

298. Über lokalanästhetisch wirksame Derivate des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins

von J. Büchi, L. Ragaz und R. Lieberherr¹⁾.

(27. IX. 49.)

A. Einleitung.

Unter den Chinolin-Verbindungen befinden sich die stärksten bis heute entdeckten Lokalanästhetica. Hinsichtlich Wirkungs-Konzentration und Anästhesie-Dauer übertreffen sie die Lokalanästhetica der andern Stoffklassen. Andererseits haben aber ihre starken toxischen Nebenwirkungen dazu geführt, dass bis heute das Percain (III)²⁾ als einziges Chinolin-Derivat in den Arzneischatz eingeführt worden ist. Es stellt sich daher die Aufgabe, neue und weniger giftige Chinolin-Derivate mit gleicher Wirkung wie das Percain zu finden.

Nach der Entdeckung des synthetischen Antimalariamittels Plasmochin (I)³⁾, das nebenbei auch lokalanästhetische Wirkung besitzt, stellte Fourneau⁴⁾ eine Reihe lokalanästhetisch wirksamer Alkoxy-amino-chinolin-Derivate her. Nach mehrfacher Veränderung der Äthergruppe und der basischen Alkylamin-Kette in der Plasmochin-Molekel, gelangte dieser Forscher zum „Produkt 665“ (II), dem 6-Äthoxy-8-(3'-diäthylamino-2',2'-dimethyl-propyl-amino)-chinolin. Es zeigte bei der pharmakologischen Prüfung⁵⁾ von allen Homologen dieser Gruppe die stärkste Wirkung, die, bei geringerer Toxizität, sogar diejenige des Percains übertraf. Miescher⁶⁾ beobachtete eine starke Abhängigkeit der lokalanästhetischen Wirksamkeit von der Grösse des Äther-Restes bei der homologen Reihe der Percain-Gruppe. Die Wirksamkeit stieg dabei vom Methoxy- bis zum Butoxy-Derivat stark an, um bei weiterer Vergrößerung des Äther-Restes wieder allmählich abzunehmen. Ganz ähnliche Zusammenhänge konnten in der Folge auch von andern Forschern bei einer grossen Zahl verschiedenartiger Stoffgruppen beobachtet werden. Wojahn⁷⁾ wollte die Wirkung des Percains durch Erhöhung der Basizität steigern und ersetzte die CO-Gruppe in der Säureamidbrücke durch die CH₂-Gruppe. Dieses Derivat IV war aber unwirksam; es hatte die optimale Basizität bereits überschritten. Ein Zwischenprodukt dieser

¹⁾ Siehe: Büchi, Hurni und Lieberherr, Helv. **32**, 1806 (1949).

²⁾ Miescher, Helv. **15**, 163 (1932).

³⁾ Schulemann, Naturw. **14**, 1154 (1926).

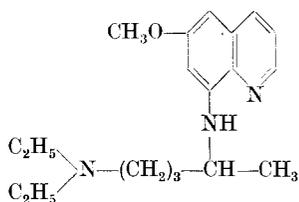
⁴⁾ Fourneau, Ann. Inst. Pasteur **46**, 514 (1931).

⁵⁾ Bovet, Arch. int. Pharmacodyn. **41**, 103 (1931).

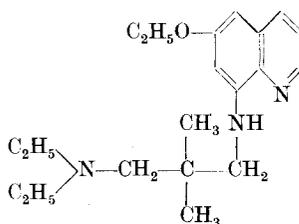
⁶⁾ Miescher, loc. cit.

⁷⁾ Wojahn, Arch. Pharm. **274**, 83 (1936).

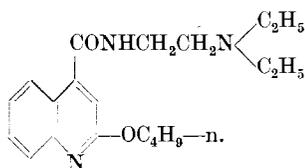
Synthese, das 2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin (V), zeigte dagegen eine ausgeprägte lokalanästhetische Wirksamkeit, die diejenige des Percains bei den höheren Gliedern dieser homologen Reihe wesentlich übertraf. Bei der Verlegung der Diäthylamino-Gruppe vom Äthylen-diamin-Rest des Percains in den Äther-Rest, erhielt *Schwyzler*¹⁾ nur sehr schwach wirksame Verbindungen VI.



