

SUMMARY.

By alkylation of the pyrazole derivatives obtained from di-substituted cyano-acetic acid esters and hydrazine (formula **1**) a series of 1-alkyl-3-amino-4,4-disubstituted-5-oxo-pyrazolines (**7**) was obtained. These were further alkylated to 1,2-dialkyl derivatives (**8**). From the compounds **1** the 5-halogenated iminopyrazolines **9** were obtained with POCl_3 or PBr_5 . The 4-methyl-4-n-butyl-5-bromo derivative of this series has valuable sedative properties. Catalytic dehalogenation with Pd/H_2 gave 3-imino-4,4-dialkyl pyrazolines **10**. The acylation of the different types of compounds was studied.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

214. Synthese einiger ^{14}C -signierter Dioxo-diäthyl-hydro-pyridine und Untersuchungen über deren Verteilung, Verweilzeit und Ausscheidung bei der Ratte

von Karl Bernhard, G. Brubacher und A. H. Lutz¹⁾.

(27. VIII. 54.)

Verteilung und Ausscheidung dem Organismus im Sinne exogener Wirkstoffe applizierter Verbindungen sind ohne Zweifel von grossem Interesse, nicht zuletzt auch, wenn es sich um Pharmaka handelt, deren Aufnahme in kurzen Intervallen oft während vieler Jahre praktiziert wird. Untersuchungen über Verweilzeit, mögliche Speicherungen, Stoffwechselverhalten und Wirkungsmechanismus erweisen sich vielfach als unumgängliche Notwendigkeit.

Stoffe mit ausgesprochener physiologischer oder pharmakologischer Wirkung können zumeist nur in geringen Mengen verabreicht werden. Damit wird ihre Prüfung erschwert und, bei nur ungenügenden Möglichkeiten zur exakten Erfassung in grosser Verteilung, der Erfolg einer Untersuchung in Frage gestellt.

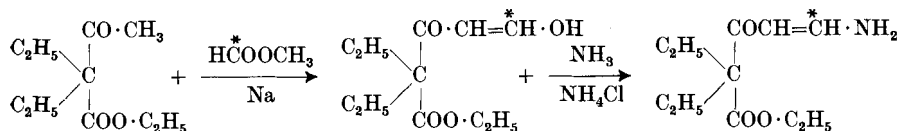
Es ist leicht einzusehen, dass die Isotopentechnik günstige Voraussetzungen für die Bearbeitung solcher Probleme bietet.

Unsere vorliegende Arbeit betrifft Verteilung und Ausscheidung von als Schlafmittel bzw. Sedativa wirksamen Tetrahydro-pyridin- und Piperidinderivaten, die am Ringkohlenstoffatom 6 mit ^{14}C markiert wurden. Es handelt sich um das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin I, das 2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidin II und das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin III²⁾.

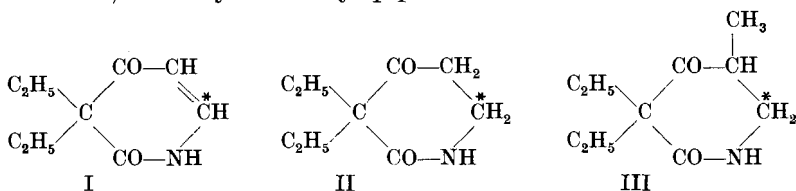
¹⁾ Wissenschaftl. Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.*, Basel.

²⁾ *O. Schnider*, Festschrift *E. Borell* 1936, 195; *O. Schnider*, *H. Frick & A. H. Lutz*, *Exper.* **10**, 135 (1954).

Durch Einwirkung von Natrium und Ameisensäure-methylester, den wir aus ^{14}C -Formiat erhielten, auf Diäthylacetessigsäure-äthylester gelingt eine Kettenverlängerung zum 2,2-Diäthyl-3-keto-4,5-dehydro-5-oxy-valeriansäure-äthylester, der anschliessend durch Behandlung mit Ammoniumchlorid und Ammoniak in den entsprechenden 2,2-Diäthyl-3-keto-4,5-dehydro-5-amino-valeriansäure-äthylester übergeht:



Letzterer gibt bei der Behandlung mit Alkali unter Ringschluss das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin I. Dieses kann man zum 2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidin II hydrieren. Ferner lässt sich aus I mit Natriumsulfit und Formalin das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-oxymethyl-tetrahydro-pyridin gewinnen, dessen Reduktion zum 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin III führt.



Die genannten signierten Verbindungen, die alle leicht wasserlöslich sind, haben wir peroral, subcutan und intravenös an weisse Ratten eines einheitlichen Stammes appliziert und auf Grund von Aktivitätsmessungen des aus Ausatemungsluft, Organen, Körperflüssigkeiten usw. erhaltenen Kohlenstoffes Verteilung, Ausscheidung und Verweilzeit kontrolliert.

Verteilung und Ausscheidung.

Männliche Ratten wurden nach peroraler Verabreichung kleiner Mengen der signierten Verbindungen in gläserne Stoffwechsellkäfige gebracht, welche sowohl das quantitative Sammeln von Harn und Faeces als auch die Absorption der Expirationskohlenensäure erlaubten. Nach 15 Std. wurden die Tiere getötet und Leber, Niere, Intestinaltraktus, Hirn und Rückenmark abgetrennt. Aus der Tab. 1 sind die in den verschiedenen Organen festgestellten und aus Tab. 2 die im Harn und in den Faeces aufgefundenen Aktivitäten ersichtlich. Letztere entfallen indessen, was den Harn anbelangt, nicht nur auf die unverändert ausgeschiedenen signierten Verbindungen. Papierchromatographische Analysen liessen die Gegenwart von Abbauprodukten erkennen, über die wir später zu berichten hoffen. Der Anteil an unverändertem Material konnte mittels des Isotopenverdünnungsverfahrens ermittelt werden, indem wir zu den entsprechenden Harnen bekannte Mengen der inaktiven Substanzen zufügten und in reiner Form wieder zurückgewannen. Es zeigte sich, dass Verbindung I im Mittel zu 8,0, II zu 55,0 und III zu 22,4%, bezogen auf die verabreichten Mengen, im Harn unverändert vorlagen. 2,4-Dioxo-3,3-

diäthyl-piperidin soll nach *Krautwald, Kuschinsky & Riedel*¹⁾, ferner nach *Kubli & Schmid*²⁾ auch zu 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin dehydriert werden. Eine Abtrennung des letzteren ist schwierig. Unsere Bestimmung von II nach der Isotopenverdünnungsmethode schliesst auch das dehydrierte Produkt ein. *Wilbrandt & Jaeger*³⁾ ermittelten nach einer von *Kubli & Schmid* empfohlenen fluorometrischen Methode in zahlreichen Harnen nach Aufnahme von I dessen Ausscheidung zu 4,1%.

Tabelle 1.

Totale und spezifische Aktivitäten der Organe usw. nach peroraler Gabe der signierten Verbindungen I, II und III.

