

O₂/A.T.P. = μM O₂ consumate per l'ossidazione dell'acido caprilico/ μM A.T.P. sintetizzato durante l'ossidazione del succinato o fumarato. Caprilato $0,7 \times 10^{-3} M$, Mg⁺⁺ $1 \times 10^{-2} M$, tampone Na-K-fosfato pH 7,4, 2,4cm³, preparato enzimatico secondo LEHNINGER 0,2 cm³

μM succinato agglutinato	μM A.T.P. sintetizzato % mg enzima secco	O ₂ /A.T.P.	μM fumarato agglutinato	μM A.T.P. sintetizzato %mg enzima secco	O ₂ /A.T.P.
μM 1	55	0,22	μM 1	20	0,20
μM 4	70	0,21	μM 4	35	0,18
μM 10	110	0,19	μM 10	57	0,19
μM 100	152	0,09	μM 100	97	0,04

dentemente descritte³, si è misurata: a) la quantità di O₂ consumata per l'ossidazione del solo succinato o fumarato, e da questa si è risaliti alla quantità di A. T. P. sintetizzato calcolando un P/O di 2 per il succinato e di 3 per il fumarato.

b) la quantità di O₂ consumata per l'ossidazione dell'acido caprilico. I valori ottenuti, esposti nella Tabella, sono riferiti a 100 mg di enzima secco e sono espresso in μM O₂ consumate per l'ossidazione dell'acido caprilico/ μM A. T. P. sintetizzato tramite l'ossidazione del succinato o del fumarato (O₂/A. T. P.).

Risultati e discussione. Le ricerche compiute impiegando il succinato dimostrano che il rapporto O₂/A. T. P. (μM O₂ impiegate per ossidare l'acido caprilico/ μM A.T.P. sintetizzate tramite l'ossidazione del succinato) diminuisce quando la quantità di A.T.P. sintetizzata supera il valore di 110 μM /100 mg di enzima secco. Per rendere ragione di tale comportamento si potrebbero prospettare queste ipotesi: a) alla concentrazione di 110 μM di A.T.P. è completamente saturata la capacità ossidativa del sistema; b) la fosforilazione legata all'ossidazione del succinato è limitata dalla disponibilità di A. D. P. e pertanto si svolge solo fino a che la quantità di A. T. P. sintetizzata raggiunge il valore di 110 μM : in tal caso, dato che a questo livello di A. T. P. l'ossidazione del succinato sarebbe dissociata dalla fosforilazione, risulta errata per eccesso la quantità di A. T. P. calcolata in base al rapporto P/O = 2: di qui la diminuzione del rapporto O₂/A. T. P. Riteniamo che tutte due queste ipotesi non possano essere sostenute perché a valori di A. T. P. superiori a 110 μM l'ossidazione dell'acido grasso è diminuita anche in senso assoluto: infatti per 110 μM di A. T. P. sintetizzato il consumo di O₂ per l'ossidazione del caprilato è di 20 μM ; e per 150 μM di A. T. P. il consumo di O₂ è di sole 14 μM . Bisognerebbe allora ammettere che l'elevata ossidazione del succinato inibisca l'ossidazione del caprilato interferendo con fenomeni di competizione per l'A. D. P. o per i trasportatori di idrogeno.

Nei riguardi del fumarato viene innanzitutto confermato quanto è stato riferito in altra nota ³, vale a dire il rapporto O₂/A. T. P. non varia fino a quando la quantità di A. T. P. sintetizzata raggiunge il valore di 50 μM . Le ricerche qui riferite precisano che per valori di A. T. P. superiori a 50 μM il rapporto O₂/A. T. P. diminuisce, mentre per il succinato si erano raggiunti valori di 110 μM di A. T. P. Per rendere ragione di tale diversità di comportamento tra il fumarato ed il succinato, si potrebbe prospettare che nel caso del fumarato possano verificarsi fenomeni di competizione fra due sistemi enzimatici ossidatici – quelli interessati nell'ossidazione del fumarato e quelli nell'ossidazione del caprilato – per il D. P. N. Ciò non avviene per il succinato perchè l'ossidazione di questo fino alla tappa che porta alla formazione di fumarato non richiede l'intervento del D. P. N.