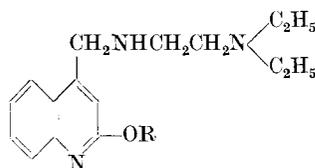
(I) Plasmochin



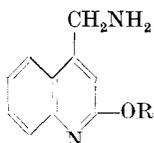
(II) „Produkt 665“



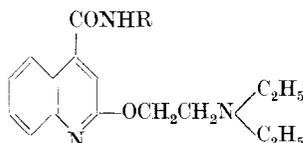
Percain
(III)



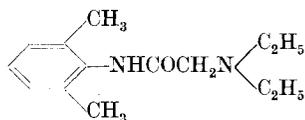
2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl-aminomethyl)-chinolin (IV)



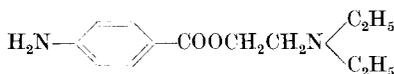
2-Alkoxy-4-aminomethyl-chinolin
(V)



2-Diäthylaminoäthoxy-chinolin-4-carbonsäure-alkylamid (VI)



(VII) Xylocain



(VIII) Novocain

Auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials interessierte es uns, den Einfluss der Säureamid-Gruppe des Percains auf die lokalanästhetische Wirkung und auf die Toxizität zu studieren. Vorerst entfernten wir die CO-Gruppe aus dem Percain und stellten homologe Reihen des 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl-amino)-chinolins (X) her (Typus 1)²⁾. Da auch die Stellung der CO-Gruppe im Percain einen Einfluss auf die pharmakologischen Eigenschaften ausüben wird,

¹⁾ *Schwyzler*, Diss. ETH. 1946; *Büchi*, Bl. int. Pharm. **21**, 194 (1947).

²⁾ Formeln der Verbindungen Typus 1 bis 3 siehe Reaktions-Schema.

kehrten wir die Säureamid-Brücke um, so dass der Stickstoff an Stelle der CO-Gruppe am Chinolin-Kern sass. Die dabei entstehenden 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl-amino)-chinoline XII (Typus 2) haben sehr grosse Ähnlichkeit mit dem Xylocain¹⁾ (VII), das in Schweden und neuerdings auch bei uns als ein sehr gutes Lokalanästhetikum von geringer Toxizität klinisch verwendet wird. Das 2-Alkoxy-4-amino-chinolin selbst ist zu schwach basisch, um eine lokalanästhetische Wirksamkeit zu zeigen. Durch Einführung einer basischen Diäthylamino-Gruppe in den Äther-Rest gelangten wir wieder in das Gebiet der optimalen Basizität und erhielten eine gut wirksame Verbindung XIV (Typus 3). Da hier eine freie Aminogruppe wie beim schwach toxischen Novocain (VIII) vorhanden ist, können wir eine geringe Toxizität erwarten.

B. Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivate.

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir die Synthese der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline (IX) eingehend beschrieben. Durch Alkylierung der Aminogruppe dieser Verbindung mit Diäthylaminoäthylchlorid erhielten wir die Lokalanästhetica Typus 1 (X). Von diesen 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl-amino)-chinolinen stellten wir zwei homologe Reihen her, nämlich normale und iso-Äther. Die Alkylierung der Aminogruppe mit Diäthylaminoäthylchlorid bot anfänglich grosse Schwierigkeiten und gelang erst unter Druck im Hochvakuum bequem destillieren. Die Herstellung krystallisierter Hydrochloride bot grosse Schwierigkeiten und gelang nur unter strikter Ausschaltung jeglicher Feuchtigkeit. Sie rufen auf der Zunge eine deutliche Lokalanästhesie hervor.