	Totale Aktivität c/min.					
	I		II		III	
Tier Nr.	1	2	3	4	5	6
Leber.	266·10 ³	309·10 ³	330·10 ³	310·10 ³	260·10 ³	265·10 ³
Niere	52·10 ³	71·10 ³	83·10 ³	59·10 ³	23·10 ³	33·10 ³
Gehirn und Rückenmark	9,6·10 ³	15·10 ³	78·10 ³	89·10 ³	11·10 ³	14·10 ³
Magen-Darmtraktus	9200·10 ³ *)	8410·10 ³ *)	900·10 ³	809·10 ³	995·10 ³	453·10 ³
Übrige Körperteile .	890·10 ³	2500·10 ³	4300·10 ³	4840·10 ³	780·10 ³	1500·10 ³
	Spez. Aktivität c/min·mg Trockensubstanz					
	I		II		III	
Tier Nr.	1	2	3	4	5	6
Leber.	103	150	177	166	107	107
Niere	90	146	207	192	58,5	93
Gehirn und Rückenmark	16	25	143	152	19	20
Magen-Darmtraktus	1575*)	2660*)	493	333	367	155
Übrige Körperteile .	9	28	64	70	8	16

*) Inkl. Inhalt.

Tabelle 2.

Aktivitäten des Harnes und der Faeces nach oralen Gaben der signierten Verbindungen I, II und III.

Substanz	Tier Nr.	Harn		Faeces	
		spez. Aktivität c/min·ml	totale Aktivität c/min	spez. Aktivität c/min·mg	totale Aktivität c/min
I	1	5,53·10 ⁵	138·10 ⁵	594	2,56·10 ⁵
	2	1,51·10 ⁵	151·10 ⁵	678	5,32·10 ⁵
II	3	4,33·10 ⁵	216·10 ⁵	187	1,25·10 ⁵
	4	4,31·10 ⁵	215·10 ⁵	—	—
III	5	1,82·10 ⁵	91·10 ⁵	3210	7,45·10 ⁵
	6	0,84·10 ⁵	84·10 ⁵	2640	6,94·10 ⁵

1) *A. Krautwald, G. Kuschinsky & H. Riedel, Arch. exp. Pathol. Pharm.* **193**, 220 (1939).

2) *U. Kubli & E. Schmid, Helv.* **28**, 213 (1945).

3) *R. Wilbrandt & A. Jaeger, Helv. med. acta, A* **15**, 1 (1948).

Die Kohlensäure aus der Expirationsluft war nur geringfügig aktiv; die Gesamtaktivitäten, ermittelt aus den Messungen einer Reihe von Einzelproben, betragen für I $80 \cdot 10^3$ und $81 \cdot 10^3$, für II $39 \cdot 10^3$ und $50 \cdot 10^3$ und für III $192 \cdot 10^3$ und $42 \cdot 10^3$ c/min. Die spezifischen Aktivitäten des Blutes ergaben sich nach Gaben von I und III zu 11 c/min · mg und nach solchen von II zu 36 bzw. 43 c/min · mg. Bei den letzten Versuchen prüften wir auch Proben von Depotfett und fanden 24 und 11 c/min · mg Trockensubstanz. Die spezifische Aktivität einer Muskelprobe betrug nach Applikation von I 22 und 32 c/min · mg.

Auf Grund dieser Daten lässt sich die prozentuale Verteilung der verabreichten Verbindungen auf die einzelnen Körperteile berechnen, unter der Voraussetzung, dass erstere keine wesentlichen Veränderungen erfahren haben. Gleichzeitig folgt dabei, in welchem Ausmasse die radioaktiven Verbindungen den Körper im Verlaufe des 15 Std. dauernden Versuches bereits wieder verlassen haben.

Tabelle 3.

Prozentuale Verteilung der applizierten Aktivitäten auf die einzelnen Körperteile, Ausatmungsluft, Harn und Faeces.

	Verbindung I		Verbindung II		Verbindung III	
	1	2	3	4	5	6
Tier Nr.						
Retention						
Leber.	0,83	1,0	0,90	0,85	1,5	1,9
Niere	0,16	0,23	0,23	0,16	0,13	0,23
Gehirn-Rückenmark . .	0,03	0,05	0,21	0,24	0,06	0,10
Intestinaltraktus . . .	28,7	26,9	6,37	6,04	23,5	15,8
Übrige Körperteile . . .	2,8	8,0	11,8	13,2	4,5	10,6
Total	32,5	36,2	19,5	20,5	29,7	28,6
Ausscheidung						
Ausatmungsluft	0,3	0,3	0,11	0,14	1,1	0,3
Harn	43,2	48,3	59,2	58,8	52,6	59,3
Faeces	0,8	1,7	0,34	—	4,3	4,9
Total	44,3	50,3	59,7	58,9	58,0	64,4

Die diesbezüglichen Angaben enthält die Tab. 3. Hinsichtlich des Intestinaltraktus ist zu bemerken, dass er nach Fütterung von I samt Inhalt zur Untersuchung gelangte und, wie erwähnt, zu 28,7 und 26,9% an der applizierten Aktivität partizipierte. Wir haben nach Gaben von II und III den Magen-Darm-Inhalt gesondert und das Organ für sich aufgearbeitet. Dabei fanden wir bei den Versuchen mit II für den Intestinaltraktus Aktivitäten von 2,46 und 2,21%, für den Darminhalt solche von 3,91 und 3,83%. Bei Verbindung III ergaben sich folgende Werte: 5,8 und 3,2% bzw. 17,7 und 12,6% für den Inhalt. Diese Beobachtungen liessen an eine Ausscheidung

dieser Verbindungen in unveränderter oder veränderter Form durch die Galle denken, da bei der leichten Wasserlöslichkeit an einer weitgehenden Resorption nicht zu zweifeln war. Wir haben daher kräftigen männlichen Ratten nach Anlegung einer Choledochus-Fistel Verbindung I subcutan injiziert, während längerer Zeit die abfließende Galle gesammelt und auf ihre Aktivität geprüft (vgl. Tab. 4). Es zeigte sich, dass diese Tiere bei starkem Gallenfluss im Verlaufe von 30 Std. 42,0%, bei geringem Gallenfluss im Zeitintervall von 25 Std. 14,0 und 12,1% der applizierten Aktivität mit der Galle ausschieden.

Tabelle 4.

Subcutane Injektion von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin an Gallenfistel-Ratten. Aktivitäten der Galle.

Tier		Applizierte Mengen von I	Dauer Min.	Galle		
Nr.	Gew. g			Gewicht g	totale Aktivität c/min	Aktivität in % der appl. Menge
7	350	8,64 mg = 272 · 10 ⁵ c/min	0- 570	9	52,4 · 10 ⁵	19,3
			570-1800	20	61,8 · 10 ⁵	22,7
8	280	4,64 mg = 146 · 10 ⁵ c/min	0- 80	0,094	0,34 · 10 ⁵	0,23
			80- 170	0,083	0,77 · 10 ⁵	0,53
			170- 500	0,72	10,6 · 10 ⁵	7,25
			500- 950	0,85	4,93 · 10 ⁵	3,38
			950-1520	0,868	3,78 · 10 ⁵	2,59
9	380	9,3 mg = 293 · 10 ⁵ c/min	0- 100	1,78	4,56 · 10 ⁵	1,55
			100- 190	1,08	3,83 · 10 ⁵	1,31
			190- 520	3,86	5,78 · 10 ⁵	1,97
			520- 970	7,31	10,1 · 10 ⁵	3,45
			970-1540	12,89	11,1 · 10 ⁵	3,79

Dabei entfiel nur ein kleiner Teil auf unverändertes Material, da in der Hauptsache ein Abbauprodukt auftrat, dessen Gegenwart durch Papierchromatographie gesichert werden konnte.

