

Tabelle II
Vergleichung der Wirksamkeit einiger zyklischer und aliphatischer Amine

Amin	Salz	Ganglioplegische Wirkung %	Hypotensive Wirkung %	Toxizität	
				% a)	mg/kg b)
Mecamylamin	HCl	100	100	100	12,1–13,7
Dimecamin	HBr	100–140	100–140	63–75	17,5–19,0
Penhexamin	HBr	150–200	120–170	43–53	25,3–28,0
PA	HCl	60–80	100–150	18–20	65 –72
PS	HCl	100–125	80–110	15–17	75 –85
Penbutamin	HBr	190–200	150–200	23–26	50 –56

a) Relative LD₅₀ im Vergleich zum Mecamylamin;

b) LD₅₀ intravenös an Mäusen (Amin-Base).

Durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gelangten wir zu sekundären Aminen oder durch alkalische Verseifung zu primären Aminen und von diesen durch Methylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure zu tertären Aminen. Die Tabelle gibt eine Übersicht der von uns hergestellten Amine und ihrer Salze.

Der eingehenderen pharmakologischen und klinischen Untersuchung dieser Amine voran geben wir hier die vorläufigen, mit diesen Aminen erzielten Ergebnisse, in welchen R = CH₃ und wo es sich um das primäre (PA), sekundäre (PS) und tertiäre (V = Penbutamin) Amin handelt (im Vergleich zum Mecamylamin, Dimecamin und Penhexamin).

Die ganglioplegische Wirkung wurde bei der narkotisierten Katze (Chloralose mit Phenobarbital) durch Auswertung des Kontraktionsgrades der Nickhaut, die durch präganglionäre Reizung des Halssympathikus hervorgerufen wurde, festgestellt. Als Wirkungsgrad diente jene Dosis, welche die Dämpfung der Kontraktionen um 50 ± 15% bei 80–90% Versuchstieren verursachte. Für die Auswertung der hypotensiven Wirkung bezogen wir uns auf die Blutdrucksenkung um 20 ± 6 mm Hg an Tieren mit einem Ausgangsdruck von 100–150 mm Hg. Jedes Tier erhielt nur eine einzige Applikation. Die relative Wirksamkeit ist entsprechend den Molekulargewichten der Amine angeordnet und in Prozenten im Vergleich zum Mecamylamin ausgedrückt. Die Wirkungsdauer unserer Substanzen ist dieselbe oder auch länger als die des Mecamylamins.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist die ganglioplegische sowie hypotensive Wirksamkeit des Penbutamins auffallend hoch und von bemerkenswert niedriger Toxizität.

Z. J. VEJDĚLEK und V. TRČKA

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag,
15. Februar 1959.

Summary

A series of primary, secondary, and tertiary 2,2,3-trimethylbutylamines-(3) and their salts substituted in position 3 with a methyl, ethyl, n-butyl, phenyl, and benzyl group has been prepared. One member of the series, N,N,2,2,3-pentamethylbutylamine-(3) (Penbutamine) as well as the corresponding amino and methylamino derivatives were compared with other compounds of a similar type as regards their ganglioplegic and hypotensive effect. The tested compound revealed a high degree of activity in both the above mentioned directions.

Hydroxylation and N-demethylation of N,N-dimethyltryptamine

The psychotropic effect of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in man has been described recently¹, but relatively little is known about its fate in the body. After its administration to man, only 33% can be accounted for as the deaminated product, 3-indoleacetic acid (free and conjugated)². This report describes a new pathway for the metabolism of DMT *in vitro* and *in vivo*.

Incubating DMT with rabbit liver microsomes³, soluble supernatant fraction, TPN and semicarbazide⁴ resulted in N-demethylation as evidenced by the liberation of formaldehyde. The demethylated metabolite(s) was isolated from the reaction mixture by extraction into n-butanol at an alkaline pH. When the extract was subjected to paper chromatography, a compound was found which had the same R_f values as N-methyltryptamine in five different solvent systems. This compound also gave a color reaction for secondary amines⁵. No evidence for the presence of tryptamine was obtained, indicating that only one methyl-group was removed.

After the precipitation of proteins with ethanol, the reaction mixture was examined for other indole metabolites. The centrifuged extract was concentrated and subjected to two-dimensional chromatography in n-butanol:acetic acid:water (8:1:1) and isopropanol:ammonia (5%) (8:2) systems. When the chromatogram was sprayed with Ehrlich's reagent (2% p-dimethylaminobenzaldehyde in 1N-HCl) five indolic spots appeared, two of which had the same R_f values and color reactions as DMT and N-methyltryptamine. The third spot had the same R_f values and color reactions as DMT-N-oxide⁶. The two remaining spots gave an immediate blue color with Ehrlich reagent which is characteristic for 7-hydroxy substituted indoles⁷ and were tentatively identified as 7-hydroxy-DMT and 7-hydroxy-DMT-N-oxide*. Both

¹ A. SAI-HALASZ, G. BRUNECKER, and S. SZARA, Psych. Neurol. 135, 285 (1958).

² S. SZARA, Exper. 12, 441 (1956).

³ All animals were pretreated with 100 mg/kg iproniazid phosphate, a mono-amino oxidase inhibitor.

⁴ J. AXELROD, J. Pharm. exp. Therap. 114, 430 (1955).

⁵ C. C. SWEENEY and E. C. HORNING, J. Amer. chem. Soc. 79, 2620 (1957).

⁶ M. S. FISH, N. M. JOHNSON, E. D. LAWRENCE, and E. C. HORNING, Biochim. biophys. Acta 18, 564 (1955).

⁷ K. ICHIHARA, A. SAKAMOTO, K. INAMORI, and Y. SAKAMOTO, J. Biochem. (Japan) 44, 649 (1957).

* See Note added in proof.