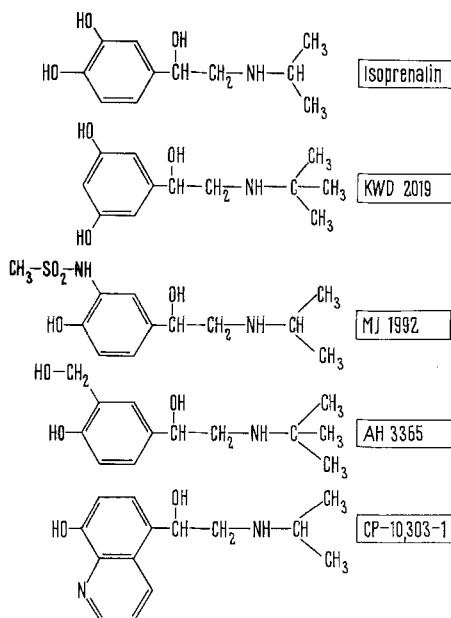


Über die metabolischen Wirkungen einiger neuer β -adrenergischer Stimulatoren

Die vorliegende Arbeit gibt die Wirkungen von vier neuen β -adrenergischen Stimulatoren, dem Terbutalin (KWD 2019)¹, dem Soterenol (MJ 1992)², dem Salbutamol (AH 3365)³ und dem Quinterenol (CP-10,303-1)⁴ wieder (Strukturformeln siehe Figur). Die β -adrenergisch stimulierenden Wirkungen von Terbutalin, Salbutamol, Soterenol und Quinterenol sind: a) bedeutend weniger intensiv als die von Isoprenalin am Meerschweinchenherzen und am arteriellen Blutdruck der Katze¹; b) gemäßigt weniger intensiv, aber länger andauernd als die von Isoprenalin an der tracheo-bronchialen Muskulatur des Meerschweinchens *in vivo* und *in vitro*¹. Da die Wir-



kungen dieser Substanzen auf die Glykämie und die freien Fettsäuren des Serums noch nicht beschrieben wurden, haben wir Forschungen darüber angestellt. Vergleichende Untersuchungen wurden auch mit anderen adrenergischen Substanzen, besonders mit solchen, die die Rezeptoren stimulieren, ausgeführt: für α -Rezeptoren Noradrenalin, für β -Rezeptoren Metaproterenol und Chlorprenalin und für α - und β -Rezeptoren Adrenalin.

Methodik: a) Untersuchungen an der Glykämie. Die Untersuchungen wurden an männlichen Albinoratten (180–200 g, Morini-Stamm) durchgeführt. Die Tiere wurden 16 Stunden vor Beginn der Versuche nüchtern gehalten; sie wurden i.m. mit den adrenergischen Stimulatoren oder mit 0,9% NaCl (2 ml/kg), wie in Tabelle I wiedergegeben, behandelt. Es wurden auch Untersuchungen an Ratten, die mit einem bekannten β -Adrenolytikum (Kö 592, 10 mg/kg i.m.) für 5 min vorbehandelt wurden, durchgeführt. 60 min nach Verabreichung der adrenergischen Stimulatoren, des NaCl (0,9%) oder des Kö 592 wurden die Ratten durch Carotidisschnitt getötet; am gesamten fluorierten Blut wurde der Glukose-Blutspiegel nach MENDEL et al.⁵ bestimmt.

b) Untersuchungen an den freien Fettsäuren des Serums. Die Untersuchungen wurden an männlichen Albinoratten (180–200 g, Morini-Stamm; bis zur Tötung mit synthetischem Futter MIL Morini gefüttert) durch-

- ¹ E. MARMO, im Druck.
- ² K. W. DUNGAN, Y. W. CHO, A. W. GOMOLL, D. M. AVIADO und P. M. LISH, J. Pharm. exp. Ther. 164, 290 (1968).
- ³ R. T. BRITAIN, J. B. FARMER, D. JACK, L. E. MARTIN und W. T. SIMPSON, Nature 219, 862 (1968).
- ⁴ A. SCRIBINE, P. F. MOORE, L. C. IORIO, I. M. GOLDMAN, W. K. McSHANE und K. D. BOOHRER, J. Pharm. exp. Ther. 162, 60 (1968).
- ⁵ B. MENDEL und P. L. HOOGLAND, in La Sintesi (BARONCELLI-TAMPIERI 1957), vol. 1, p. 307.