Zur weiteren Erfassung der Verteilung dieser Pyridinderivate bzw. des durch sie in den Rattenorganismus gebrachten radioaktiven Kohlenstoffs wurden sie einer Reihe von Tieren intravenös injiziert und letztere darnach in bestimmten Intervallen aufgearbeitet. Nach dem verhältnismässig einheitlichen Verhalten aller drei Substanzen konnten wir uns begnügen, eine von ihnen, z. B. das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin einer diesbezüglichen eingehenden Prüfung zu unterziehen, die sich auf 9 Tiere erstreckte, welche im Zeitraum von 5-263 Min. getötet wurden. Aus der Tab. 5 sind die relativen spezifischen Aktivitäten des Gehirns, des Rückenmarks, der Leber, des Intestinaltraktes, des Blutes und in einigen Fällen auch des Depotfettes ersichtlich. Auch hier liess sich eine bilanz-

mässige Verteilung der applizierten Aktivitäten berechnen, welche aus der Tab. 6 hervorgeht. Ein Injektions-Versuch an zwei Tieren erfolgte mit dem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin (Tab. 7).

Tabelle 5.

Intravenöse Injektion von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin.
Relative spez. Aktivität der Organe usw.

Tier Nr.	Zeit Min.	Relative spezifische Aktivität**)					
		Gehirn	Rückenmark	Leber	Intest.-Traktus	Blut	Depot-fett
10	5	5	4	15	39	19	*)
11	10	92	100	204	120	129	64
12	20	84	98	162	146	125	93
13	30	85	68	127	95	87	
14	43	64	57	93	77	59	
15	66	70	69	123	143	79	
16	88	68	77	117	321	69	
17	130	61	70	149	310	70	
18	263	91	85	151	800	96	63

*) Nicht messbar.

***) Relative spezifische Aktivität = $\frac{\text{spezifische Aktivität}}{\text{total appliz. Aktivität}} \times \text{Körpergewicht} \times 100$.

Tabelle 6.

Verteilung der mit dem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin intravenös applizierten Aktivität auf die einzelnen Organe.

Tier Nr.	Zeit Min.	Aktivität in % der applizierten Menge				
		Gehirn	Rückenmark	Leber	Intest.-Traktus	Blut
10	5	0,06	0,01	0,5	2,7	1,5
11	10	0,9	0,29	7	7,1	10
12	20	0,6	0,26	5,1	7,3	9,6
13	30	0,7	0,16	4,5	7,6	6,7
14	43	0,5	0,14	3,3	5,6	4,5
15	66	0,6	0,18	4,4	10	6,1
16	88	0,6	0,19	4,3	26	5,3
17	130	0,5	0,19	4,5	21	5,2
18	263	0,7	0,21	4,7	41	7,4

Ein bestimmtes Interesse beanspruchte auch die mögliche Ablagerung dieser Pyridinderivate im Knochenmark, weshalb wir 4 männliche Ratten 2 bzw. 5 Std. nach Gaben von I töteten und aus dem Brustbein und den Röhrenknochen das Mark präparierten. Seine Aktivität wurde mit derjenigen des Blutes verglichen (siehe Tab. 8).

Tabelle 7.

Intravenöse Injektion von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin.
Relative spez. Aktivität der Organe usw.
5,56 mg = $113 \cdot 10^5$ c/min.

Tier Nr.	Zeit Min.	Relative spez. Aktivität					
		Gehirn	Rückenmark	Leber	Intest.-Traktus	Blut	Depotfett
19	23	108	88	143	108	150	57
20	21	144	108	178	83	135	21

Tabelle 8.

Aktivitäten des Knochenmarkes, verglichen mit denjenigen des Blutes nach Gaben von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin.

Tier		Versuchsdauer Std.	Applizierte Mengen I	Spez. Aktivität c/min · mg		Relative spez. Aktivität	
Nr.	Gew. g			Knochenmark	Blut	Knochenmark	Blut
21	127	2	10,5 mg =	123	134	62	67
22	140	2	$253 \cdot 10^5$ c/min	147	138	81	76
23	140	5	21,8 mg =	210	202	53	53
24	133	5	$527 \cdot 10^5$ c/min	213	189	54	48

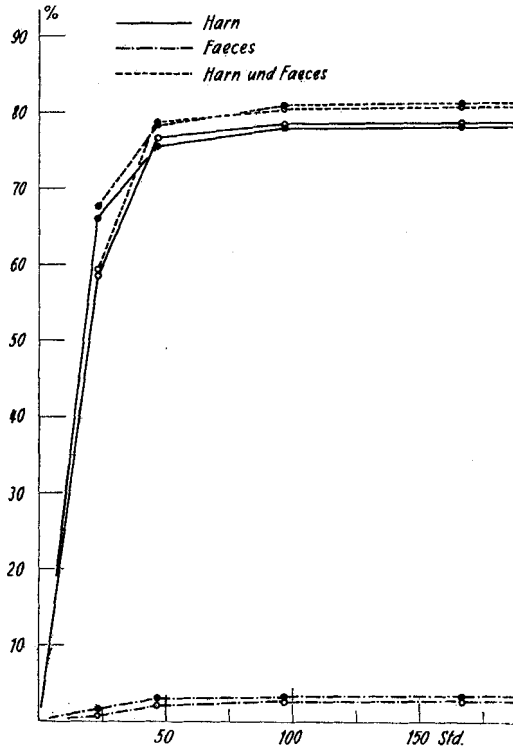
Verweilzeit bzw. Halbwertszeit.

Wir haben uns in der Folge der Bestimmung der Verweilzeit dieser Piperidinderivate oder ihrer Abbauprodukte im Tierkörper zugewandt, d. h. die sog. Halbwertszeit ermittelt.

Jede der signierten Verbindungen verabreichten wir in kleinen Mengen mit der Schlundsonde an eine männliche und an eine weibliche Ratte und sammelten während einer Woche periodisch und quantitativ Harn und Faeces. Nachdem die vorangehenden Untersuchungen erkennen liessen, dass eine Veratmung nicht stattfand, indem die Ausatmungskohlensäure nur unwesentliche Aktivitäten aufwies, konnte auf ihre Erfassung verzichtet werden.

Die Ergebnisse dieser Versuche (Fig. 1–3 und Tab. 9–11) lassen erkennen, dass nach Aufnahme von I 81,1 und 80,9%, nach solcher von II 83,9 und 87,5% und nach oralen Gaben von III 94,4 und 84,6% der applizierten Aktivitäten wieder aufgefunden wurden. Die Halbwertszeiten betragen in der gleichen Reihenfolge 17,5 und 20 Std., 20,5 und 18 Std. bzw. 10,5 und 16 Std.