Zu den Verbindungen des Typus 2 (XII) gelangten wir über das 2-Alkoxy-4-(chloracetyl-amino)-chinolin (XI), dessen Chloratom durch die Diäthylamino-Gruppe ersetzt wurde. Die Acetylierung des 2-Alkoxy-4-amino-chinolins mit Chloracetylchlorid konnten wir nicht analog der Xylocain-Synthese von *Löfgren*³⁾ durchführen; sie gelang uns dagegen in wasserfreiem Aceton und unter Zusatz der berechneten Menge wasserfreier Soda. Wir stellten eine homologe Reihe von normalen Äthern dieses Typus her. Die freien Basen waren mit Ausnahme des n-Propyl-äthers fest und liessen sich relativ leicht in krystallisierte Hydrochloride überführen. Sie erzeugen auf der Zunge eine starke lokalanästhetische Wirkung. Vom Typus 3 bereiteten wir nur eine Verbindung, nämlich das 2-Diäthylaminoäthoxy-4-aminochinolin (XIV). Wir erhielten es durch Verätherung des 2-Chlor-4-amino-

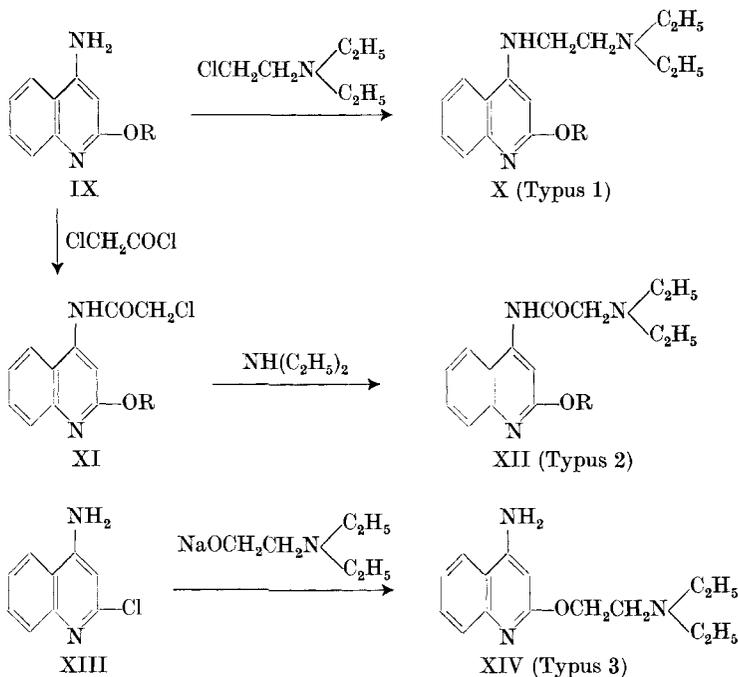
¹⁾ *Löfgren*, Svensk Kem. Tidskrift **49**, 163 (1937).

²⁾ *Büchi, Hurni und Lieberherr*, Helv. **32**, 1806 (1949).

³⁾ *Löfgren und Erdtmann*, Svensk Kem. Tidskrift **49**, 163 (1937).

chinolins (XIII) mit der berechneten Menge Natrium-diäthylamino-äthylat. Die freie Base war fest und das Hydrochlorid konnte ohne grosse Schwierigkeiten krystallisiert erhalten werden.

Reaktions-Schema.



Experimenteller Teil¹⁾.

Die Schmelzpunkte sind im Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Fräulein *Aebi* im organisch-technischen Mikrolaboratorium und von Herrn *Manser* im organisch-analytischen Mikrolaboratorium der ETH. Zürich, ausgeführt.

I. Herstellung der Lokalanästhetika Typus 1.

2-iso-Butoxy-4-(diäthylaminoäthyl-amino)-chinolin.

5,5 g 2-iso-Butoxy-4-amino-chinolin in 60 cm³ absolutem Benzol wurden mit 1,8 g kalzinierter Pottasche und 3,6 g frisch destilliertem Diäthylaminoäthylchlorid im Rohr 24 Stunden auf 150° erhitzt. Dann wurde am Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Zur Entfernung von nicht basischen Nebenprodukten zogen wir diese Lösung mit Äther aus und entfärbten sie mit Aktivkohle. Nach Zusatz von Soda extrahierte man die Base mit Äther. Zur vollständigen Reinigung wurde die Base zweimal im *Hickman*-Kolben am Hochvakuum destilliert. Hellgelbes Öl, $K_{p_{0,05}}$ 156°. Erhalten: 3,0 g, 37% Ausbeute.

