

80 mg/kg i.v., prolonged adenosine-induced A-V heart block in only 1 out of 6 animals and had no significant effect in 5 others. Diazoxide, 33 and 66 mg/kg i.v. had no significant effect on adenosine-induced heart block in 2 out of 2 experiments. 3',5' cyclic AMP, 8–20 mg/kg i.v., did not reduce adenosine-induced A-V heart block in 2 out of 2 guinea-pigs. These findings do not support the hypothesis that the protective effect of caffeine against adenosine induced A-V heart block is the result of inhibition of phosphodiesterase.

An alternative hypothesis involves the effect of caffeine on the intracellular  $\text{Ca}^{++}$ . Caffeine was demonstrated to inhibit the reaccumulation and to stimulate the release of  $\text{Ca}^{++}$  in mitochondria of the cardiac muscle of the toad<sup>17</sup>. Elevation of  $\text{Ca}^{++}$  concentration in isolated Purkinje fibers was recently demonstrated to hasten depolarization<sup>18</sup>. This effect can be associated with a shortening of the functional refractory period and can conceivably antagonize A-V heart block. Adenosine was shown to reduce the exchange of  $\text{Ca}^{++}$  associated with contractions of isolated guinea-pig atria<sup>19</sup>. It was also suggested that caffeine and adenosine have opposite effects on the binding of  $\text{Ca}^{++}$  at the critical site from which  $\text{Ca}^{++}$  is mobilized during contractions<sup>20</sup>. The an-

tagonism of adenosine-induced heart block by caffeine may, therefore, involve an increase in the local concentration of the free  $\text{Ca}^{++}$ <sup>21</sup>.

**Zusammenfassung.** Adenosin (0,25 mg/kg i.v. und mehr) ruft beim Meerschweinchen einen vorübergehenden atrio-ventrikulären Herzblock hervor. Coffein hat in Dosen von 1,25 mg/kg i.v. und mehr eine antagonistische Wirkung. Es wird angenommen, dass die Coffein-Wirkung auf der Beeinflussung des intrazellulären  $\text{Ca}^{++}$  Haushalts beruht.

A. SRIABINE and S. BELLET

Division of Cardiology, Philadelphia General Hospital, Philadelphia (Pa. 19104, USA), 13th March 1967.

<sup>17</sup> W. NAYLER and J. R. HASKER, Am. J. Physiol. 211, 950 (1966).

<sup>18</sup> J. V. TEMTE and L. D. DAVIS, Circulation Res. 20, 32 (1967).

<sup>19</sup> A. GROSSMAN and R. F. FURCHGOTT, J. Pharmac. exp. Ther. 145, 162 (1964).

<sup>20</sup> T. DE GUBAREFF and W. SLEATOR, J. Pharmac. exp. Ther. 148, 202 (1965).

<sup>21</sup> Supported by institutional grants, Philadelphia General Hospital.

### Geschwindigkeit der selektiven Akkumulation von Mercurascan-203 im geschädigten Muskel und im ischämischen Myokard

In den Quecksilber-II-Derivaten von Fluorescein<sup>1,2</sup> wurde eine neue Reihe von Stoffen gefunden, die die Fähigkeit besitzen, sich selektiv im ischämisch veränderten oder anders geschädigten Myokard und quergestreiften Muskel zu akkumulieren. Diese Eigenschaft kann zur Diagnostik ischämischer Veränderungen des Myokards mit Hilfe der Szintigraphie unter Verwendung von mit Quecksilberisotopen markierten Stoffen ausgenutzt werden ( $\text{Hg}^{203}$  oder  $\text{Hg}^{197}$ )<sup>3-5</sup>. In unseren früheren Arbeiten prüften wir die Akkumulation dieser Stoffe 24 h post injectionem. Nach diesem Intervall entsteht im ischämisch veränderten Muskel des Versuchstieres eine leicht darstellbare heisse Stelle. Das positive Szintigramm ist bedingt durch die gesteigerte Akkumulationsintensität im geschädigten Muskel und durch niedrige Hintergrundwerte ausserhalb der Ischämiezone. Die niedrigen Radioaktivitätswerte im gesunden Muskel und im Blut ergeben einen günstigen Index RI (Verhältnis der Radioaktivität von 1 g des geschädigten Muskels – gesunder Muskel) und RII (Verhältnis der Radioaktivität von 1 g des geschädigten Muskels – 1 ml Blut).