Man könnte geltend machen, dass auch nach diesen langen Versuchszeiten die Eliminierung der aktiven Substanzen noch keine endgültige wäre, vielmehr immer noch merkliche Anteile zurückgehalten würden, indem ja nur 80–90% der Aktivität wieder in Erscheinung trat. Zur Abklärung der Berechtigung eines solchen Einwandes haben wir allen Tieren zu Ende der Versuchsperiode 12–20 mg der entsprechenden inaktiven Verbindung subcutan injiziert, was zu einer Verdünnung vorhandener aktiver Molekeln durch neu hinzukommende inaktive führen müsste. Während einer Periode von 30 Std. wurden erneut Harn und Faeces gesammelt; alle Fraktionen erwiesen sich indessen als



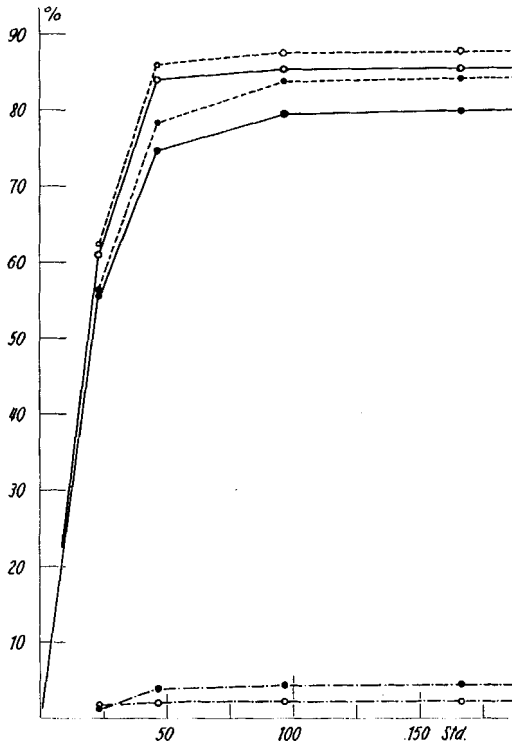
● Tier Nr. 25 Fig. 1. ○ Tier Nr. 26
 Wiederaufgefundene Aktivität nach peroralen Gaben
 von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin.

Tabelle 9.

Aktivitäten des Harnes und der Faeces nach peroraler Applikation von
 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin.
 11,0 mg = $345 \cdot 10^5$ c/min.

	Zeit in Std.	Totale Aktivität c/min		Aktivität in % der appl. Menge		
		Tier 25	Tier 26	Tier 25	Tier 26	
		Harn	0 - 9	} $228 \cdot 10^5$ {	$59,2 \cdot 10^5$	—
	9 - 23	$143 \cdot 10^5$	66,1		41,4	
	23 - 46,5	$32,4 \cdot 10^5$	$62 \cdot 10^5$		9,39	18,0
	46,5 - 94,5	$7,9 \cdot 10^5$	$4,86 \cdot 10^5$		2,29	1,41
	94,5 - 166,5	$0,47 \cdot 10^5$	$0,50 \cdot 10^5$		0,14	0,15
	166,5 - 196,5	—	$0,31 \cdot 10^5$	—	0,09	
total		$269 \cdot 10^5$	$270 \cdot 10^5$	77,9	78,2	
Faeces	0 - 23	$5,38 \cdot 10^5$	$2,46 \cdot 10^5$	1,56	0,71	
	23 - 46,5	$4,33 \cdot 10^5$	$4,37 \cdot 10^5$	1,26	1,26	
	46,5 - 94,5	$0,87 \cdot 10^5$	$2,35 \cdot 10^5$	0,25	0,68	
	94,5 - 166,5	$0,18 \cdot 10^5$	$0,16 \cdot 10^5$	0,05	0,05	
total	166,5 - 196,5	$0,16 \cdot 10^5$	$0,06 \cdot 10^5$	0,04	0,02	
		$10,9 \cdot 10^5$	$9,4 \cdot 10^5$	3,16	2,72	

Tier Nr. 25 ♂: Gew. 235-247 g. Tier Nr. 26 ♀: Gew. 170-174 g.



● Tier Nr. 27 Fig. 2. ○ Tier Nr. 28

Wiederaufgefundene Aktivität nach peroralen Gaben von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin.

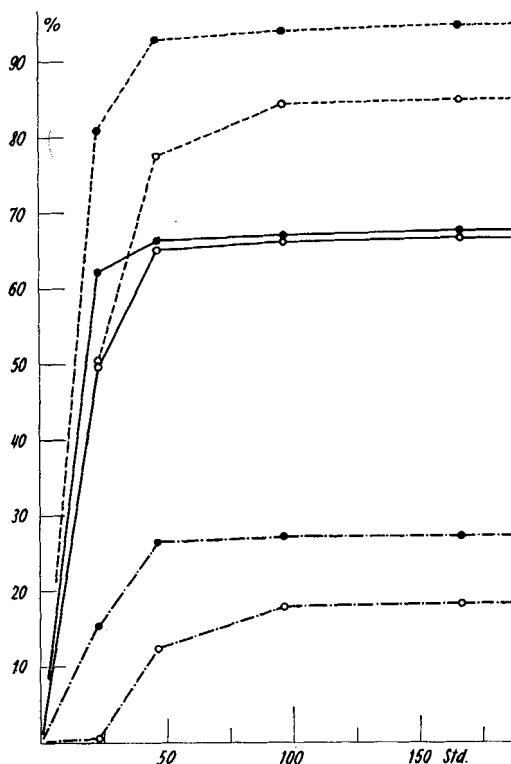
Tabelle 10.

Aktivitäten von Harn und Faeces nach peroraler Applikation von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin.

15,3 mg = $310 \cdot 10^5$ c/min.

	Zeit in Std.	Totale Aktivität c/min		Aktivität in % der appl. Menge	
		Tier 27	Tier 28	Tier 27	Tier 28
Harn	0 – 23	$172 \cdot 10^5$	$189 \cdot 10^5$	55,5	61,0
	23 – 47,5	$59,1 \cdot 10^5$	$70,9 \cdot 10^5$	19,1	22,9
	47,5– 95,5	$14,6 \cdot 10^5$	$4,06 \cdot 10^5$	4,71	1,31
	95,5–167,5	$0,24 \cdot 10^5$	$0,18 \cdot 10^5$	0,07	0,06
	167,5–191,5	$0,03 \cdot 10^5$	$0,12 \cdot 10^5$	0,01	0,04
total		$246 \cdot 10^5$	$264 \cdot 10^5$	79,3	85,3
Faeces	0 – 23	$3,45 \cdot 10^5$	$4,20 \cdot 10^5$	1,11	1,35
	23 – 47,5	$8,30 \cdot 10^5$	$2,06 \cdot 10^5$	2,68	0,66
	47,5– 95,5	$1,77 \cdot 10^5$	$0,48 \cdot 10^5$	0,57	0,15
	95,5–167,5	$0,56 \cdot 10^5$	$0,27 \cdot 10^5$	0,18	0,09
	167,5–191,5	—	—	—	—
total		$14,1 \cdot 10^5$	$7,01 \cdot 10^5$	4,54	2,25

Tier Nr. 27 ♂: Gew. 194–193 g. Tier Nr. 28 ♀: Gew. 178–172 g.