3,477 mg Subst. gaben 9,208 mg CO₂ und 2,829 mg H₂O
 C₁₉H₂₉ON₃ Ber. C 72,33 H 9,26% Gef. C 72,37 H 9,10%

¹⁾ Ausführliche Beschreibung der Versuche siehe *R. Lieberherr*, „Synthese einiger lokalanästhetisch und tuberkulostatisch wirksamer Derivate des 2-Hydroxy-4-amino-chinolins“, Dissertation ETH., Zürich 1949.

Hydrochlorid: Die gut gekühlte Lösung von 2,5 g frisch destillierter Base in absolutem Äther lieferte mit trockenem Salzsäure-Gas einen weissen, amorphen Niederschlag, der sofort unter peinlichem Ausschluss von Feuchtigkeit aus wasserfreiem Alkohol-Äther umkrystallisiert wurde. Erhalten: 1,8 g weisse, körnige, hygroskopische Krystalle, F. 137–139°.

Wir stellten nach diesen Vorschriften 9 weitere homologe Derivate dieses Typus her. Eigenschaften, Analysenresultate und Ausbeuten siehe Tabelle 1.

Tabelle 1.

Lokalanästhetica des Typus 1: 2-Alkoxy-4-(diäthylaminoäthyl-amino)-chinoline (X).

Alkyl-Rest R	Kp _{0,05} freie Base	F., Hydrochlorid	Mikroanalysen, Basen oder Hydrochlorid				Ausbeuten in % ¹⁾
			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
—CH ₃	142°	139—142°	70,29	70,39	8,48	7,95	30,5
—C ₂ H ₅	166°	177—179°	71,04	71,22	8,76	8,63	37
—C ₃ H ₇ -n.	151°	165—167°	55,10	55,06	7,96	7,92 ²⁾	42
—C ₄ H ₉ -n.	160°	125—127°	56,15	56,19	8,19	8,08 ³⁾	36
—C ₅ H ₁₁ -n.	166°	140—141°	72,90	72,76	9,48	9,42	38
—C ₆ H ₁₃ -n.	172°	105—107°	59,28	59,36	8,53	8,50 ⁴⁾	35
—C ₇ H ₁₅ -n.	182°	113—114°	73,90	73,31	9,86	9,32	25
—C ₃ H ₇ -iso	147°	162—164°	71,72	71,47	9,02	8,55	36
—C ₄ H ₉ -iso	156°	137—139°	72,33	72,37	9,26	9,10	37
—C ₅ H ₁₁ -iso	177°	124—126°	72,90	73,00	9,48	9,04	25

II. Herstellung der Lokalanästhetica Typus 2.

2-n-Propyloxy-4-(chloracetyl-amino)-chinolin.

5 g 2-n-Propyloxy-4-amino-chinolin in 60 cm³ Aceton wurden mit 1,3 g wasserfreier Soda, dann unter guter Kühlung tropfenweise mit 2,77 g Chloracetylchlorid versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels am Vakuum versetzten wir den trockenen Rückstand mit Wasser und extrahierten das Gemisch unter Eiszusatz mit Äther. Der Rückstand der getrockneten und mit Kohle entfärbten Ätherlösung krystallisierte leicht aus Methanol-Wasser in schönen langen Nadeln. F. 140—141°. Erhalten: 5,2 g, 90% Ausbeute.

3,808 mg Subst. gaben 8,401 mg CO₂ und 1,873 mg H₂O
 C₁₄H₁₅O₂N₂Cl Ber. C 60,32 H 5,42% Gef. C 60,21 H 5,50%

2-n-Propyloxy-4-(diäthylaminoacetyl-amino)-chinolin.

