

While this study was in progress, ARDUINI et al.<sup>5</sup> reported that peroral chlorpropamide exerts an anti-diuretic action on patients with idiopathic diabetes insipidus. The authors discussed the following hypothetical explanations: (a) the drug stimulates formation or release of antidiuretic hormone; (b) it restores the sensitivity of osmoreceptive centres or (c) it mimics the action of ADH in the kidney. However, suppression of thirst as the primary effect of chlorpropamide was not considered. In the light of the results reported in this study, it appears possible that chlorpropamide is better suited for an action on the hypothalamic thirst mechanism than other sulphonamides, such as the chlorothiazides, used previously

for the treatment of diabetes insipidus. On the other hand, it should be noted that upon hypothalamic application, even this most active sulphonamide is about 100 times weaker than the cardiac glycosides ouabain and digitoxin<sup>1,2</sup>.

Since physiological secretion of ADH is coupled with increased thirst, the question arises whether the antidipsic action of drugs, implanted in the hypothalamus, is accompanied by a suppression of ADH secretion. Experiments on the metabolism of water and electrolytes after hypothalamic application of such drugs will be reported separately.

*Résumé.* Divers sulfonamides, implantés dans l'hypothalamus des rats, diminuent la consommation spontanée d'eau ainsi que la réponse à une injection hypertonique. L'activité antidipsique des sulfonamides n'a aucun rapport avec leurs autres propriétés pharmacologiques.

F. BERGMANN, A. ZERACHIA<sup>6</sup>  
and Y. GUTMAN

*Department of Pharmacology, The Hebrew University-Hadassah Medical School, Jerusalem (Israel), 2 November 1967.*

Table II. Response to hypertonic saline after bilateral implantation of sulphonamides into the hypothalamus

	Water consumption (ml/kg)			
	Talc	Diamox	Tol-butamide	Chlor-propamide
First hour	39	1.4	8.5	0
Second hour	2.4	5	0	0
Third hour	0	1.4	0	0
Total	41.4	7.8	8.5	0

Groups of 4 rats were used for every experiment. Each animal received a deposit of 200 µg on each side of the hypothalamus, while controls received an implant of talc; 48 h later, 50 ml/kg of 3% NaCl were injected s.c. Thereafter, water intake was measured at hourly intervals for 3 h.

<sup>5</sup> F. ARDUINI, F. P. J. FERRAZ and J. RODRIGUES, *J. clin. Endocr. Metab.* 26, 1325 (1966).

<sup>6</sup> This research forms part of a Ph.D. thesis, submitted by A. ZERACHIA to the Faculty of Medicine of the Hebrew University of Jerusalem.

## Neue lokalanästhetisch wirksame basische Cycloalkylester von substituierten Carbanilsäuren

In vorangehenden Mitteilungen<sup>1,2</sup> haben wir Verbindungen vom Typ basischer Carbanilate beschrieben, bei denen der Einfluss von Halogen- und Methylsubstitution am aromatischen Kern untersucht wurde. Um die Erkenntnisse der Beziehungen zwischen Struktur und pharmakologischen Eigenschaften dieser Stoffgruppe zu vertiefen, haben wir eine neue Serie von Verbindungen hergestellt, bei denen die Carbatgruppe dieser Ester zusätzlich zur Substitution in den Stellen 2, evtl. 2 und 6 des aromatischen Ringes teilweise durch Vergrößerung des alkoholischen Teils des Moleküls sterisch geschützt ist. In allen Fällen wurde diese sterische Abschirmung der Carbatgruppe im alkoholischen Teil durch basische Cycloalkanole verwirklicht (Tabelle).

Die Verbindungen wurden durch Umsetzung von 0,11 Mol des betreffenden substituierten Phenylisocyanates mit 0,1 Mol des basischen Cycloalkanols gewonnen und die Endprodukte als kristalline Hydrochloride isoliert.

Die lokalanästhetische Aktivität (Oberflächenanästhesie, Kaninchenhornhaut, Standard-Cocain) wurde nach bekanntem Verfahren<sup>3</sup> durch Ermitteln und Vergleichen gleich wirksamer molarer Konzentrationen des Standards (Cocain m/100) bestimmt. Die Toxizität wurde durch s.c. Applikation an weissen Mäusen nach der Methode von

LITCHFIELD und WILCOXON<sup>4</sup> ermittelt und als LD 50 ausgedrückt.

