

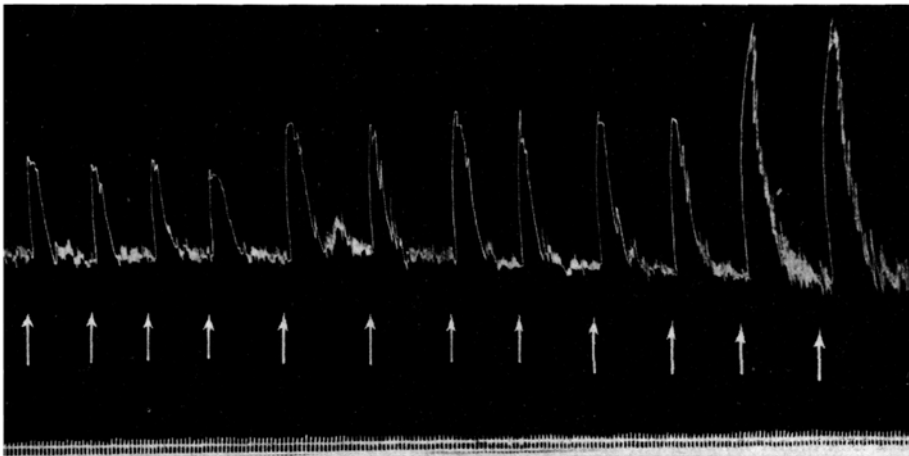
Substanzen mit uteruskontrahierender Wirkung

Es ist schon mehrfach versucht worden, die oxytische Wirkung von Mutterkorn und einigen analog wirkenden Alkaloiden mit synthetischen Substanzen zu erreichen^{1,2}. Von diesen erlangte jedoch nur I klinische Bedeutung³.

Unter den erwähnten Substanzen mit uteruskontrahierender Wirkung befinden sich zwei, die in ihrem Molekül eine Piperidinomethylgruppierung enthalten, nämlich (Piperidinomethyl)-benzodioxan (933 F)⁴ und (Piperidinomethyl)-inden². In Anlehnung hierzu haben wir eine Reihe von Piperidinomethylderivaten hergestellt und sie auf ihre Fähigkeit, den Meerschweinchen-

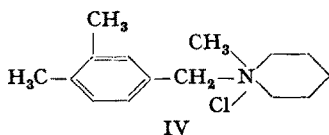
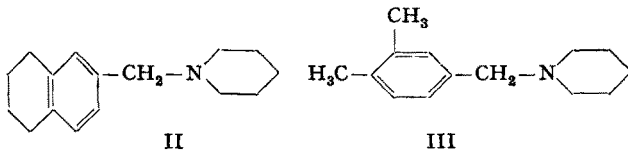
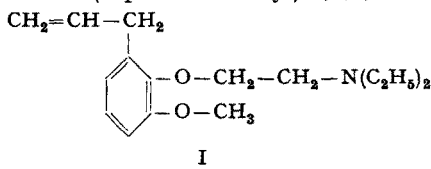
naphthalin, II, und 4-(Piperidinomethyl)-1,2-dimethylbenzol, III, die Wirkung von (Piperidinomethyl)-inden um ein Vielfaches übertreffen.

Der pharmakologische Effekt der beiden neuen Piperidinderivate wurde mit demjenigen von Methylergobasin¹ verglichen. Aus dem Vergleich der Kontraktionskurven geht hervor, daß II und III ¹/₁₀ der Wirksamkeit von Methylergobasin besitzen, in der Art und Dauer der Kontraktion jedoch keinen Unterschied aufweisen (vgl. Abb. 1). Die Wirksamkeit von III bleibt auch dann erhalten, wenn das Stickstoffatom als quaternäres Chlormethylat IV vorliegt; dadurch steigt jedoch die Toxizität gegenüber III um das 3,5fache an, wie die Bestimmung an der weißen Maus ergab.



A A B B C C D D E E F F
 Meerschweinchenuterus *in situ*; A Injektion i. v. von 0,5 mg II (als HCl), B 25 µg Methylergobasin, C 0,5 mg III (als HCl), D 50 µg Methylergobasin, E 1 mg II (als HCl), F 1 mg III (als HCl). Zeitschreibung: 1 Minute

uterus *in situ* zu ergotaminartigen, rhythmischen Kontraktionen zu bringen, geprüft. Wir konnten dabei beobachten, daß 2-(Piperidinomethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-



¹ T. TAKASE und K. TERAUCHI, J. Pharm. Soc. Japan 48, 130 (1928). – J. D. RIEDEL DE HAËN, DRP. 582245. – J. G. Farben, Schweiz P. 164043.

² K. HOFFMANN und H. SCHELLENBERG, Helv. chim. acta 27, 1782 (1944).

³ E. KAER und G. BARKAN, Arch. exp. Path. Pharmacol. 170, 111 (1933). – P. SCHMIDT und SCHOLL, Münch. med. Wschr. 75, 1283 (1928).

⁴ J. DAELS, Arch. int. Pharmacod. Thérap. 61, 133 (1939); 63, 359 (1939).

Änderungen im aromatischen Teil wie auch im basischen Teil von II und III führen zu einem Absinken der Wirksamkeit. Das von HOFFMANN und SCHELLENBERG² beobachtete Verschwinden der Wirksamkeit bei sauerstoffhaltigen Derivaten konnte auch in der von uns dargestellten Reihe von Verbindungen festgestellt werden, indem Ersatz des Piperidinrings in II durch den Morpholinring oder Ersatz des Dimethylbenzoles in III durch p-Methoxybenzol zu praktisch unwirksamen Verbindungen führte.

II und III bewirkten am Kaninchen in Urethanarkose bei der Injektion i. v. von Dosen, die am Uterus deutliche Kontraktionen hervorriefen, eine nur schwache vorübergehende Senkung des Blutdrucks. Auf den isolierten Meerschweinchendarm war II ohne Wirkung³.

O. SCHINDLER und W. VOETGLI

Basel, im Februar 1949.

Summary

The substances II, III, and IV produce a strong uterine contraction as can be demonstrated *in situ* in the guinea-pig uterus. They show ¹/₁₀ of the activity of methylergonovine.

¹ A. STOLL und A. HOFMANN, Helv. chim. acta 26, 944 (1943). – A. C. KIRCHHOF, C. A. RAGELY, W. M. WILSON und N. A. DAVID, West. J. Surg. 52, 197 (1944).

² K. HOFFMANN und H. SCHELLENBERG, Helv. chim. acta 27, 1782 (1944).

³ Die ausführliche Arbeit erscheint in den Pharmaceutica acta Helv.