M. SACCHETTO e C. R. ROSSI

Istituto di Chimica Biologica, Università di Padova (Italia), 20 ottobre 1958.

³ M. SACCHETTO e C. R. ROSSI, Exper. 14, 253 (1958).

Résumé

Dans le foie de cobaye, l'activité du système enzymatique oxydasique des acides gras est renforcée par une faible oxydation des acides succiniques et fumariques, tandis qu'elle est inhibée par une oxydation élevée. Il s'agit, peut-être, d'une concurrence pour l'ADP ou bien pour les transporteurs d'hydrogène.

Neue substituierte Indolderivate mit sympathicolytischer und blutdruckaktiver Wirkung

Zu einigen der gebräuchlichsten Hypotonica und Sympathicolytica gehören die Alkaloide der Rauwolfia, der Yohimbe-Rinde und des Mutterkorns. Die aus diesen Drogen isolierten Reinalkaloide haben ihr gemeinsames Merkmal darin, dass sie chemisch zu den Indol-Alkaloiden gehören. Wir haben es deshalb unternommen, einige einfache Indolderivate, die an den C-Atomen 2 und 3 durch verschiedene Reste substituiert sein können, und die am N-Atom durch den Imidazolinylmethylrest alkyliert sind, herzustellen und auf ihre sympathicolytische und blutdruckbeeinflussende Wirkung hin pharmakologisch zu prüfen. In der Tabelle I ist eine Auswahl der dargestellten Verbindungen aufgeführt.

Die sympathicolytische Wirkung dieser Stoffe wurde gegenüber Adrenalin und Arterenol sowohl an der isolierten Rattensamenblase als auch an den peripheren Gefäßen der isolierten Kaninchenhinterextremität vergleichend mit Ergotaminatartrat und anderen wirksamen Sympathicolytica getestet. Dabei hat sich gezeigt, dass die Indolderivate im Vergleich mit den Indolinderivaten fast ausnahmslos eine bessere sympathicolytische Wirkung entfalten.

Wie aus den Tabellen II und III ersichtlich ist, weist die Substanz XI, das 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol, sowohl gegenüber Adrenalin als auch gegenüber Arterenol die stärkste antagonistische Wirkung auf.

Die nicht substituierten Indol- resp. Indolinderivate zeigen im Vergleich mit den substituierten Derivaten eine ausgesprochen schwache Sympathicolyse. Ebenfalls von Interesse ist die Tatsache, dass die relativ guten sympathicolytischen Eigenschaften durch Substitution am C₃ abgeschwächt werden. Der Stoff XXIII, das 1-Imidazolinylmethyl-2-phenyl-3-methylindol zeigt neben relativ schwacher sympathicolytischer Wirkung an den isolierten Samenblasen einen tonussteigernden Effekt, den wir in der Tabelle mit Eigenwirkung bezeichnet haben. Eine Auswahl der dargestellten Stoffe wurde in bezug auf ihre blutdruckbeeinflussende Wirkung an der mit Numal narkotisierten Katze untersucht. Einige Vertreter, in erster Linie aus der Gruppe der Indolin-Derivate, zeigen starke hypotensive Wirkung. Der Stoff XX, 1-Imidazolinylmethyl-2-p-tolyl-5-chlorindolin weist bei guten

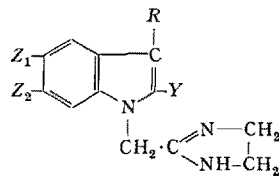
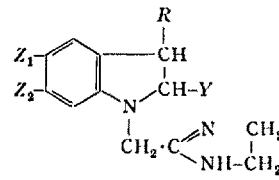