Tabelle

1. Hydroxymercurifluorescein- $^{197}\text{Hg}$  bzw.  $^{203}\text{Hg}$  (I)
2. Hydroxymercuri-2,7-dibromfluorescein- $^{197}\text{Hg}$  bzw.  $^{203}\text{Hg}$  (II)
3. Hydroxymercuri-2,7-dijodfluorescein- $^{197}\text{Hg}$  bzw.  $^{203}\text{Hg}$  (III)
4. Hydroxymercuri-4,5-dibromfluorescein- $^{197}\text{Hg}$  bzw.  $^{203}\text{Hg}$  (IV)
5. Bis-(hydroxymercuri)-fluorescein- $^{197}\text{Hg}$  bzw.  $^{203}\text{Hg}$  (V)

Die Bedeutung dieser Radioisotopendiagnostik wäre um so grösser je eher eine positive Szintigraphie nach dem Auftreten des Myokardinfarktes und nach der Applikation des Präparates entstehen würde. Wir untersuchten daher, wie schnell sich der verwendete Stoff im geschädigten Muskel akkumuliert, wie schnell die Ausscheidung aus dem Blut erfolgt und wie schnell ein positives Szintigramm am Ischämieherd des Myokards entsteht.

Als Detektor verwendeten wir radioaktives Hydroxymercurifluorescein ( $\text{Hg}^{203}$ ), welches in der Gruppe der geprüften Quecksilber-II-Derivate des Fluorescein (Ta-

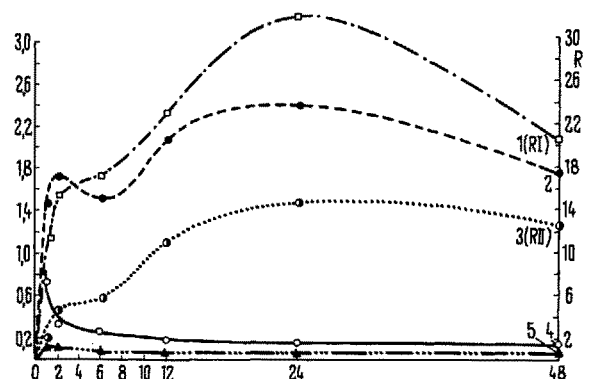


Fig. 1. Radioaktivitätswerte im geschädigten Muskel (Kurve 2), im Blut (Kurve 4) und gesunden Muskel (Kurve 5), ausgedrückt in % der gesamten verabreichten Aktivität per 1 g Gewebe und 1 ml Blut. Verschiedene Intervalle nach Mercurascan-203-Verabreichung (1047,800 imp/Ratte). Kurve 1: Index RI (Verhältnis geschädigter Muskel-gesunder Muskel). Kurve 3: Index RII (Verhältnis geschädigter Muskel-Blut). Auf der Senkrechten links Prozentsatz der gesamten verabreichten Aktivität, auf der Senkrechten rechts Werte für Index RI und RII. Auf der Waagrechten die Zeitspanne nach Mercurascan-203-Verabreichung in h.

belle) die besten RI und RII Indexe aufwies und wir nannten es Mercurascan-203.

Die Geschwindigkeit der Mercurascan-203-Akkumulation im geschädigten Muskel und seine Ausscheidungsgeschwindigkeit im gesunden Muskel und im Blut:

Diese Fragen prüften wir am Modell des geschädigten Muskels an der hinteren Extremität von Ratten. Eine Stunde später verabreichten wir i.v. Mercurascan-203 (1  $\mu$ Ci/Ratte), und in Zeitabständen von 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 und 48 h nach der Injektion prüften wir die Aktivität der Präparate im gesunden und geschädigten Muskel sowie im Blut. Aus den gemessenen Werten berechneten wir (in einer Gruppe von 5 Tieren) in den angegebenen Zeitintervallen Index RI und RII (Figur 1). Wir sehen, dass es schon nach 1 h zu einer intensiven Akkumulation von Mercurascan-203 im geschädigten Muskel kommt. Nach einem mässigen Absinken nach 6 h wird nach 24 h ein Gipfel erreicht. Eine hohe Aktivität bleibt bis zu 48 h bestehen. Im gesunden Muskel wird ein Aktivitätsgipfel 1 h nach der Gabe erreicht, er liegt jedoch bedeutend niedriger als im geschädigten Muskel. Übereinstimmend mit unseren früheren Ergebnissen wird die Akkumulation vor allem durch die Mercurascan-203-Fixierung im geschädigten Muskel ermöglicht, die, wie unsere jetzigen Versuche zeigen, sehr schnell vor sich geht. Eine hohe Aktivität im geschädigten Muskel schon