3,5 g 2-n-Propyloxy-4-(chloracetyl-amino)-chinolin kochten wir mit 20 g Diäthylamin während 3 Stunden auf dem Wasserbad. Das überschüssige Diäthylamin wurde dann am Vakuum weggedampft und der trockene Rückstand mit Wasser, Eis und Äther versetzt. Nach Bindung der entstandenen Salzsäure durch 0,5 g Pottasche wurde die Base erschöpfend ausgeäthert. Die getrocknete und entfärbte Ätherlösung lieferte ein gelbes Öl, das zweimal am Hochvakuum destilliert wurde. Kp_{0,05} 158°, Erhalten: 2,7 g, 69% Ausbeute.

3,788 mg Subst. gaben 9,525 mg CO₂ und 2,644 mg H₂O
 C₁₈H₂₅O₂N₃ Ber. C 68,54 H 7,99% Gef. C 68,62 H 7,81%

¹⁾ Die Ausbeuten beziehen sich auf die letzte Stufe der Herstellung der freien Basen.

²⁾ Hydrochlorid: C₁₈H₂₇ON₃ · 2 HCl + H₂O.

³⁾ Hydrochlorid: C₁₉H₂₉ON₃ · 2 HCl + H₂O.

⁴⁾ Hydrochlorid: C₂₁H₃₃ON₃ · 2 HCl + ½ H₂O. Übrige Analysenwerte: freie Basen.

Hydrochlorid: Aus 2,5 g Base erhielten wir unter Feuchtigkeitsausschluss 1,5 g feine, weisse Krystall-Nadeln, F. 200—201°.

Nach den gleichen Vorschriften stellten wir 5 weitere homologe Verbindungen dieses Typus her. Eigenschaften, Analysenresultate und Ausbeuten der Zwischenprodukte siehe Tabelle 2, analoge Zahlenwerte für die Endprodukte siehe Tabelle 3.

Tabelle 2.

Die Zwischenprodukte für die Lokalanästhetica Typus 2:
2-Alkoxy-4-(chloracetyl-amino)-chinoline (XI).

Alkyl-Rest R	F.	Mikroanalysen				Ausbeuten in %
		% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
—C ₂ H ₅	160—161°	58,99	58,89	4,95	4,85	93
—C ₃ H _{7-n} .	140—141°	60,32	60,21	5,42	5,50	90
—C ₄ H _{9-n} .	138—139°	61,53	61,44	5,85	5,88	91
—C ₅ H _{11-n} .	133—134°	62,63	62,35	6,24	6,03	86
—C ₆ H _{13-n} .	132—133°	63,64	63,49	6,59	6,30	85
—C ₇ H _{15-n} .	126—127°	64,56	64,18	6,92	6,82	90

Tabelle 3.

Lokalanästhetica Typus 2:
2-Alkoxy-4-(diäthylaminoacetyl-amino)-chinolin (XII).

Alkyl-Rest R	F. freie Base	F. Hydrochlorid	Mikroanalysen der freien Basen						Ausbeuten in %
			% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	% N Ber.	% N Gef.	
—C ₂ H ₅	60°	188°	67,74	67,45	7,69	7,55			74
—C ₃ H _{7-n}	Kp _{0,05} 158°	201°	68,54	68,62	7,99	7,81			69
—C ₄ H _{9-n}	39°	179°					12,76	12,64	75
—C ₅ H _{11-n}	65°	150°	69,93	69,80	8,51	8,46			76
—C ₆ H _{13-n}	62°	139°	70,12	70,32	8,74	8,68			75
—C ₇ H _{15-n}	44°	135°	71,12	71,11	8,95	8,93			73

III. Herstellung des Lokalanästheticums Typus 3.

2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin.