Tabelle I



Indole					Indoline				
Abkürzung	Z ₁	Z ₂	R	Y	Abkürzung	Z ₁	Z ₂	R	Y
I	—	—	—	Phenyl-	II	—	—	H	Phenyl-
III	—	—	—	p-Tolyl-	IV	—	—	H	p-Tolyl-
V	—	—	—	p-Äthylphenyl-	VI	—	—	H	p-Äthylphenyl-
VII	—	—	—	p-Chlorphenyl-	VIII	—	—	H	p-Chlorphenyl-
IX	—	—	—	3,4-Xylyl-	X	—	—	H	3,4-Xylyl-
XI	—	—	—	β-Naphtyl-	XII	—	—	H	β-Naphtyl-
XIII	—	—	—	β-Tetralyl-	XIV	—	—	H	β-Tetralyl-
XV	CH ₃	—	—	p-Tolyl-	XVI	CH ₃	—	H	p-Tolyl-
XVII	Cl	—	—	p-Chlorphenyl	XVIII	Cl	—	H	p-Chlorphenyl-
XIX	Cl	—	—	p-Tolyl-	XX	Cl	—	H	p-Tolyl-
XXI	—	CH ₃ O	—	p-Tolyl-	XXII	—	CH ₃ O	H	p-Tolyl-
XXIII	—	—	CH ₃	Phenyl-	XXIV	—	—	CH ₃	Phenyl-
XXV	—	—	Phenyl	Phenyl-	XXVI	—	—	Phenyl	Phenyl-

Tabelle II. Sympathicolytische Wirkung an der isolierten Rattensamenblase (Dosierungsverhältnis zur Erzielung gleichen Effektes)

Substanz	Adrenolyse	Arterienolyse	Adrenolyse	Arterienolyse	Substanz
I	9	2,5	2	3,75	II
III	0,3	0,18	0,2	0,19	IV
V	0,1	0,2	0,5	0,21	VI
VII	0,4	0,44	1	0,63	VIII
IX	0,15	0,25	2	0,5	X
XI	0,05	0,1	1	0,38	XII
XIII	0,2	0,38	1	0,5	XIV
XV	0,18	0,25	0,14	0,18	XVI
XVII	1,2	0,63	2	0,95	XVIII
XIX	0,6	1	0,2	0,25	XX
XXI	0,5	0,55	0,4	0,56	XXII
XXIII	1*	1,25*	2	3,75	XXIV
XXV	5	6,25	11	18,75	XXVI
Ergotamintartrat	1	1	* Eigenwirkung		
Yohimbin	5	5,5			
Phentolamin	0,2	0,25			
Tolazolin	24	22,5			
6-Acetoxy-thymoxyäthyl-dimethylamin	1,2	2,5			

Tabelle III. Sympathicolytische Wirkung am peripheren Gefäß der isolierten Kaninchenhinterextremität (Dosierungsverhältnis zur Erzielung gleichen Effektes)

Substanz	Adrenolyse	Arterienolyse	Adrenolyse	Arterienolyse	Substanz
I	1,48	1,46	3,91	2,0	II
III	0,43	0,26	0,39	0,27	IV
V	0,21	0,22	0,48	0,58	VI
XI	0,17	0,16	0,69	0,35	XII
XIII	0,76	1,15	0,87	0,67	XIV
XIX	1,3	0,65	0,35	0,35	XX
XXI	0,57	0,38	0,65	0,26	XXII
Ergotamintartrat	1	1			
Yohimbin	1,52	0,54			
Phentolamin	0,43	0,38			
Tolazolin	74	38			
6-Acetoxy-thymoxyäthyl-dimethylamin	0,69	0,88			

Tabelle IV'

Blutdruckwirkung an der Nunal-narkotisierten Katze [Effekt in % gegenüber der Ausgangslage nach intravenöser Applikation von 1 mg/kg (Mittelwerte)]