● Tier Nr. 29 Fig. 3. ○ Tier Nr. 30

Wiederaufgefundene Aktivität nach peroralen Gaben
von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin.

Tabelle 11.

Aktivitäten von Harn und Faeces nach peroraler Applikation
von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin.
6,64 mg = $98,9 \cdot 10^5$ c/min.

	Zeit in Std.	Totale Aktivität c/min		Aktivität in % der appl. Menge	
		Tier 29	Tier 30	Tier 29	Tier 30
Harn	0- 16	$61,4 \cdot 10^5$	$49,4 \cdot 10^5$	62,1	50,0
	16- 31	$4,19 \cdot 10^5$	$14,9 \cdot 10^5$	4,24	15,1
	31- 78	$0,50 \cdot 10^5$	$1,13 \cdot 10^5$	0,51	1,14
	78-126	$0,47 \cdot 10^5$	$0,13 \cdot 10^5$	0,47	0,13
	126-156	—	$0,15 \cdot 10^5$	—	0,15
total		$66,6 \cdot 10^5$	$65,7 \cdot 10^5$	67,3	66,4
Faeces	0- 16	$15,25 \cdot 10^5$	$0,35 \cdot 10^5$	15,4	0,35
	16- 31	$10,95 \cdot 10^5$	$11,9 \cdot 10^5$	11,05	12,0
	31- 78	$0,57 \cdot 10^5$	$5,46 \cdot 10^5$	0,58	5,52
	78-126	—	$0,26 \cdot 10^5$	—	0,26
	126-156	—	$0,05 \cdot 10^5$	—	0,05
total		$26,8 \cdot 10^5$	$18,0 \cdot 10^5$	27,0	18,2

Tier Nr. 29 ♂: Gew. 170-177 g. Tier Nr. 30 ♀: Gew. 170-173 g.

praktisch inaktiv. Um einen möglichen Einbau radioaktiven Kohlenstoffes in Körperbausteine zu überprüfen, haben wir die Versuchstiere schliesslich aufgearbeitet. Durch Aceton-Ätherextraktion wurden Lipide erhalten, durch Hydrolyse der verbleibenden Anteile mit Salzsäure salzsäurelösliche und nichtlösliche Fraktionen. Die spezifischen Aktivitäten dieser Proben erwiesen sich kleiner als 10 c/min·mg und waren also zu vernachlässigen.

Tabelle 12.

Aktivitäten von Harn und Faeces nach subcutaner Gabe
von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin.
17,9 mg = $564 \cdot 10^5$ c/min.

	Zeit in Std.	Totale Aktivität c/min		Aktivität in % der appl. Menge	
		Tier 31	Tier 32	Tier 31	Tier 32
Harn	0 – 24	$268 \cdot 10^5$	$261 \cdot 10^5$	47,5	46,3
	24 – 47,3	$120 \cdot 10^5$	$112 \cdot 10^5$	21,3	19,9
	47,3– 73	$12,9 \cdot 10^5$	$12,7 \cdot 10^5$	2,49	2,25
	73 –119	$2,29 \cdot 10^5$	$2,37 \cdot 10^5$	0,4	0,42
	119 –169	$0,78 \cdot 10^5$	$1,54 \cdot 10^5$	0,14	0,27
total		$404 \cdot 10^5$	$390 \cdot 10^5$	71,8	69,1
Faeces	0 – 49,5	$11,3 \cdot 10^5$	$1,97 \cdot 10^5$	2,01	0,35
	49,5– 72	$1,17 \cdot 10^5$	$3,23 \cdot 10^5$	0,21	0,57
	72 –121,5	$0,45 \cdot 10^5$	$12,0 \cdot 10^5$	0,08	2,13
	121,5–169	$0,53 \cdot 10^5$	$0,15 \cdot 10^5$	0,09	0,03
	total		$13,5 \cdot 10^5$	$17,4 \cdot 10^5$	2,39

Tier Nr. 31 ♂: Gew. 180–175 g. Tier Nr. 32 ♀: Gew. 155–160 g.

Tabelle 13.

Aktivitäten von Harn und Faeces nach subcutaner Gabe
von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin.
15,3 mg = $310 \cdot 10^5$ c/min.

	Zeit in Std.	Totale Aktivität c/min		Aktivität in % der appl. Menge	
		Tier 33	Tier 34	Tier 33	Tier 34
Harn	0 – 23	$160 \cdot 10^5$	$160 \cdot 10^5$	51,6	51,6
	23 – 47,5	$45,1 \cdot 10^5$	$55,1 \cdot 10^5$	14,6	17,7
	47,5– 95,5	$16,9 \cdot 10^5$	$10,2 \cdot 10^5$	5,45	3,29
	95,5–167,5	$1,18 \cdot 10^5$	$1,08 \cdot 10^5$	0,38	0,35
	167,5–191,5	$0,12 \cdot 10^5$	$0,08 \cdot 10^5$	0,04	0,03
total		$223 \cdot 10^5$	$226 \cdot 10^5$	72,1	73,0
Faeces	0 – 23	$2,93 \cdot 10^5$	—	0,95	—
	23 – 47,5	$3,44 \cdot 10^5$	$1,75 \cdot 10^5$	1,11	0,57
	47,5– 95,5	$1,37 \cdot 10^5$	$0,54 \cdot 10^5$	0,44	0,17
	95,5–167,5	—	$0,12 \cdot 10^5$	—	0,04
	167,5–191,5	—	—	—	—
total		$7,74 \cdot 10^5$	$2,41 \cdot 10^5$	2,50	0,78

Tier Nr. 33 ♂: Gew. 218–217 g. Tier Nr. 34 ♀: Gew. 178–180 g.

Es verblieb die Verweilzeit der drei Verbindungen nach subcutaner Injektion zu prüfen. In Ergänzung der mitgeteilten Befunde haben wir also analoge Versuche nach subcutaner Injektion durchgeführt.

Es gelangten wieder je 2 Tiere zur Verwendung. Die erhaltenen Resultate ergeben sich aus den Tab. 12—14. Darnach wurden von I 74,2 und 72,2, von II 74,6 und 73,8 und von III 79,3 und 73,8%, bezogen auf die applizierten Aktivitäten, ausgeschieden, bzw. Halbwertszeiten von 27 und 30, bzw. 21,5 und 22, bzw. 20 und 28 Std. festgestellt. Auch in diesen Fällen wurde die völlige Eliminierung radioaktiver Substanzen zu Ende des 8 Tage dauernden Versuches durch Injektion von inaktivem Material geprüft. Harn und Faeces einer anschliessenden 24stündigen Nachperiode erwiesen sich als inaktiv. Die Aufarbeitung der Tiere führte nicht zur Auffindung aktiver Lipide oder Eiweisshydrolysate.

Tabelle 14.

Aktivitäten von Harn und Faeces nach subcutaner Injektion
von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin.
20,8 mg = $310 \cdot 10^5$ c/min.