5 g 2-Chlor-4-amino-chinolin¹⁾ lösten wir in 70 cm³ absolutem Toluol und fügten eine Lösung von 0,65 g Natrium in 3,5 g wasserfreiem Diäthylamino-äthanol hinzu. Das Gemisch wurde 10 Stunden am Rückfluss energisch gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir ein gelbes Öl, das nur zum Teil in Ligroin löslich war. Der unlösliche Rückstand kristallisierte aus Toluol und erwies sich als reines, unverändertes Ausgangsprodukt. Aus der Ligroin-Lösung kristallisierte das 2-(Diäthylaminoäthoxy)-4-amino-chinolin in schönen, weissen Blättchen, F. 88—89°. Erhalten: 2,2 g Base und 1,3 g Ausgangsprodukt. Ausbeute 41% (auf umgesetzte Base bezogen).

21,31 mg Subst. gaben 54,27 mg CO₂ und 15,55 mg H₂O
C₁₅H₂₁ON₃ Ber. C 69,46 H 8,16% Gef. C 69,50 H 8,17%

Hydrochlorid. 3,5 g Base führten wir wie in den früheren Versuchen in das Hydrochlorid über. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther erhielten wir 2,0 g eines weissen Krystallpulvers, F. 141°/193—195° (Doppelschmelzpunkt).

¹⁾ Siehe: Büchi, Hurni und Lieberherr, Helv. **32**, 1806 (1949).

C. Ergebnis der pharmakologischen Prüfungen.

Für die neuen Lokalanästhetica dieser Arbeit wurden durch die Wissenschaftliche Forschungsabteilung *Dr. A. Wander AG.* in Bern folgende pharmakologischen Eigenschaften bestimmt:

1. Die Oberflächenanästhesie an der Hornhaut des Kaninchen-Auges nach *Régnier*¹⁾ (Cocain als Standard).

2. Die Infiltrationsanästhesie mit der Meerschweinchenquaddelmethode nach *Bülbrig*²⁾ (Novocain als Standard).

Das Verhältnis der Konzentrationen gleicher Wirkung wie die der Vergleichspräparate diene als Mass für die Wirkungsstärke. Dieses Verhältnis, der „Anästhetische Index“, ist in der folgenden Tabelle unter den Kolonnen „Oberfläche bezogen auf Cocain = 1“ und „Infiltration bezogen auf Novocain = 1“ aufgeführt.

3. Die Gewebsreizung, die durch Einträufeln des zu prüfenden Stoffes ins Kaninchenauge oder durch intrakutane Injektion am Meerschweinchen ermittelt wurde. In unserer Tabelle sind die Gewebsreizungen als relative Werte aufgeführt: (+) = nur schwache, += mässige, ++ = starke Gewebsreizungen.

Tabelle 4.

Lokalanästhetische Wirksamkeiten der 2-Alkoxy-4-amino-chinolin-Derivate.

Art der Verbindungen	Alkylrest R Verbindung	Anästhetischer Index		Gewebs- reizung
		Oberfläche (Cocain = 1)	Infiltration (Novocain = 1)	
Vergleichspräparate	Cocain	1	—	
	Novocain	—	1	
	Xylocain	0,48	4	(+)
	Intracain	0,48	14	+
	Percaïn	100	15	
Typus 1: 2-Alkoxy-4-(diäthylamino- äthyl-amino)-chinolin- hydrochloride (X)	—CH ₃	—	—	++
	—C ₂ H ₅	0,64	1,0	+(+)
	—C ₃ H _{7-n}	2,2	0,95	+
	—C ₄ H _{9-n}	4,2	1,2	(+)
	—C ₅ H _{11-n}	2,8	6,0	(+)
	—C ₆ H _{13-n}	2,4	4,6	++
	—C ₇ H _{15-n}	2,0	5,6	+(+)
	—C ₃ H _{7-iso}	3,4	1,4	(+)
	—C ₄ H _{9-iso}	3,4	1,6	(+)
	—C ₅ H _{11-iso}	4,8	2,0	++
Typus 2: 2-Alkoxy-4-(diäthylamino- acetyl-amino)-chinolin- hydrochloride (XII)	—C ₂ H ₅	2,5	4,0	+(+)
	—C ₃ H _{7-n}	1,5	1,6	+
	—C ₄ H _{9-n}	4,4	3,8	++(+)
	—C ₅ H _{11-n}	1,9	4,2	+(+)
	—C ₆ H _{13-n}	3,7	1,5	++
	—C ₇ H _{15-n}	0,9	1,2	+(+)
Typus 3: 2-Diäthylamino-äthoxy-4- amino-chinolin-hydro- chlorid (XIV)	—CH ₂ CH ₂ N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	1,9	3,4	+(-)

¹⁾ *Régnier*, C. r. 177, 558 (1923).