1 h post injectionem gibt Gewähr für ein rasches positives Szintigramm.

Im Blut kommt es bis zur zweiten Stunde zu einem sehr raschen Absinken von Mercurascan-203, dann beginnt eine allmähliche Abnahme, und eine gewisse Aktivität bleibt bis zu 48 h bestehen. Der Index RI weist bereits nach 1 h (11) und nach 2 h (15) hohe Werte auf, die günstigsten nach 24 h (32), und nach 48 h sinkt er auf 20 ab. Index RII verhält sich ähnlich, d.h. er hat ebenfalls hohe Werte nach 2 h (5) und ist nach 24 h am höchsten (14).

Um nachzuweisen, dass auch bei Hunden die Blutausscheidung schnell vor sich geht, verabreichten wir 3 Hunden Mercurascan-203 i.v. und beobachteten in den

<sup>1</sup> J. RATUSKÝ, L. KRONRÁD, P. MÁLEK, B. VAVREJN und J. KOLC, Tschechoslowakisches Patent PV 2291-66.

<sup>2</sup> J. RATUSKÝ, L. KRONRÁD, P. MÁLEK, B. VAVREJN und J. KOLC, Chemy Ind., im Druck.

<sup>3</sup> P. MÁLEK, J. RATUSKÝ, B. VAVREJN, L. KRONRÁD und J. KOLC, Nature, im Druck.

<sup>4</sup> P. MÁLEK, J. RATUSKÝ, B. VAVREJN, L. KRONRÁD und J. KOLC, Čas. Lék. česk. 105, 273 (1966).

<sup>5</sup> P. MÁLEK, J. RATUSKÝ, B. VAVREJN, L. KRONRÁD und J. KOLC, Čas. Lék. česk. 105, 1273 (1966).

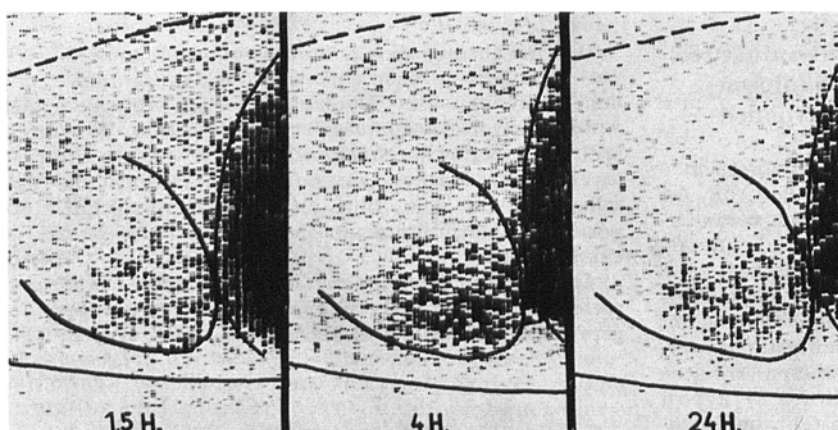


Fig. 2. Szintigramm in vivo eines Hundes mit Myokardischämie 1,5, 4 und 24 h nach Verabreichung von Mercurascan-203 i.v., d.h. 2,5, 5 und 25 h nach Hervorrufung der Ischämie. Positives Szintigramm des Infarkttherdes an der Herzspitze. Die Leber und Gallenblase sind ebenfalls dargestellt.

