

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 $7 \mu\text{Ci}/\text{kg}$ 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, seziert und die Szintigraphie am exstirpierten 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.

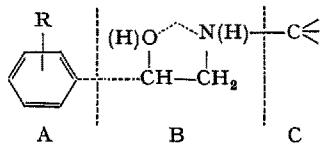
Summary. The authors demonstrate that a hydroxy derivative of fluorescein – Mercurascan 203 – very rapidly and selectively accumulates in the injured muscle and in the ischaemic myocardium and is cleared rapidly from the blood and other tissues. In vivo, scanning is positive soon after Mercurascan-203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

o-Allyloxy-phenoxy-propanolamine, eine neue Gruppe adrenergischer β -Rezeptoren-Blocker

Agentien mit spezifischem Antagonismus gegenüber der Funktion adrenergischer β -Rezeptoren¹ begegnen seit einigen Jahren zunehmendem pharmakologischem und klinischem Interesse². 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 α -Hydroxy-äthylamino-Gruppe B. Als dritte pharmakophore Gruppe C erscheint ein verzweigter Alkylrest als Substituent der Aminogruppe für eine adrenergische β -Blockade notwendig.



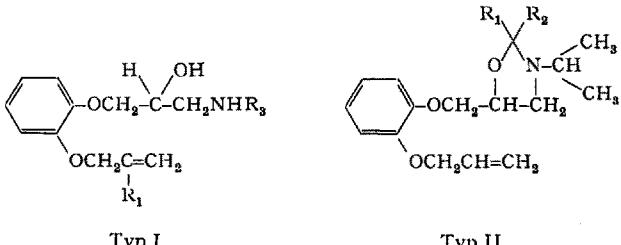
Strukturelemente adrenergischer β -Blocker

Wir haben eine Reihe neuer Phenoxy-propanolamine, nämlich (*o*-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-(*o*-Allyloxy-phenoxy)-2,3-epoxy-propan. Durch Umsetzung mit primären Aminen erfolgte anschliessend Öffnung des Epoxid-Ringes zu 1-(*o*-Allyloxy-phenoxy)-2-

hydroxy-3-alkylamino-propan. Die bei dieser Reaktion mögliche Entstehung der isomeren 1-(*o*-Allyloxy-phenoxy)-2-amino-3-hydroxy-propane³ 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.



Typ I

Typ II

1a $R_1 = H$	$R_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$	2a $R_1 = H$	$R_2 = H$
1b $R_1 = H$	$R_2 = t\text{-C}_4\text{H}_9$	2b $R_1 = H$	$R_2 = C_6\text{H}_5$
1c $R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = i\text{-C}_3\text{H}_7$	2c $R_1 = H$	$R_2 = \gamma\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$
³ $R_1 + R_2 = O$			

¹ R. P. AHLQUIST, Am. J. Physiol. 153, 586 (1948).

² J. H. BIEL und B. K. B. LUM, in *Fortschritte der Arzneimittelorschung* (Ed. E. JUCKER; Birkhäuser, Basel, Stuttgart 1966), vol. 10, p. 46.

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

Verbindung	Bruttoformel	f.p. b.p.	Isoproterenol-Antagonismus		
			Blutdruck Katze mg/kg i.v.	Frequenz isoliertes Meerschwein- chen-Herz g/ml	
1a	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N · HCl	107–109°	0,03	8 · 10 ⁻⁹	
1b ⁵	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N · C ₄ H ₄ O ₄	70–72°	0,1	2 · 10 ⁻⁸	
1c	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N · HCl	89–91°	0,02	6 · 10 ⁻⁹	
2a	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N	146–149°/0,1 mm	0,06	3 · 10 ⁻⁸	
2b	C ₂₂ H ₂₇ O ₃ N	170–176°/0,1 mm	0,05	2 · 10 ⁻⁸	
2c	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N	205–210°/0,1 mm	0,06	6 · 10 ⁻⁸	
3	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N	58–60°	0,03	1 · 10 ⁻⁷	
4	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N · HCl	127°	0,3	6 · 10 ⁻⁸	
5	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N · HCl	148–149°	1	3 · 10 ⁻⁷	

Zur Abklärung des Einflusses des o-Allyloxy-Substituenten auf die Wirkungsqualität der Verbindungen vom Typ I wurde das in ortho-Stellung durch eine unverätherte Hydroxyl-Gruppe substituierte 1-(o-Hydroxy-phenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan (4)⁴ durch Hydrogenolyse des nach den vorgehend beschriebenen Methoden synthetisierten 1-(o-Benzylphenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan hergestellt. Eine weitere Gruppe o-Hydroxy-substituierter Phenoxy-propanolamine war zugänglich durch Umlagerung der o-Allylather vom Typ I nach CLAISEN. Durch Erhitzen von 1a in Wasser ist beispielsweise das isomere 1-[2-Hydroxy-3-allyl]-phenoxy]-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan⁵ erhalten worden.

