

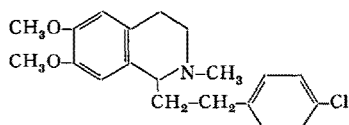
It is evident that Ser<sup>4</sup>-Ile<sup>8</sup>-oxytocin is an oxytocin-like peptide with relatively high activities on the uterus, the mammary gland and the avian blood pressure. On the other hand its pressor and antidiuretic potencies are lower than those of oxytocin. The selectivity of its oxytocin-like effects is therefore higher than that of oxytocin. Furthermore, the ratio between the avian depressor and the uterotonic activities of Ser<sup>4</sup>-Ile<sup>8</sup>-oxytocin is 2.2. The same ratio (2.3) has been published for the 'second oxytocic pollock peptide'<sup>1</sup>. Our findings are therefore compatible with the assumption<sup>2</sup> that Ser<sup>4</sup>-Ile<sup>8</sup>-oxytocin may well be the oxytocin-like peptide hormone of the pituitary of some teleost fish.

## Über eine Tetrahydroisochinolinverbindung mit analgetischer Wirkung

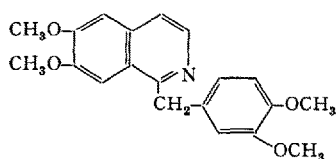
Von den in der Natur vorkommenden einfachen Isochinolinverbindungen ist Papaverin der wichtigste Vertreter. Dieses Alkaloid besitzt spezifische peripher spasmolytische, aber keine analgetische Wirkung.

Synthetische Arbeiten in dieser Körperklasse haben zu substituierten Arylalkyl-Isochinolinderivaten mit verschiedenem Hydrierungsgrad geführt, die nicht nur spasmolytisch, sondern auch analgetisch wirksam sind. BROSSI et al.<sup>1</sup> haben berichtet, dass für Verbindungen, die sich vom Grundkörper 1-Phenäthyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin ableiten und welche im Phenylrest Halogen-substituiert sind, der analgetische Effekt von Art und Stellung des Halogens abhängt. Ferner wurde erkannt, dass bei Spaltung der racemischen Verbindungen beide Antipoden spasmolytisch, aber nur der eine Antipode<sup>2</sup> analgetisch wirksam ist.

Im folgenden wird über eine Verbindung dieser Reihe berichtet, die auf Grund der pharmakologischen Befunde ausgewählt, sich auch in der Klinik als analgetisch wirksam und sehr gut verträglich erwiesen hat. Es handelt sich um Ro 4-1778/1, rac. 1-(4'-Chlorphenäthyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, dessen strukturelle Verwandtschaft zum Papaverin (1-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisochinolin) aus den Formelbildern ersichtlich ist.



Ro 4-1778/1



Papaverin

**Resultate der pharmakologischen Prüfung.** Analgetische Wirkung: Der analgetische Effekt wurde an Maus, Ratte und Kaninchen untersucht und mit Codein verglichen. Im Wärmereiztest an der Maus (Methode nach GROSS<sup>3</sup>) ist Ro 4-1778/1, subkutan verabreicht, analgetisch so wirksam wie Codein. Bei oraler Applikation ist für eine gleiche Wirkung das doppelte der subkutanen Dosis erforderlich. Die Hemmung der Reaktion auf Wärmereiz

**Zusammenfassung.** Ser<sup>4</sup>-Ile<sup>8</sup>-oxytocin wurde synthetisiert und in einer Anzahl pharmakologischer Tests geprüft. Dieses synthetische Peptid zeigt relativ hohe oxytocinartige und sehr geringe vasopressinartige Aktivitäten. Die Befunde sind vereinbar mit der Annahme, dass Ser<sup>4</sup>-Ile<sup>8</sup>-oxytocin das oxytocinähnliche Hormon der Hypophyse von Knochenfischen sein könnte.

ST. GUTTMANN\*, B. BERDE\*\*, and E. STÜRMER\*\*

Pharmazeutisch-chemische\* und Pharmakologische\*\* Forschungslaboratorien der Sandoz AG, Basel (Switzerland), July 30, 1962.

an der Ratte (Methode nach HARDY, GOODELL und WOLFF<sup>4</sup>) war bei der neuen Isochinolinverbindung – subkutan appliziert – von ähnlicher Intensität wie beim Codein. Am Kaninchen erwies sich Ro 4-1778/1 bei intravenöser Injektion deutlich wirksamer als Codein (Methode nach RUCKSTUHL<sup>5</sup>). Der Wirkungseintritt erfolgt rasch, die Wirkungsdauer ist etwas geringer als diejenige von Codein. Die bei den genannten Versuchen ermittelte ED 50 (Dosis für 50% Verlängerung der Reaktionszeit bzw. Erhöhung der Reizschwelle) wurde in der Tabelle I eingetragen.