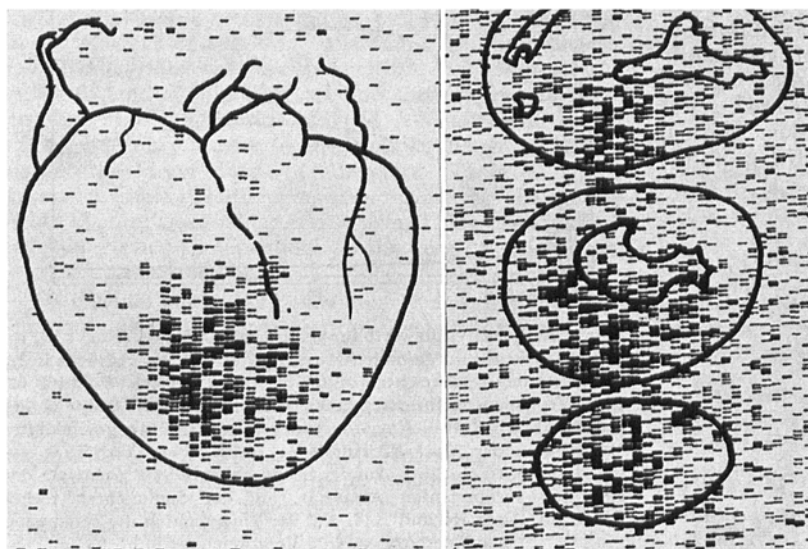


Fig. 3. Szintigramm in vitro des exstirpierten Herzens des gleichen Hundes wie auf Figur 2. Das ganze Herz (links) und Herzschnitte (rechts). Links Szintigramm mit Hintergrundunterdrückung, rechts ohne Hintergrundunterdrückung.

angeführten Zeitabständen das Verschwinden der Aktivität aus dem Blut. Wir konnten feststellen, dass die Geschwindigkeit des Verschwindens von Radioaktivität aus dem Blut ähnlich wie bei Ratten ist.

Die Geschwindigkeit des Entstehens eines positiven Szintigramms überprüften wir bei 4 Hunden, bei denen wir experimentell einen Ischämieherd durch 2stündige Ligatur des absteigenden Astes der linken Kranzarterie hervorgerufen hatten. 60 min nach der Entfernung der Ligatur verabreichten wir 7  $\mu\text{Ci/kg}$  Gewicht Mercurascan-203. Sofort nach der Mercurascangabe wurde die Szintigraphie vorgenommen und 4–5mal bis zu 24 h wiederholt. Nach 24 h wurde das Tier getötet, sezirt und die Szintigraphie am extirpierten Herzen und seinen Schnitten wiederholt, um die Lokalisation der angesammelten Aktivität in bezug auf den Ischämieherd im Myokard zu bestätigen. Aus der Aktivität in den Proben des gesunden Muskels, des geschädigten Muskels und des Bluts berechneten wir Index RI und RII.

Am Szintigramm in vivo (Figur 2) sehen wir die Aktivitätsspeicherung über der Leber und der Gallenblase und ein positives Szintigramm über der Herzspitze schon nach  $1\frac{1}{2}$  h. Nach 4 h ist die Darstellung des Szintigramms optimal.

Figur 3 veranschaulicht, dass die durch Mercurascan-203 Akkumulation entstandene heiße Stelle genau mit

den Ischämieherden übereinstimmt. Hier waren Indexe RI und RII 101,5 bzw. 39,6. Da es in allen Fällen schon 2 h nach Infarktbeginn möglich war, Ischämieherde szintigraphisch nachzuweisen, hat diese Methode, neben anderen diagnostischen Vorteilen (Lokalisation und Grösse des Herdes), noch den Vorteil der frühzeitigen Erfassung.

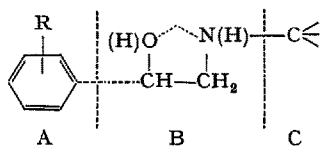
**Summary.** The authors demonstrate that a hydroxy derivative of fluorescein – Mercurascan 203 – very rapidly and selectively accumulates in the injured muscle and in the ischaemic myocardium and is cleared rapidly from the blood and other tissues. In vivo, scanning is positive soon after Mercurascan-203 administration.