	Zeit in Std.	Totale Aktivität c/min		Aktivität in % der appl. Menge	
		Tier 35	Tier 36	Tier 35	Tier 36
Harn	0 - 6,5	$32,7 \cdot 10^5$	—	10,55	—
	6,5 - 22	$116,5 \cdot 10^5$	$133,5 \cdot 10^5$	37,6	43,1
	22 - 45	$11,5 \cdot 10^5$	$68,5 \cdot 10^5$	3,71	22,1
	45 - 70	$2,88 \cdot 10^5$	$6,97 \cdot 10^5$	0,93	2,25
	70 -118	$1,22 \cdot 10^5$	$1,55 \cdot 10^5$	0,39	0,50
	118 -192	$0,19 \cdot 10^5$	$0,26 \cdot 10^5$	0,06	0,08
total		$155 \cdot 10^5$	$211 \cdot 10^5$	53,2	68,0
Faeces	0 - 22	$19 \cdot 10^5$	—	6,13	—
	22 - 45	$55,4 \cdot 10^5$	$2,72 \cdot 10^5$	17,9	0,88
	45 - 70	$1,97 \cdot 10^5$	$11,2 \cdot 10^5$	0,64	3,61
	70 -118	$0,93 \cdot 10^5$	$3,36 \cdot 10^5$	0,30	1,08
	118 -192	$3,47 \cdot 10^5$	$0,53 \cdot 10^5$	1,12	0,17
total		$80,71 \cdot 10^5$	$17,81 \cdot 10^5$	26,1	5,74

Tier Nr. 35 ♂: Gew. 245-235 g. Tier Nr. 36 ♀: Gew. 175-170 g.

Diskussion der Ergebnisse.

Die ausgehend vom radioaktiven Formiat ausgeführten Synthesen des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridins gelangen mit einer Aktivitätsausbeute von etwa 60%. Alle drei am Ring-C-Atom 6 signierten Verbindungen konnten bei hinreichender Aktivität in kleinen Dosen von 40—50 mg pro kg Körpergewicht appliziert werden.

Ein eingreifender Abbau fand nicht statt. Die Ausatmungskohlensäure war nur geringfügig aktiv. Nach 15 Std. waren von den applizierten Aktivitäten im Falle von I im Mittel 47,4, von II 59,3 und von III 61,2% vornehmlich mit dem Harn zur Ausscheidung gelangt. Die im Organismus noch verbliebenen Aktivitäten entfielen

bei I zu einem merklichen Ausmasse auf ein mit der Galle in den Intestinaltraktus ausgeschiedenes Abbauprodukt, welches später wieder rückresorbiert wurde, indem bei langfristigen Versuchen der Darm nicht wesentlich an der Ausscheidung beteiligt war. Hingegen stellten wir nach oralen Gaben der Verbindung III in den Faeces 27,0 und 18,2% der verabreichten Aktivität fest. Bei den 15 Std. dauernden Versuchen konnten im Mittel 81,7, 79,3 und 90,3% der mit den drei Verbindungen applizierten Aktivitäten wieder aufgefunden werden, Werte, die auch bei den 8 Tage dauernden Versuchen erreicht wurden. Über das Verbleiben der restlichen 10–20% besteht vorerst keine Klarheit. Im Organismus waren sie wohl nicht mehr vorhanden. Das Auftreten eines aktiven, leicht flüchtigen Abbauproduktes, das beim Trocknen der Organproben verlorengehen könnte, ist wenig wahrscheinlich. Wurde nach peroraler Gabe von I einer Ratte Blut entnommen und einerseits mit Natronlauge versetzt, andererseits direkt über Phosphorpentoxyd getrocknet, so ergaben sich gleiche Aktivitäten (alkalisch 7,9 c/min. mg, ohne Zusatz 8,1 c/min. mg). Ein Verlust ist bei der Applikation der hochaktiven Lösungen (0,5–1 ml) denkbar und würde sich sehr stark bemerkbar machen. Wir haben indessen die Spritzen jeweilen peinlich nachgespült und in ihnen verbleibende Reste durch Aktivitätsbestimmungen ermittelt und entsprechend berücksichtigt.

Die relativen spezifischen Aktivitäten der Organe betragen nach 15 Std. im Mittel:

Verbindung	I	II	III
Leber	33	35	58
Niere	29	39	34
Gehirn und Rückenmark . . .	5	24	9
Blut	9	26	18

Verbindung II wird, wie bereits erwähnt, offenbar nicht wesentlich verändert und war auch nach 15 Std. in Blut, Gehirn und Rückenmark gegenüber Verbindung I und III noch vermehrt vorhanden.

Schon 5 Min. nach intravenöser Injektion von I wiesen Gehirn, Rückenmark, Leber und Blut relative spezifische Aktivitäten von 5–19 auf, nach 10 Min. wurden bereits Höchstwerte beobachtet. Für Gehirn und Rückenmark blieben die Aktivitäten während 4 Std. ziemlich konstant, auch für die Leber ergaben sich in diesem zeitlichen Verlaufe keine wesentlichen Verschiebungen, während der Intestinaltraktus bzw. dessen Inhalt zufolge der erwähnten Sezernierung eines Abbauproduktes durch die Galle an Aktivität zunahm. Die Blut-Aktivitäten näherten sich schon nach 30 Min. den für das Gehirn und Rückenmark festgestellten Werten.

Die leicht wasserlöslichen Verbindungen verteilen sich also sehr gleichmässig, eine merkliche und wesentliche Anreicherung in irgendeinem Organ fand nicht statt. Die Aktivitäten des Knochenmarkes gleichen denjenigen des Blutes, und auch Gehirn und Rückenmark verhielten sich, wie bereits erwähnt, diesbezüglich vom Blute nicht verschieden. Der prozentuale Anteil an applizierter Aktivität betrug für das Gehirn weniger als 1%, für das Rückenmark etwa 0,2%, für die Leber ca. 5%, desgleichen auch für das Blut.

Wir haben zu Vergleichszwecken die Verteilung von Benzoesäure und Oxalsäure in einigen Versuchen geprüft, die Natriumsalze der beiden Verbindungen also gleichfalls intravenös an Ratten injiziert und letztere nach 20 Min. getötet. Die relativen spezifischen Aktivitäten der einzelnen Organe sind aus der Tab. 15 ersichtlich.

Tabelle 15.

Intravenöse Injektion von signierter Benzoe- und Oxalsäure (als Na-Salze) an Ratten.

Substanz	Tier Nr.	Dauer Min.	Relative spezifische Aktivität							
			Gehirn	Rückenmark	Leber	Intest.-Traktus	Blut	Depotfett	Nieren	Knochen
Benzoesäure .	37	20	44	45	147	53	155	26	—*)	—*)
Benzoesäure .	38	21	16	38	48	256	108	—	—*)	—*)
Oxalsäure . .	39	20	4,5	7,3	130	207	157	16,5	2010	155
Oxalsäure . .	40	25	1,0	3,7	16,5	130	41,5	5,6	72	41

*) Nicht bestimmt.