Tabelle I. Glykämie von normalen Ratten oder von Tieren, die mit verschiedenen β -Adrenergika behandelt wurden

Tiere	Behandlung (mg/kg i.m.)	Mittelwerte (g/l \pm S.E.) der Glykämie 1 h nach Verabreichung der untersuchten Substanzen	Prozentuale Veränderungen der Werte nach 1 h verglichen mit den Grundwerten
20	Kontrolltiere (NaCl 0,9%)	0,94 \pm 0,09	
5	Isoprenalin 0,5	1,62 \pm 0,10 ^a	+ 78,0
5	Noradrenalin 0,5	1,65 \pm 0,09 ^a	+ 81,3
5	Adrenalin 0,5	2,84 \pm 0,11 ^a	+ 212,0
5	Metaproterenol 0,5	1,56 \pm 0,08 ^a	+ 71,4
10	Terbutalin 0,5	1,47 \pm 0,09 ^a	+ 61,5
5	Salbutamol 0,5	1,67 \pm 0,10 ^a	+ 83,5
5	Soterenol 0,5	1,61 \pm 0,94 ^a	+ 78,0
5	Quinterenol 0,5	1,14 \pm 0,04 ^a	+ 21,2
5	Chlorprenalin 0,5	1,18 \pm 0,02 ^a	+ 29,6
20	Kö 592 10	1,20 \pm 0,09 ^a	+ 17,0
5	Kö 592 + Isoprenalin 0,5	1,34 \pm 0,08 ^a	+ 42,5
5	Kö 592 + Noradrenalin 0,5	1,20 \pm 0,05 ^a	+ 27,6
5	Kö 592 + Adrenalin 0,5	1,35 \pm 0,09 ^a	+ 43,6
5	Kö 592 + Metaproterenol 0,5	1,34 \pm 0,05 ^a	+ 42,5
5	Kö 592 + Terbutalin 0,5	1,29 \pm 0,07 ^a	+ 37,2
5	Kö 592 + Salbutamol 0,5	1,27 \pm 0,03 ^a	+ 35,1
5	Kö 592 + Soterenol 0,5	1,36 \pm 0,09 ^a	+ 44,6
5	Kö 592 + Quinterenol 0,5	0,98 \pm 0,06	+ 4,2
5	Kö 592 + Chlorprenalin 0,5	0,90 \pm 0,02	- 4,3

Kö 592 wurde 5 min vor den adrenergischen Stimulatoren eingegeben. * Statistisch signifikante Werte, verglichen mit den Kontrolltieren ($P < 0,05$).

geführt. Die Ratten wurden i.m. mit den adrenergischen Substanzen, die in Tabelle II aufgeführt sind, behandelt, oder mit 2 ml/kg NaCl (0,9%); vergleichende Untersuchungen wurden an Tieren, die seit 5 min mit Kö 592 (10 mg/kg i.m.) vorbehandelt wurden, durchgeführt. 60 min nach Verabreichung der adrenergischen Stimulatoren, nach NaCl (0,9%) oder nach Kö 592 wurden die Ratten durch Carotidisschnitt getötet; am Serum wurden nach der Methode von DOLE⁶ und nach den technischen Anordnungen von TROUT et al.⁷ und von BARRETT⁸ die freien Fettsäuren bestimmt.

Es wurden verwendet: L-Adrenalin·HCl, L-Noradrenalin·HCl, DL-Isoprenalin [1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-äthanol-sulfat], DL-Metaproterenol [1-(3,5-dihydroxyphenyl)-isopropylamino-äthanol-sulfat], DL-Terbutalín [1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-t-butylamino-äthanol-sulfat], DL-Soterenol [2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoäthyl)methanol-sulfonanilide·HCl], DL-Salbutamol [2-tert.-butylamino-1-(4-hydroxymethyl)phenyl-äthanol·HCl], DL-Quinterenol [1-[5-(8-hydroxychinolinyl)]-2-isopropylaminoäthanol·HCl], DL-Kö 592 [1-(3methyl-phenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylamino-propan·HCl]. Alle Substanzen wurden als Basen angegeben und in destilliertem Wasser mit 0,01% Ascorbinsäure (2 ml/kg) gelöst.

Ergebnisse. 1. An der nüchternen Ratte zeigen in der Dosis von 0,5 mg/kg i.m. in wachsender Aktivitätsreihen-

folge (Tabelle I) Quinterenol, Chlorprenalin, Terbutalín, Metaproterenol, Soterenol, Isoprenalin, Noradrenalin, Salbutamol und Adrenalin, 60 min nach Verabreichung, eine statistisch signifikante Glykämieerhöhung ($P < 0,05$). Diese Wirkung war nach Verabreichung von Adrenalin am stärksten. Kö 592, ein bekanntes β -Adrenolytikum, hat in der Dosis von 10 mg/kg i.m. 60 min nach Verabreichung die Glykämie der nüchternen Ratte mäßig erhöht. Die hyperglykämierende Wirkung der adrenergisch stimulierenden Substanzen wurde durch eine Vorbehandlung mit Kö 592 (10 mg/kg i.m. vor Verabreichung der β -adrenergischen Stimulatoren) reduziert; Tabelle I.