Tab. I. Analgetische Wirkung bei verschiedenen Tierspezies

	ED 50, angegeben in mg/kg		
	Maus	Ratte	Kaninchen
Ro 4-1778/1	18 s.c. 38 p.o.	40 s.c.	4,4 i.v.
Codein*	18 s.c.	35 s.c.	7,4 i.v.

\* Base

Das Präparat wurde auch im Writhingtest an der Maus untersucht (Methode nach SIEGMUND et al.<sup>6</sup>). Es verhindert das Writhing-Syndrom (d.h. die durch den Peritonealschmerz ausgelöste Reaktion) mit 10 mg/kg subkutan und 40 mg/kg peroral vollständig. Codein ist in den gleichen Dosen nicht voll wirksam. Weiterhin wurde die Schmerzempfindlichkeit auf Druck an der Pfote der Ratte gemessen (Methode nach RANDALL et al.<sup>7</sup>). Für eine Erhöhung der Reizschwelle sind Dosen von 25–50 mg/kg subkutan erforderlich. An Ratten, die an 5 Tagen während 3 Wochen Ro 4-1778/1 intramuskulär erhielten, zeigte sich keine Abnahme der analgetischen Wirksamkeit.

Weitere Wirkungen: Im Gegensatz zu Codein besitzt Ro 4-1778/1 auch noch eine spasmolytische Wirkung, die am isolierten Darm  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  derjenigen des Papaverins entspricht. Die Beeinflussung adrenergischer und cholin-

<sup>1</sup> A. BROSSI, H. BESENDORF, B. PELLMONT, M. WALTER und O. SCHNIDER, *Helv. chim. Acta* **43**, 1459 (1960).

<sup>2</sup> A. BROSSI und F. BURKHARDT, *Helv. chim. Acta* **44**, 1558 (1961).

<sup>3</sup> F. GROSS, *Helv. physiol. Acta* **5**, C31 (1947).

<sup>4</sup> J. D. HARDY, H. GOODELL und H. G. WOLFF, *Amer. J. Physiol.* **133**, P 316 (1941).

<sup>5</sup> K. RUCKSTUHL, Dissertation Bern (1939).

<sup>6</sup> E. SIEGMUND, R. CADMUS und G. LU, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **95**, 729 (1957).

<sup>7</sup> L. O. RANDALL and J. J. SELITTO, *Arch. int. Pharmacodyn. Therap.* **111**, 409 (1957).

gischer Funktionen durch Ro 4-1778/1 ist unbedeutend. Am narkotisierten Tier wirkt Ro 4-1778/1 in mittleren und höheren Dosen atemhemmend; die Atemhemmung wird durch Lofan ((-)-3-Hydroxy-N-allylmorphinan) antagonisiert. Ebenso bewirkt Ro 4-1778/1 nach intravenöser Verabreichung eine Blutdrucksenkung und vermindert die Herzfrequenz. Am Husten der Katze, der durch Ammoniakinhalation erzeugt wurde, besitzt die Verbindung  $\frac{1}{5}$  der Wirksamkeit von Codein.

**Akute Toxizität und chronische Verträglichkeit.** Akute Toxizität: Die mittleren Letaldosen des Präparates sind in Tabelle II dargestellt; sie entsprechen im wesentlichen denen des Codeins.

Tab. II. Mittlere Letaldosen an Maus, Ratte und Kaninchen

	LD 50 in mg/kg		
	Maus	Ratte	Kaninchen
Ro 4-1778/1	180 s.c. 180 p.o.	400 s.c.	30 i.v.
Codein*	140 s.c.	500 s.c.	34 i.v.

\* Base

Das Vergiftungsbild ist an der Maus charakterisiert durch Erregung. Letale Dosen bewirken zunächst Krämpfe und Atemhemmung. Bei Ratte und Kaninchen ist leichte Sedation zu beobachten. Intraperitoneale Injektion der Verbindung führt bei der Katze selbst in Dosen bis 30 mg/kg nicht zu der für diese Tierart charakteristischen, morphinartigen Erregung.

Verträglichkeit im chronischen Versuch: Ratten erhielten über 6 Monate an je 5 Wochentagen Dosen bis 125 mg/kg Ro 4-1778/1 intraperitoneal. Gewichtsstillstand wurde bei Tagesdosen von 40 mg/kg und Gewichtsabnahme bei 80 mg/kg festgestellt. Die Gewichtsabnahme könnte durch mechanische peritoneale Reizwirkung der Suspension der schwer löslichen Base Ro 4-1778/1 bedingt sein. Hämatologische, optische und histologische Untersuchungen liessen keine durch das Präparat bedingten Organschäden erkennen.