Substanz	nach 60 min	nach 6 h	nach 60 min	nach 6 h	Substanz
III	-12,5	-7,5	-21	-28,5	IV
V	-7	0	0	+14	VI
XI	+4	+4	+8	+10	XII
XIII	+32,5	+21	+19,5	+10,5	XIV
XVII	+15	+9	0	-14	XVIII
XIX	+11,5	+1,5	-21	-20	XX
XXI	-10,5	0	-35	-15	XXII
Reserpin	-18	-29			
Phentolamin	-20,5	-7,5			
Hydralazin	-19,5	0			
6-Acetoxy- thymoxy-äthyl- dimethylamin	-19,5	-11			

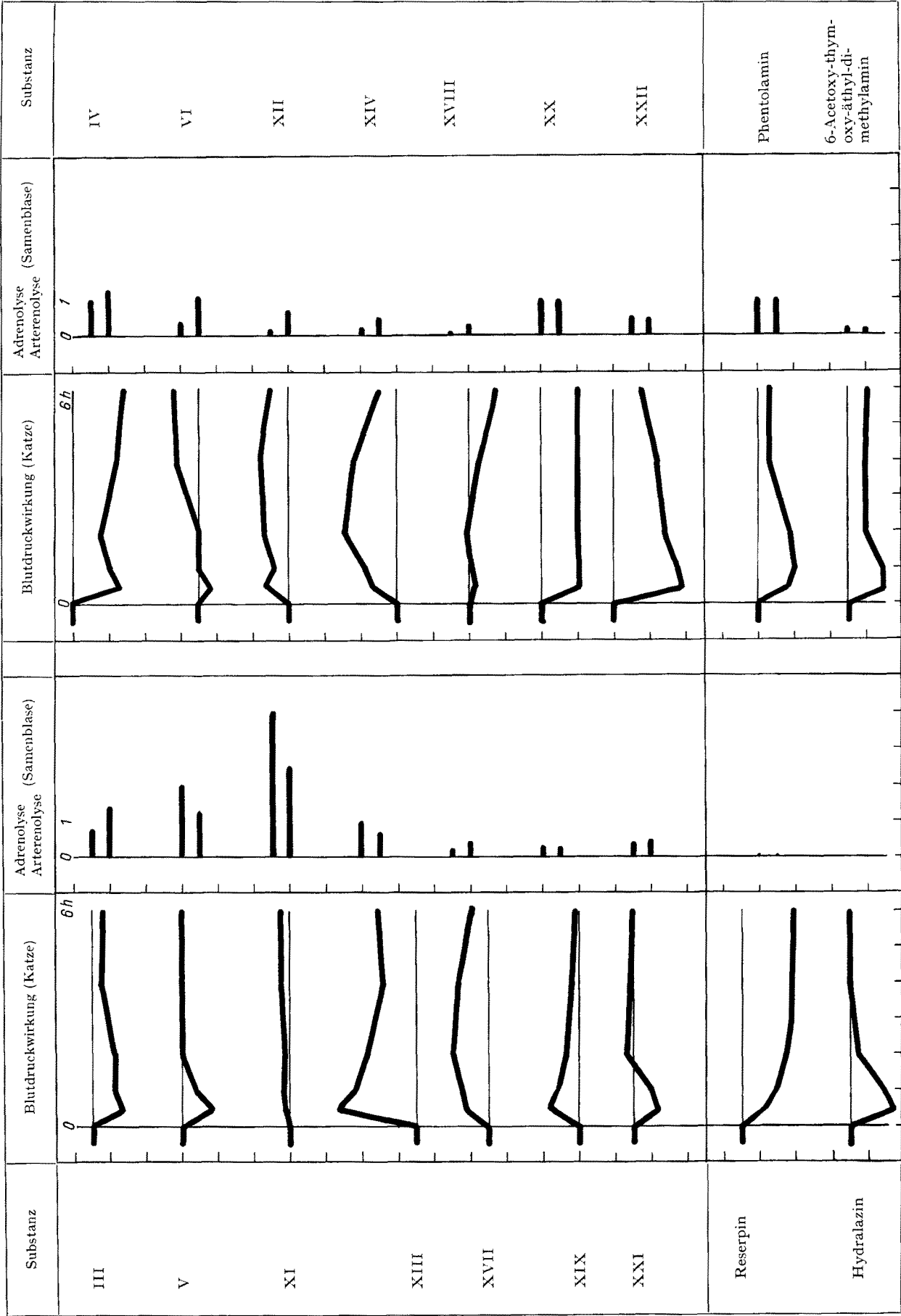
Tabelle VI

Akute Toxizität als DL/50 in mg/kg

Substanz	Ratte		Ratte		Substanz
	intra-venös	per os	intra-venös	per os	
III	19	240	12,5	250	IV
V	14	310	18	900	VI
XI	19	480	16	1375	XII
XIII	15	730	20	900	XIV
XIX	15	443	32	2150	XX
XXI	29	220	22	595	XXII
Reserpin	25	2000 (Orientierung)			
Phentolamin	82				
Tolazolin	96				
Hydralazin	56				
6-Acetoxy- thymoxy-äthyl- dimethylamin	49				
Yohimbin	11				
Ergotamintartrat	80				
		900-1000 (Orientierung)			

Tabelle I'

Vergleich von Blutdruck- und sympathicolytischer Wirkung (Blutdruck gemäss Tabelle IV, Sympathicolysse gemäss Tabelle II, aber auf Phentolamin als 1 berechnet)



hypotensiven Eigenschaften eine geringe Toxizität auf, vor allem bei oraler Applikation.

Es scheint uns bemerkenswert, dass unter diesen Stoffen, die sich alle durch eine mehr oder weniger starke sympathicolytische Wirkung auszeichnen, einige Vertreter starke hypertensive Wirkung zeigen, wobei diese vor allem in der Gruppe der Indolderivate anzutreffen sind. Die Substanz XIII, das 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol zeichnet sich von diesen Substanzen durch stärkste Wirkung aus.

H. L. KÜNG und W. SCHINDLER

Forschungslaboratorien der J. R. Geigy A.G., Basel,
15. November 1958.