²⁾ *Bülbrig*, J. Pharmacol. 85, 78 (1945).

Die lokalanästhetische Wirkung der Verbindungen Typus 1 zeigt den erwarteten Verlauf, wobei das Wirkungsmaximum der Oberflächenanästhesie in der normalen Äther-Reihe beim 2-n-Butoxy-Derivat liegt. Der Verlauf der Infiltrationsanästhesie ist dagegen viel unregelmässiger. Hier liegt das Wirkungsmaximum überraschenderweise beim 2-n-Amyloxy-Derivat. Im Gegensatz zu andern homologen Reihen ist hier die Gewebsreizung bei den stärker lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen geringer.

Auch bei den Lokalanästhetica Typus 2 zeigt das 2-n-Butoxy-Derivat die grösste Oberflächen-Wirkung, während die 2-n-Amyloxy-Verbindung die stärkste Infiltrations-Anästhesie zeigt. Die Gewebsreizungen sind im allgemeinen stärker als bei den Präparaten des Typus 1, und im Gegensatz zu den letzteren zeigen die Verbindungen des Typus 2 mit zunehmender lokalanästhetischer Wirksamkeit eine Verstärkung der Gewebsreizung. Dies dürfte auf die Einführung der Säureamid-Brücke zurückzuführen sein.

Überraschenderweise zeigt die Verbindung Typus 3 eine gute Infiltrations-Anästhesie bei relativ geringer Gewebsreizung.

D. Zusammenfassung.

Es wurden einige Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und lokalanästhetischer Wirkung einerseits und Toxizität andererseits bei verschiedenen, in der Literatur beschriebenen Präparaten besprochen. Die hier beschriebenen 2-Alkoxy-4-(diäthyl-aminoäthyl-amino)-chinolin-hydrochloride und 2-Alkoxy-4-(diäthyl-aminoacetyl-amino)-chinolin-hydrochloride zeigen ähnliche Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung. Die CO-Gruppe in der Säureamid-Brücke beeinflusst die Gewebsreizung in ungünstigem Sinne. Ihr gänzlich Fehlen oder ihre Umkehrung bewirkt aber eine starke Verminderung der lokalanästhetischen Wirksamkeit verglichen mit derjenigen des Percains.

Für die überraschende Ähnlichkeit der Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und tuberkulostatischer Wirkung der 2-Alkoxy-4-amino-chinoline¹⁾ mit den Zusammenhängen zwischen Konstitution und lokalanästhetischer Wirkung der oben beschriebenen Derivate sind wahrscheinlich physikalisch-chemische Eigenschaften verantwortlich. Die Wirkung der Tuberkulostatika dürfte zu einem Teil von ihrem Eindringungsvermögen in die lipoidreiche Zellmembran der Tuberkelbakterien abhängen. Die Lipoidlöslichkeit dieser Stoffe wird daher einen ähnlichen Einfluss auf die Wirkung ausüben wie bei den Lokalanästhetika, bei denen die Wirksamkeit unter anderem²⁾ von ihrem Eindringungsvermögen (Lipoidlöslichkeit) in die lipoidreichen Schichten der Nervenzellen abhängt.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Techn.
Hochschule, Zürich,
und
Wissenschaftliche Forschungsabteilung der
Dr. A. Wander AG., Bern.

¹⁾ *Büchi, Hurni und Lieberherr*, Helv. **32**, 1806 (1949).

²⁾ *Rohmann*, Arch. Pharm. **274**, 225 (1936).