P. MÁLEK, B. VAVREJN, J. RATUSKÝ,  
L. KRONRÁD und J. KOLC

*Institut für klinische und experimentelle Chirurgie, Forschungsinstitut für die medizinische Anwendung der Isotopen und Institut für organische Chemie und Biochemie der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag, Institut für Kernforschung, Rez u Prahy (CSSR), 20. Februar 1967.*

### **$\alpha$ -Allyloxy-phenoxy-propanolamine, eine neue Gruppe adrenergischer $\beta$ -Rezeptoren-Blocker**

Agentien mit spezifischem Antagonismus gegenüber der Funktion adrenergischer  $\beta$ -Rezeptoren<sup>1</sup> begegnen seit einigen Jahren zunehmendem pharmakologischem und klinischem Interesse<sup>2</sup>. Als chemisch strukturelles Merkmal scheint der neuen Wirkstoffklasse die Kombination von drei pharmakophoren Gruppen eigen zu sein (Figur): Ein substituiertes aromatisches Ringsystem A, das direkt oder über eine Oxymethylen-Brücke verbunden ist mit einem zweiten Strukturelement, einer  $\alpha$ -Hydroxy-äthylamino-Gruppe B. Als dritte pharmakophore Gruppe C erscheint ein verzweigter Alkylrest als Substituent der Aminogruppe für eine adrenergische  $\beta$ -Blockade notwendig.



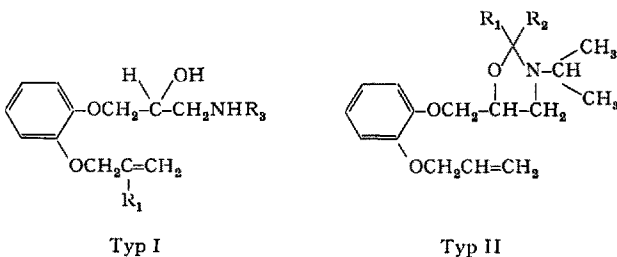
Strukturelemente adrenergischer  $\beta$ -Blocker

Wir haben eine Reihe neuer Phenoxy-propanolamine, nämlich ( $\alpha$ -Allyloxy-phenoxy)-propanolamine der Struktur-Typen I und II hergestellt und geprüft, wie weit dieser Verbindungstyp mit der obigen Hypothese in Einklang steht.

Die Phenoxy-propanolamine vom Typ I liessen sich synthetisieren ausgehend von Brenzkatechin-monoallyl-äther, der mit einem Halogenhydrin kondensiert wurde zu 1-( $\alpha$ -Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxy-propan. Durch Umsetzung mit primären Aminen erfolgte anschliessend Öffnung des Epoxyd-Ringes zu 1-( $\alpha$ -Allyloxy-phenoxy)-2-

hydroxy-3-alkylamino-propan. Die bei dieser Reaktion mögliche Entstehung der isomeren 1-( $\alpha$ -Allyloxy-phenoxy)-2-amino-3-hydroxy-propane<sup>3</sup> wurde mit chromatographischen und spektroskopischen Methoden geprüft, konnte jedoch ausgeschlossen werden.

Die cyclischen Phenoxy-alkyl-oxazol-Derivate vom Typus II liessen sich herstellen ausgehend von den Aminoalkoholen des Typus I. Durch Kondensation mit Aldehyden wurden die Phenoxy-methyl-oxazolidine 2a–2c erhalten. Mit Phosgen erfolgte Cyclisierung von 1a zu dem Oxazolidinon 3.



1a $R_1 = \text{H}$	$R_3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$	2a $R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{H}$
1b $R_1 = \text{H}$	$R_3 = t\text{-C}_4\text{H}_9$	2b $R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
1c $R_1 = \text{CH}_3$	$R_3 = i\text{-C}_3\text{H}_7$	2c $R_1 = \text{H}$	$R_2 = \gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$
		3 $R_1 + R_2 = \text{O}$	

<sup>1</sup> R. P. AHLQUIST, Am. J. Physiol. 153, 586 (1948).

<sup>2</sup> J. H. BIEL und B. K. B. LUM, in Fortschritte der Arzneimittelforschung (Ed. E. JUCKER; Birkhäuser, Basel, Stuttgart 1966), vol. 10, p. 46.

<sup>3</sup> C. L. BROWNE und R. E. LUG, J. org. Chem. 17, 1187 (1952).