Das Analgeticum wurde ferner wachsenden männlichen und weiblichen Ratten während eines Jahres als Futterzusatz in Konzentrationen von 0,05%, 0,1% und 0,2% verabreicht, entsprechend einer Präparataufnahme von täglich 23–37 bzw. 42–71 bzw. 99–144 mg/kg. Die wöchentlichen Gewichtskontrollen sowie die in der 3., 16., 25., 38. und 49. Woche durchgeführten hämatologischen Untersuchungen, die Urinuntersuchungen und die optischen und histologischen Untersuchungen am Ende des Versuchs ergaben keinerlei Anhaltspunkte für präparatbedingte Organschäden.

### Pancreozymin and Uropancreozymin, Stimulators of Pancreatic Collagenase

The external pancreatic secretion is hormonally regulated by secretin, which stimulates the secretion of water and bicarbonate, and by pancreozymin, which stimulates the production of pancreatic enzymes. HARPER and RAPER<sup>1</sup> reported that this hormone specially stimulated the pancreas to release amylase, lipase, and trypsinogen.

SVATOŠ<sup>2</sup> proved that the urine of man and animals has pancreozymin properties, and he named the active factor

Die Verträglichkeit am Hund bei täglicher oraler Applikation von 40–70 mg/kg über 8 Monate war (ausser einer anfänglichen leichten gastrointestinalen Unverträglichkeit) sehr gut. Der Entzug des Präparates nach 27 Wochen hat nicht zu Abstinenzsymptomen geführt.

**Diskussion.** Das Präparat Ro 4-1778/1, ein Chlorphenyläthylderivat des Tetrahydroisoquinolins, besitzt analgetische und spasmolytische Wirkungen und zeichnet sich dadurch vor Papaverin aus, mit dem es nur die peripher spasmolytische Komponente gemeinsam hat. Vom Codein unterscheidet sich das Präparat durch die erwähnte spasmolytische Wirkung und das Fehlen einer «Gewöhnung». Es besitzt jedoch auch einen deutlichen hustenhemmenden Effekt.

Im Vergleich zu Phenylbutazon, Phenacetin oder den Analgetica der Pyrazolongruppe fehlt dem Isochinolinderivat der antipyretische Effekt. Ein entzündungshemmender Faktor ist nur angedeutet vorhanden.

Es liegen keine Befunde vor, die eine Gewöhnung oder Sucht wie bei den Opiaten vermuten lassen: An der Ratte nimmt die analgetische Wirksamkeit nach mehrfacher Applikation nicht ab. Am Hund treten nach länger-dauernder, wiederholter Verabreichung hoher Dosen beim Absetzen der Medikation keine Abstinenzsymptome auf. Auch bei der klinischen Prüfung hat sich kein Anhaltspunkt für Gewöhnung ergeben. Die von FRASER et al.<sup>3</sup> in Lexington durchgeführten Versuche haben gezeigt, dass Ro 4-1778/1 bei Morphinsüchtigen die Abstinenzsymptome weniger gut behebt als Propoxyphen. Das letztere unterdrückt die Abstinenzsymptome weniger stark als Codein, das seinerseits weit hinter dem Morphin und seinen Analoga in dieser Beziehung zurücksteht.

Die sehr gute Verträglichkeit – bei Applikation am Hund während 8 Monaten und an der Ratte bis zu einem Jahr – lässt bei dem Präparat eine grosse therapeutische Breite erwarten.

**Summary.** Ro 4-1778/1 (1-(p-Chlorphenethyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) showed in pharmacological tests distinct analgetic effects similar to those of codeine as well as some spasmolytic activity resembling that of papaverine, whereas its side effects were absent or at least considerably less pronounced than those known for codeine.

HEDWIG BESENDORF, B. PELLMONT, H. P. BÄCHTOLD, K. REBER und A. STUDER

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel (Schweiz), 27. Juli 1962.

<sup>3</sup> H. F. FRASER, W. R. MARTIN, A. B. WOLBACH und H. ISBELL, Fed. Proc. 20, 310 (1961).

uropancreozymin. It may be suspected that there is a relation between pancreozymin and uropancreozymin. The stimulation of the duodenum by means of a secretogenic substance leads to increase in the concentration of uropancreozymin in the urine<sup>3</sup> and the resection of duodenum leads to decrease in this concentration<sup>4</sup>. Pancreo-

<sup>1</sup> A. A. HARPER and H. S. RAPER, J. Physiol. 102, 115 (1943).

<sup>2</sup> A. SVATOŠ, Naturwissenschaften 21, 523 (1958).

<sup>3</sup> A. SVATOŠ, Čs. Fysiol. 7, 278 (1958).

<sup>4</sup> A. SVATOŠ and V. VOKAČ, Mag. Bel. Arch. 14, 59 (1961).