Werden sie den diesbezüglichen Werten, die wir 20 Min. nach Injektion von I oder II beobachteten, gegenübergestellt, so zeigt sich deutlich, dass eine gleichmässige Verteilung im ganzen Organismus, wie wir sie bei den Piperidin-Derivaten antrafen, für Benzoesäure und Oxalsäure nicht eintrat. Versuche zur Bestimmung der Verteilungskoeffizienten dieser und ähnlicher Verbindungen (wässrige Phase und Lipidphase) sind bereits begonnen.

Die Halbwertszeiten berechnen sich auf Grund der oralen Versuche (Tiere 25–30) im Mittel bei Verbindung I zu 18,8, bei II zu 19,3 und bei III zu 13,3 Std. Unter der Annahme, dass die totale Ausscheidung 100% und nicht nur 80–90% betrüge, reduzieren sie sich auf 15,5, 16,8 und 11,5 Std. Ob man in diesen Unterschieden ein verschiedenes Verhalten der drei Verbindungen in bezug auf Ausscheidungsgeschwindigkeit erblicken soll, in dem Sinne, dass III rascher eliminiert würde als I und II, bleibe dahingestellt. Wir glauben vielmehr, dass sich diese Differenzen aus den verabreichten verschiedenen hohen Dosen ergeben. Jedenfalls lassen sich Zusammenhänge zwischen Ausscheidungsgeschwindigkeit und applizierter Menge, die aus der graphischen Darstellung (Fig. 4) hervorgehen, nicht ver-

neinen. Geht man von den subcutanen Injektions-Versuchen aus, so betragen die Halbwertszeiten unter Annahme einer vollständigen Ausscheidung 19,5, 16,5 und 17 Std. Aus den Versuchen von 15 stündiger Dauer lassen sich ähnliche Werte ableiten.

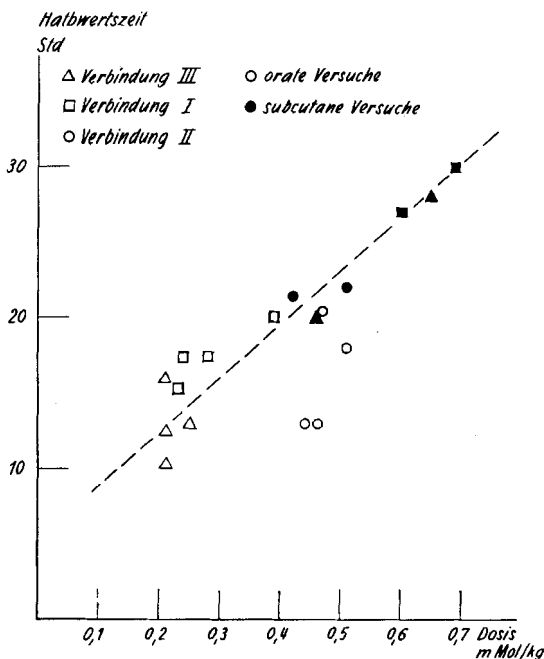


Fig. 4.

Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Applikationsdosis.

Die mitgeteilten Versuche unter Heranziehung der Isotopentechnik geben somit weitgehende und gesicherte Auskunft über das Verhalten von drei Derivaten des Piperidins im tierischen Organismus. Nach peroraler, subcutaner und intravenöser Verabreichung kleiner, für eine anhaltende Schlafwirkung ausreichender Dosen wurden Retention, Ausscheidung, Halbwertszeit und Verteilung untersucht. Vergleiche mit dem diesbezüglichen Verhalten anderer Verbindungen mit ähnlicher pharmakologischer Wirkung sind vorerst kaum möglich, da entsprechende mit analogen Methoden durchgeführte Untersuchungen uns nicht bekannt sind.

Experimentelles.

A) Synthesen.

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin. Wir gingen vom Natriumformiat aus, von dem 60 mg eine Aktivität von ca. 2 mC aufwiesen und mit 540 mg inaktiven Materials verdünnt werden konnten. Durch Erhitzen mit 1500 mg Dimethylsulfat 2 Std. auf 140–190° und 2 Std. auf 190° unter gleichzeitigem Einleiten von sauerstoff-

freiem Stickstoff gewannen wir Ameisensäure-methylester, den wir aber nicht isolierten, sondern in eine auf -5° abgekühlte Suspension von 352 mg Natriummethylat und 3600 mg Diäthylacetessigester in 22,5 ml trockenem Äther destillierten. Die Apparatur spülten wir sodann mit 8 ml Äther aus, brachten die Äthersuspension langsam auf Zimmertemperatur und rührten sie 16 Std. intensiv durch. Die entstandene Oxymethylenverbindung wurde anschliessend durch Zugabe einer Lösung von 1500 mg Ammonchlorid und 0,75 ml konz. Ammoniak in 20 ml Wasser und durch $1\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen auf 75° unter Rühren in die Aminomethylenverbindung übergeführt. Nach Verdampfen des Äthers fügten wir Benzol zu und erhielten die in ammoniakalisch-wässriger Lösung schwer lösliche Aminomethylenverbindung durch dreimalige Extraktion mit je 15 ml Benzol. Den Benzolrückstand übergossen wir mit einer Lösung von 352 mg Natriummethylat in 15 ml Methanol und engten nach Aufkochen im Vakuum ein. Nicht umgesetzter Diäthylacetessigester liess sich durch Behandlung mit 30 ml Wasser und 60 ml Äther von der Natriumsalzlösung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridins abtrennen. Die ätherische Lösung behandelten wir dreimal mit 7,5 ml 0,01-n. NaOH, versetzten die vereinigten wässrigen Auszüge zur Ausfällung des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridins mit konz. Salzsäure. Wir haben sodann siebenmal mit je 25 ml Äther-Benzol (1:1) ausgeschüttelt, diese Extrakte getrocknet und bei 50° im Vakuum eingengt. Es verblieb ein von Kristallen durchsetztes Öl, das wir in 3 ml heissem Benzol lösten und tropfenweise mit 5 ml Petroläther bis zu beginnender Trübung versetzten. Es bildeten sich farblose Kristalle, die wiederholt aus Benzol umkristallisiert wurden. Die Ausbeute an 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin betrug 795 mg oder, bezogen auf das Ausgangsmaterial, 54% d. Th.; Smp. $90-91^{\circ}$; Aktivität: $3,15 \cdot 10^6$ c/min \cdot mg = $1,42 \mu\text{C}/\text{mg}$. In analoger Weise haben wir mit ähnlichen Ausbeuten dieses Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Verbindungen II und III hergestellt.

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin. 130 mg I in 10 ml Methanol gelöst wurden in Gegenwart von 100 mg Palladiumkohle 20 Std. mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Abtrennung und Auswaschung des Katalysators mit Benzol verblieb nach dem Eindampfen im Vakuum ein kristalliner Rückstand, der in 3 ml siedendem Benzol aufgenommen wurde, worauf wir tropfenweise 5 ml Petroläther zufügten. Es schieden sich farblose, bei $101-102^{\circ}$ schmelzende Kristalle aus. Ausbeute an 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin 95 mg. Aktivität: $2,03 \cdot 10^6$ c/min \cdot mg = $0,915 \mu\text{C}/\text{mg}$.