Summary

A series of new substituted indole derivatives was prepared, all of which were distinguished by sympathicolytic activity. A number of these substances, mainly those from the group of indoline derivatives, have a hypotensive action. Others, especially those from the group of indole derivatives, have a hypertensive action.

Über die Kreislaufwirkung des 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol (G 27032) beim gesunden Menschen

In 48 Versuchen haben wir den adrenolytischen sowie arterenolytischen Effekt des 1-Imidazolinylmethyl-2- β -

naphthylindol (G 27032)^{1,2} (gegenüber einer konstanten Adrenalin- und Arterenoldosis von 25 γ (Injektionsdauer 15 s) bei gesunden Menschen geprüft. Die wirksame Dosis des Präparates, bei der eine erhebliche Abschwächung oder Aufhebung der Katecholaminkreislaufwirkung eintritt, wurde mit derjenigen von 20 mg Phentolamin³ verglichen. Die Injektionen erfolgten intravenös bei der liegenden Versuchsperson. Für die Untersuchungen haben sich Kollegen und Studenten freiwillig zur Verfügung gestellt. Injektionsdauer von 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol und Phentolamin: 90 s. Zur Objektivierung der Kreislaufeffekte registrierten wir den arteriellen Druck mit dem Lilly-Kondensatormanometer (Firma Technitrol Engineering Comp., Philadelphia) und intraarteriellem Katheter. Pulsfrequenzschreibung nach MATTHES⁴. An zwei Versuchspersonen wurde die Wirkung von 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol auf die Haut und Muskeldurchblutung untersucht. Methodik: Kalorimeter-sonde und Strömungskalorimeter nach HENSEL⁵.

Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Nach Gabe von 20 mg 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol tritt bei gesunden Menschen eine erhebliche Abschwächung oder Aufhebung der Adrenalin- und Arterenol-Kreislaufwirkung ein (Abb.).

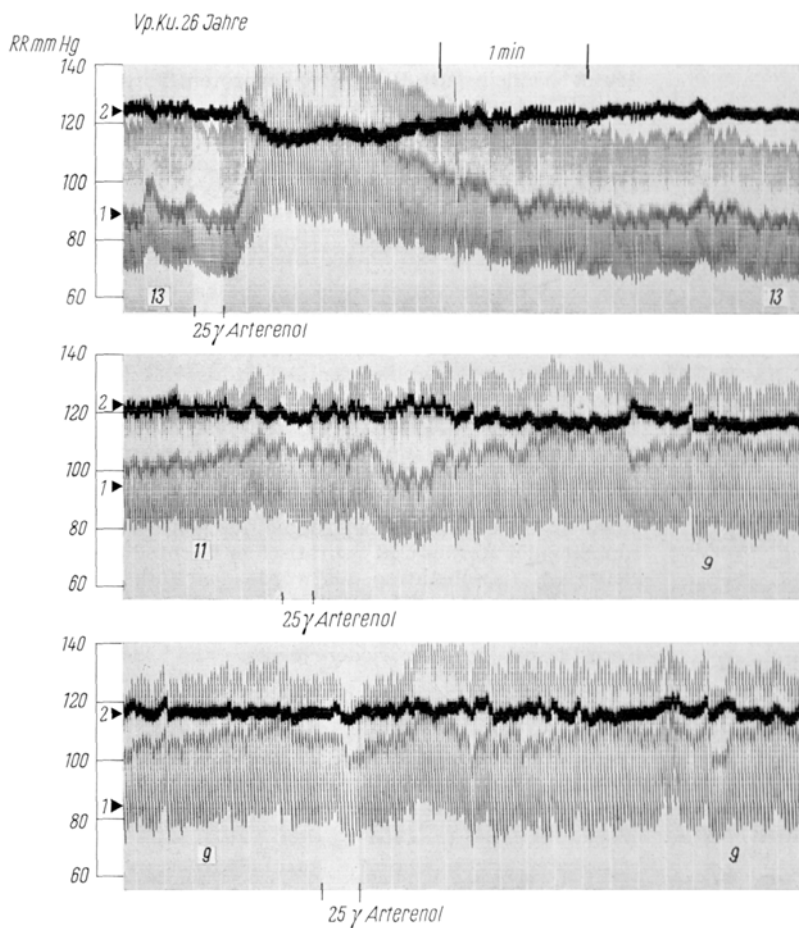
¹ H. L. KÜNG und W. SCHINDLER, *Exper.* 15, 66 (1959).

² Diese Substanz wurde uns freundlicherweise von der Firma J. R. Geigy A.G. zur Verfügung gestellt.

³ Phentolamin = Regitin CIBA.

⁴ K. MATTHES, *Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend registrierenden Methoden* (Stuttgart 1951).

⁵ H. HENSEL und J. RUEF, *Pflügers Arch.* 259, 267 (1954). – H. HENSEL, *Z. exp. Med.* 117, 587 (1951).



Obere Kurve:

Arterenol-Kreislaufwirkung (25 γ in 15 Sekunden intravenös) vor Injektion von 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol.

Mittlere Kurve:

Arterenolytischer Effekt. Arterenolwirkung 5 min nach Injektionsende von 20 mg 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol.

Untere Kurve:

Arterenolwirkung 20 min nach Injektionsende von 20 mg 1-Imidazolinylmethyl-2- β -naphthylindol.

1. Blutdruck -- 2. Pulsfrequenz

Die auf der Kurve eingetragenen Zahlen geben die Frequenz für je 10 s wieder.