Aus den vorläufigen pharmakologischen Prüfungen (siehe Tabelle) ist ersichtlich, dass alle hergestellten Verbindungen wirksamer sind als das Standard-Cocain. Im Vergleich zu monochlor- und dichlorsubstituierten wie auch monomethyl- und dimethylsubstituierten Carbanilaten haben sich die basischen Ester der 2-Chlor-6-methylcarbanilsäure (K 1301, K 1302 und K 1303) als besonders wirksam erwiesen, von denen der Piperidinocyclohexylester (K 1303) als lokalanästhetisch wirksamster Stoff die Aktivität des Standards bei Oberflächenanästhesie 35mal übersteigt. Von den übrigen Verbindungen zeigen noch Piperidinocyclohexylester der 2-Chlorcarbanilsäure (K 1103) und der 2,4,6-Trimethylcarbanilsäure (K 1603)

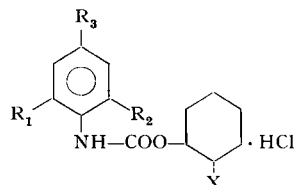












<sup>1</sup> A. BOROVSANÝ, L. BENEŠ und L. KOPÁČOVÁ, *Acta Fac. pharm. bohemoslov.* 72, 179 (1966).

<sup>2</sup> L. BENEŠ, A. BOROVSANÝ und L. KOPÁČOVÁ, *Ceskoslov. farm.* 16, 316 (1967).

<sup>3</sup> C. VRBA und A. SEKERA, *Archs int. Pharmacodyn. Thé.* 178, 155 (1959).

<sup>4</sup> J. LITCHFIELD und F. WILCOXON, *J. Pharmac. exp. Ther.* 95, 99 (1949).

## Struktur und pharmakologische Wirkung der hergestellten Verbindungen

Präparat Nr.					Schmelzpunkt °C (korr.)	Relative Wirksamkeit bei Ober- flächenanästhesie	LD 50 s.c. mg/kg
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X			
K 1101	Cl	H	H	-N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>2</sub>	177,5-178	4,7	220
K 1102	Cl	H	H		194,5-196,5	8,7	113
K 1103	Cl	H	H		219 -220	22,2	290
K 1201	Cl	Cl	H	-N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>2</sub>	219 -220,5	7,5	42
K 1202	Cl	Cl	H		197 -199	6,15	30
K 1203	Cl	Cl	H		232,5-233,5	12,6	34
K 1301	Cl	CH <sub>3</sub>	H	-N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>2</sub>	229,5-230	20,0	49
K 1302	Cl	CH <sub>3</sub>	H		204,5-206,5	19,3	24
K 1303	Cl	CH <sub>3</sub>	H		218 -220	35,6	24
K 1401	CH <sub>3</sub>	H	H	-N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>2</sub>	194,5-195,5	4,7	193
K 1402	CH <sub>3</sub>	H	H		172 -174,5	9,1	183
K 1403	CH <sub>3</sub>	H	H		204,5-206,5	6,6	152
K 1501	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H	-N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>2</sub>	225 subl.	10,6	40
K 1502	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		191 -194,5	10,6	30
K 1503	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H		215,5-219,5	12,5	19
K 1601	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-N/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> / <sub>2</sub>	185 -186,5	15,0	82
K 1602	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		130-133,5	10,5	46
K 1603	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		181 -183	34,5	54

ziemlich starke lokalanästhetische Aktivität. Die Toxizität einiger Präparate dieser Reihe ist aber im Vergleich zu Cocain teilweise höher.

Das chemische und pharmakologische Studium dieser Stoffgruppe wird fortgesetzt.

*Summary.* Highly active local anaesthetics from the group of basic substituted cyclohexylesters of 2-chloro-, 2,6-dichloro-, 2-chloro-6-methyl-, 2-methyl-, 2,6-dimethyl- and 2,4,6-trimethylcarbanilic acid were devel-

oped. The substances were tested for local anaesthetic activity in surface anaesthesia.

A. BOROVSÁKÝ, L. BENEŠ,  
L. KOPÁČOVÁ und J. ČIŽMÁRIK

*Institut für pharmazeutische Chemie und Institut für Pharmakodynamik und Toxikologie der Pharmazeutischen Fakultät der Komensky-Universität, Bratislava (Tschechoslowakei), 13. November 1967.*