2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin. 200 mg I suspendierten wir mit Hilfe eines magnetischen Rührers in 0,6 ml Wasser, fügten 36 mg Paraformaldehyd hinzu und bei 20° 100 mg Natriumsulfit. Nach Verdrängen der Luft durch Stickstoff rührten wir über Nacht bei 20° und trennten dann die ausgeschiedenen Kristalle durch fünffache Behandlung mit je 5 ml Essigester ab. Nach Abdampfen desselben bei 50° im Vakuum verblieben farblose Kristalle, die aus Essigester-Petroläther umkristallisiert bei $136-137^{\circ}$ schmolzen. Ausbeute 80%. 170 mg davon lösten wir in 10 ml Methanol, versetzten mit 200 mg Palladiumkohle (5% Pd) und schüttelten 20 Std. bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff. Nach Abtrennung des Katalysators, der zweimal mit 10 ml Benzol ausgekocht wurde, hinterliessen die vereinigten farblosen Filtrate nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ein Öl, das in 5 ml Petroläther aufgenommen zu kristallisieren begann. Die farblosen Kristalle des 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidins, 103 mg oder 65% d. Th., schmolzen bei $72-73^{\circ}$. Aktivität: $1,49 \cdot 10^6$ c/min \cdot mg = $0,67 \mu\text{C}/\text{mg}$.

B) Tierversuche.

Die untersuchten Organe und Anteile haben wir im Vakuum bei 30° getrocknet und darauf sorgfältig homogenisiert. Den quantitativ gesammelten Harn verdünnten wir auf ein bestimmtes Volumen, von dem aliquote Teile zur Untersuchung gelangten, desgleichen auch von den gesammelten und getrockneten Faeces. Proben dieses Materials haben wir der feuchten Veraschung unterzogen, die Kohlensäure in Bariumcarbonat übergeführt und dessen Aktivität gemessen.

Verteilung und Ausscheidung: Die radioaktiven Verbindungen wurden in wässriger Lösung mit der Schlundsonde in folgenden Dosen verabreicht:

Verbindung	I		II		III	
	1	2	3	4	5	6
Tier Nr.	1	2	3	4	5	6
Gewicht, g	250	260	240	230	250	250
Appl. Menge in mg	10,2	10,0	18	18	11,6	9,5
Appl. Menge in c/min	$320 \cdot 10^5$	$313 \cdot 10^5$	$366 \cdot 10^5$	$366 \cdot 10^5$	$173 \cdot 10^5$	$142 \cdot 10^5$
Versuchsdauer, Std.	15,3	15,3	15,2	15,0	15,1	15,9

Zur Bestimmung des im Harn unverändert ausgeschiedenen Materials wurde je ein aliquoter Teil desselben mit 200 mg inaktivem Material versetzt, dieses durch Zugabe von etwas Äthanol in Lösung gehalten und wieder isoliert. Reinigung durch Chromatographie und Umkristallisation bei wiederholter Kontrolle der Aktivität:

Wiedergefundenes I aus 1/5 des Harnes von Tier Nr. 1: $25,3 \cdot 10^2$ c/min · mg
 Wiedergefundenes I aus 1/5 des Harnes von Tier Nr. 2: $25,2 \cdot 10^2$
 Wiedergefundenes II aus 1/5 des Harnes von Tier Nr. 3: $211 \cdot 10^2$ $206 \cdot 10^2$
 Wiedergefundenes II aus 1/5 des Harnes von Tier Nr. 4: $186 \cdot 10^2$ $200 \cdot 10^2$
 Wiedergefundenes III aus 1/5 des Harnes von Tier Nr. 5: $29,7 \cdot 10^2$ $34,2 \cdot 10^2$
 Wiedergefundenes III aus 1/5 des Harnes von Tier Nr. 6: $37,9 \cdot 10^2$ $36,8 \cdot 10^2$
 In Prozent der applizierten Mengen: I 7,9, 8,1; II 57, 53; III 18,5, 26,3%.

Nachweis von I in der Galle: Zugabe von 200 mg inaktivem I zu einem aliquoten Teil aktiver Galle. Isolierung von 174 mg reinstem I mit einer Gesamtaktivität von $2,36 \cdot 10^5$ c/min. (berechnet auf 200 mg) = 0,87% der applizierten Aktivität.

Die intravenösen Injektionen erfolgten in die Schwanzvenen in folgenden Dosen:

Tier		total mg	mg/kg	Aktivität c/min
Nr.	Gew. g			
Verbindung I				
10	240	12,75	53	$309 \cdot 10^5$
11	220	12,75	58	$309 \cdot 10^5$
12	260	12,75	49	$309 \cdot 10^5$
13	210	10,8	51,5	$340 \cdot 10^5$
14	210	10,2	48,5	$322 \cdot 10^5$
15	220	9,75	44	$307 \cdot 10^5$
16	213	10,3	48,5	$325 \cdot 10^5$
17	205	5,46	26,6	$172 \cdot 10^5$
18	250	12,75	51	$309 \cdot 10^5$
Verbindung II				
19	185	5,56	30	$113 \cdot 10^5$
20	200	5,56	28	$113 \cdot 10^5$

Subcutan wurde in die hintere Extremität injiziert. Die diesbezüglichen Dosen sind auf den Tab. vermerkt.

Benzoessäure und Oxalsäure wurden als Natriumsalze in folgenden Dosen intravenös injiziert:

	Tier Nr.	Injizierte Mengen		Aktivität c/min
		mg	mg/kg	
Benzoessäure . . . }	37	16,5	68,5	249·10 ⁵
	38	5,4	20	82·10 ⁵
Oxalsäure . . . }	39	4,35	17	148·10 ⁵
	40	3,87	14,9	132·10 ⁵

SUMMARY.

By means of partially-known methods a number of alkyl-substituted 2,4-diketo-tetrahydro-pyridine and 2,4-diketo-piperidine derivatives with ¹⁴C in the ring carbon atom 6 were synthesized and administered to rats in small doses orally, intravenously and subcutaneously.

By measurement of the activity of the radiocarbon as Ba¹⁴CO₃ in the various organs and secretions, it was possible to determine absorption, distribution and elimination of these hypnotic or sedative compounds. Their distribution, even in a short time, is very regular, and about 50% of the substances applied were eliminated after approximately 15 hours through the kidneys mainly.

Marked elimination in the bile of 2,4-diketo-3,3-diethyl-tetrahydro-pyridine and 2,4-diketo-3,3-diethyl-5-methyl-piperidine was established. The existence of possible degradation products of these compounds will be reported upon later.

Physiologisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

215. Odeur et constitution X¹⁾.

Sur la constitution des hydrocarbures C₁₈H₂₈ obtenus par traitement de l'«oxyde de sclaréol» à l'acide sulfurique²⁾

par M. Stoll et M. Hinder.

(27 VIII 54)

Dans notre dernier travail¹⁾, nous avons montré que le traitement de l'«oxyde de sclaréol» (I) à l'acide sulfurique produisait des hydrocarbures tricycliques C₁₈H₂₈ auxquels nous avons attribué les formules II, III et IV²⁾.

¹⁾ Communication IX, Helv. **36**, 1995 (1953).

²⁾ Helv. **36**, 1998, 2007 (1953).