Die pharmakologischen Daten (Tabelle) zeigen, dass die Derivate des 1-(o-Allyloxy-phenoxy)-3-amino-propanol-(2) β-Rezeptoren blockierende Aktivität haben. Die Intensität der Wirkung hängt dabei von der Struktur der pharmakophoren Elemente A, B und C ab.

Für die β-Rezeptoren-Blockade scheint der Substituent in ortho-Stellung der Aryl-Gruppe A von wesentlichem Einfluss zu sein. Die o-Allyloxy-Verbindungen 1a und 1c wirken gegenüber Isoproterenol 10 bis 30 mal stärker als die entsprechenden unverätherten Analoga 4 und 5.

Das Strukturelement B, die α-Hydroxy-äthylamin-Gruppierung, bewirkt einen optimalen Effekt, wenn diese unverzweigt ist. Das Hydroxy-äthylamin-Fragment kann jedoch auch durch einen Oxazolidin-Rest substituiert werden, ohne dass eine deutliche Reduktion des Isopro-

terenol-Antagonismus am Blutdruck der Katze auftritt, wie dies aus einem Vergleich der Präparate vom cyclischen Typ II (2a, 2b, 2c, 3) mit 1a hervorgeht. Am isolierten Herzen hingegen führt eine Substitution des Oxazolidins in Stellung 2 durch eine Pyridyl- oder eine Carbonylgruppe (2c und 3) zu einem Abfall der β-Rezeptoren blockierenden Wirksamkeit.

In Übereinstimmung mit den bekannten β-Rezeptoren-Blockern bewirkt auch in der o-Allyloxy-phenoxy-propanolamin-Reihe die Isopropyl-Gruppe als Strukturrelement C eine optimale Wirkung (1a > 1b).

Summary. The synthesis of a new class of adrenergic β-receptor blocking agents based upon a o-allyloxy-phenoxy-propanolamine structure is described. The structure activity relationships were studied, and the structural elements responsible for an optimal pharmacological effect are discussed.

M. WILHELM, P. HEDWALL und M. MEIER

Chemische und biologische Forschungslaboratorien der pharmazeutischen Abteilung der CIBA Aktiengesellschaft Basel (Schweiz), 27. April 1967.

⁴ Vgl. belg. Pat. No. 641133 (ICI).

⁵ Diese Verbindung ist inzwischen in der niederländischen Patentanmeldung No. 6607921 (ICI) erwähnt worden.

Der Einfluss von Halothan und Chloroform auf die Feinstruktur und Proteinsynthese der Rattenleber

Halothan (1,1,1-Trifluor-2-chlor-2-brom-äthan) hat als stark wirksames Inhalationsnarkotikum seit 10 Jahren eine rasche Verbreitung gefunden. Berichte über einzelne schwere Leberschäden nach operativen Eingriffen in Halothannarkose riefen ein zunehmendes Misstrauen gegenüber dem neuen halogenierten Kohlenwasserstoff hervor¹. Viele bezweifelten ernsthafte Unterschiede zwischen Halothan und Chloroform².

Im Gegensatz zu Chloroform ergaben Tierversuche an verschiedenen Spezies nach Halothannarkose nur mäßige,

vorwiegend periportale Leberzellverfettungen^{3,4}. Bei Fettablagerung in Leberzellen ist auf Grund pathogener Zusammenhänge an eine Hemmung der Proteinbiosynthese zu denken. REES und SHOTLANDER⁵ zeigten, dass eine toxische Schädigung der Proteinsynthese in

¹ O. KLINGE, Klin. Wschr. 43, 1042 (1965).

² M. H. A. DAVISON, Br. J. Anaesth. 37, 655 (1965).

³ F. H. NORRIS, P. H. GEISLER, W. L. PRITCHARD und K. D. HALL, Archs int. Pharmacodyn. Thér. 145, 405 (1963).

⁴ H. URBAN und W. D. ERDMANN, Anaesthesia 14, 79 (1965).

⁵ K. R. REES und V. L. SHOTLANDER, Proc. R. Soc. B. 157, 517 (1963).