2. Terbutalín, Quinterenol und Chlorprenalin haben an der gesättigten Ratte in der Dosis von 0,5–10 mg/kg i.m. und Salbutamol und Soterenol in der Dosis von 0,5 mg/kg i.m. 60 min nach Verabreichung den Serumspiegel der freien Fettsäuren nicht verändert (Tabelle II); in wachsender Aktivitätsreihenfolge haben 60 min nach Verabreichung Soterenol und Salbutamol in der Dosis von 10 mg/kg i.m. Metaproterenol in der Dosis von

⁶ V. P. DOLE, J. clin. Invest. 35, 150 (1956).

⁷ D. L. TROUT, E. H. ESTES und S. J. FRIEDBERG, J. Lipid Res. 1, 199 (1960).

⁸ A. M. BARRETT, Br. J. Pharmac. 22, 577 (1964).

Tabelle II. Verhalten der freien Fettsäuren des Serums in männlichen Ratten, die mit verschiedenen Pharmaka behandelt wurden

Tiere	Behandlung (mg/kg i.m.)	Freie Fettsäuren (meq/l \pm S.E.) 60 min nach Verabreichung der untersuchten Substanzen	Prozentuale Veränderungen verglichen mit den Kontrollwerten
20	Kontrolltiere (NaCl 0,9%)	403 \pm 25	
5	Isoprenalin 0,5	647 \pm 14 ^a	+ 60,5
5	Noradrenalin 0,5	601 \pm 18 ^a	+ 49,1
5	Adrenalin 0,5	634 \pm 15 ^a	+ 57,3
10	Metaproterenol 0,5	468 \pm 14 ^a	+ 16,1
5	Metaproterenol 10	490 \pm 46 ^a	+ 21,5
10	Terbutalín 0,5	396 \pm 11	— 4,3
5	Terbutalín 10	418 \pm 16	+ 3,7
5	Salbutamol 0,5	399 \pm 18	— 1,0
5	Salbutamol 10	504 \pm 24 ^a	+ 22,5
5	Soterenol 0,5	392 \pm 21	— 2,8
5	Soterenol 10	483 \pm 22 ^a	+ 19,8
5	Quinterenol 0,5	442 \pm 15	+ 9,6
5	Quinterenol 10	436 \pm 18	+ 8,0
5	Chlorprenalin 0,5	415 \pm 19	+ 2,9
5	Chlorprenalin 10	409 \pm 28	+ 1,4
5	Kö 592 10	410 \pm 11	+ 1,7
5	Kö 592 + Isoprenalin 0,5	422 \pm 15	+ 4,7
5	Kö 592 + Noradrenalin 0,5	449 \pm 19	+ 11,4
5	Kö 592 + Adrenalin 0,5	437 \pm 14	+ 8,4
5	Kö 592 + Metaproterenol 0,5	418 \pm 20	+ 3,7
5	Kö 592 + Metaproterenol 10	410 \pm 19	+ 1,7
10	Kö 592 + Terbutalín 0,5	405 \pm 18	+ 0,4
5	Kö 592 + Terbutalín 10	407 \pm 21	+ 0,9
5	Kö 592 + Salbutamol 0,5	408 \pm 22	+ 1,2
5	Kö 592 + Salbutamol 10	402 \pm 24	— 0,3
5	Kö 592 + Soterenol 0,5	411 \pm 17	+ 1,9
5	Kö 592 + Soterenol 10	398 \pm 22	— 1,3
5	Kö 592 + Quinterenol 0,5	438 \pm 14	+ 8,6
5	Kö 592 + Quinterenol 10	420 \pm 18	+ 4,2
5	Kö 592 + Chlorprenalin 0,5	397 \pm 13	— 1,5
5	Kö 592 + Chlorprenalin 10	407 \pm 15	+ 0,9

Kö 592 wurde 5 min vor den adrenergischen Stimulatoren eingegeben. ^a Statistisch signifikante Werte, verglichen mit den Kontrollwerten ($P < 0,05$).

