adrenal weight of approximately 50% occurred over control values. This distinguishes the effects of Su 4885 from the adrenolytic action of the insecticide DDD [2,2-bis(para-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane] which causes adrenal atrophy in dogs⁷ and also suggests that the compound acts directly on the adrenal rather than by suppression of ACTH release. In contrast to Amphenone B and other closely related compounds, Su 4885 did not reduce adrenal blood flow while reducing corticoid secretion.

(B) *Rats*.—The effects of Su 4885 ditartrate were sharply distinguished from those of amphenone B by the absence of some amphenone-like actions in rats. In doses of 160 to 320 mg/kg, given either acutely or for 5 day periods by stomach tube, it did not cause adrenal, thyroid or hepatic hypertrophy, natriuresis after a hypotonic saline load, growth inhibition or anesthetic effects. In equimolar doses amphenone B has all of these actions. Su 4885 ditartrate, however, increased the sensitivity to insulin. 2 units/kg of regular insulin, given subcutaneously to 7 rats which had received 300 mg/kg of Su 4885 b.i.d. orally, resulted in convulsions and in a mean decrease of 87% in fasting blood sugar. 17 insulin-treated control animals showed a 25% fall in blood sugar, and no convulsions. The mechanism of this effect is undetermined.

(C) *In vitro*.—Su 4885 ditartrate suppressed the output of Silber-Porter reacting steroids when applied *in vitro* with ACTH to rat, guinea pig, or dog adrenal slices at a concentration of 200 mg/l. Under similar conditions Amphenone B acts on the rat but not the guinea pig adrenals. Paper chromatograms of steroid fractions indicated that production of all reducing steroids was blocked by Su 4885. A dose-response curve for rat adrenals showed that 50% inhibition was achieved with approximately 50 mg/l (0.095 mM).

⁵ D. M. HUME and D. H. NELSON, *Surgical Forum* (40th), Clin. Congress Amer. College Surgeons (Philadelphia, 1955).

⁶ R. H. SILBER and R. D. BUSCH, *J. clin. Endocrinol. Metab.* 16, 1333 (1956).

⁷ J. NICHOLS and H. L. SHEEHAN, *Endocrinology* 51, 362 (1952).

¹ M. J. ALLEN and A. H. CORWIN, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 117 (1950).

² W. L. BENCZE and M. J. ALLEN, *J. organ. Chem.* 22, 352 (1957).
— J. KORMAN and E. C. OLSON, *J. organ. Chem.* 22, 870 (1957).

³ M. J. ALLEN, R. HERTZ, and W. W. TULLNER, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 74, 632 (1950). — R. HERTZ, M. J. ALLEN, and W. W. TULLNER, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 75, 627 (1950). — R. HERTZ, W. W. TULLNER, and M. J. ALLEN, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 77, 480 (1951). — R. HERTZ, M. J. ALLEN, W. W. TULLNER, and B. R. WESTFALL, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 79, 42 (1952). — A. E. HEMING, D. E. HOLTkamp, J. F. KERWIN, L. F. MANSOR, and J. G. DECANAY, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 80, 154 (1952). — J. R. HOGNESS, R. H. WILLIAMS, and M. LANCE, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 79, 43 (1952). — R. HERTZ, W. W. TULLNER, J. A. SCHRICKE, F. G. DHYSE, and L. F. HALLMAN, *Recent Progress in Hormone Research*, vol. 11 (New York 1955), p. 119. — W. W. TULLNER, M. M. GRAFF, and R. HERTZ, *Endocrinology* 58, 802 (1956). — R. HERTZ, J. A. PITTMAN, and M. M. GRAFF, *J. clin. Endocrinol. Metab.* 16, 705 (1956). — G. W. THORN, A. E. RENOLD, A. GOLDFIEN, D. H. NELSON, W. J. REDDY, and R. HERTZ, *New England J. Med.* 254, 547 (1956). — A. E. RENOLD, J. CRABBE, L. HERNANDO-AVENDANO, D. H. NELSON, E. J. ROSS, K. EMERSON, JR., and G. W. THORN, *New England J. Med.* 256, 16 (1957). — R. S. MACH and A. F. MÜLLER, *Schweiz. med. Wschr. Supplement* 14, 406 (1957).

⁴ M. J. ALLEN, *J. organ. Chem.* 15, 435 (1950),