0,5–10 mg/kg i.m., Noradrenalin und Adrenalin und Isoprenalin in der Dosis von 0,5 mg/kg i.m. den Serumspiegel der freien Fettsäuren an der gesättigten Ratte erhöht (Tabelle II). Diese Wirkung war bei Isoprenalin, Noradrenalin und bei Adrenalin stärker als bei den anderen Substanzen. Die Wirkung der adrenergen Stimulatoren auf die freien Fettsäuren der Ratte wird durch eine Vorbehandlung mit dem β -Adrenolytikum Kö 592 (10 mg/kg i.m., 5 min vor den adrenergisch stimulierenden Substanzen) in folgender wachsender Aktivitätsreihenfolge antagonisiert: Noradrenalin, Adrenalin, Isoprenalin, Metaproterenol (Tabelle II).

Diskussion. Die neuen β -adrenergen Substanzen stimulierenden Typs (Terbutalin, Soterenol, Salbutamol und Quinterenol) zeigen neben bedeutenden tracheobronchodilatatorischen Eigenschaften^{1–4}, die mit leichten Nebenwirkungen auf das Herz verbunden sind, auch mäßige hyperglykämisierende Wirkungen an der Ratte, die nur in hohen Dosen im Fall von Soterenol und von Salbutamol an ein Anwachsen der freien Fettsäuren des Serums assoziiert sind; diese adrenergen Wirkungen sind vom Typ β , da sie durch eine Vorbehandlung mit einem β -Adrenolytikum, dem Kö 592, antagonisiert werden.

Wegen ihrer geringen Wirkungen auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel sowie auf die Herzgefässe^{1–4} haben Terbutalin, Soterenol, Salbutamol, Quinterenol und auch Metaproterenol eine starke Wirkung auf die adrenergen Rezeptoren vom Typ β -2 und eine schwache Wirkung auf adrenergische Rezeptoren vom Typ β -1, entsprechend der Unterteilung, die LANDS et al.⁹ vorschlugen.

Die hyperglykämisierende Wirkung, die wir mit dem β -Adrenolytikum Kö 592 notierten, bestätigt Beobachtungen von ENGELHARDT¹⁰.

Summary. Actions of various adrenergic drugs (adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, metaproterenol, terbutaline, salbutamol, soterenol, quinterenol, chlorprenalin) on the glycemia and on free fatty acids of the rat have been described.

E. MARMO¹¹

Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Universität Neapel, Via Cimarosa 37,
I-80127 Neapel (Italien), 9. Februar 1970.

⁹ A. M. LANDS, A. ARNOLD, J. P. McAULIFF, F. P. LUDUENA und T. G. BROWN, Nature 214, 597 (1967).

¹⁰ A. ENGELHARDT, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 250, 245 (1965).

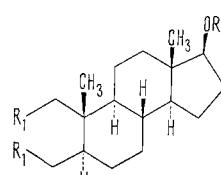
¹¹ Der Autor dankt für die technische Mitarbeit den Herren B. UNGARO, L. GIORDANO und C. VACCA sowie für die freundliche Überlassung von Noradrenalin, Adrenalin, Isoprenalin, Metaproterenol und Kö 592 der C. H. Boehringer Sohn A.G., von Terbutalin der AB Draco-Astra, von Salbutamol der Allen and Hanburys Ltd., von Soterenol dem Mead Johnson Res. Center, von Chlorprenalin den Lilly Res. Lab. und von Quinterenol der Chas. Pfizer Co.

Preparation and Androgenic Activity of Novel Heterocyclic Steroids

We wish to describe the preparation of oxa-, selena-, tellurio and related steroids as probes of steroid structural requirements. We have been interested in the reasons for the importance for androgenic activity of sp² atoms at C-2 and/or C-3 of steroids^{1,2}. This could be due to the steric characteristics of the sp² center, to the electronic nature of such atoms, or, jointly, to both effects. The general problem of distinguishing between such alternatives has been reviewed by MAUTNER³ who has used isosteric non-isoelectronic analogs to obtain information about forces within the drug-receptor complex⁴. It is noteworthy, in this connection, that the various structure-activity theories concerning androgens⁵ ignore the effects of conformational transmission⁶ and, therefore, consider the effects of a structural alteration to be restricted to the immediate vicinity of the modified grouping. The possibility that this is not the case can also be explored by the examination of isologous series³.

Our recent finding⁷ that 2-thia-A-nor-5 α -androstan-17 β -ol, prepared as an isostere of 17 β -hydroxy-5 α -androst-2-ene, is a potent androgen led us to examine the corresponding oxa- and selena-isologs. Reduction of diester **1**⁷ (LiAlH₄) gave diol **2**, mp 202–205°⁸ which on heating in DMSO⁹ afforded cyclic ether **4**, mp 140–143°. Treatment of dibromide **3**, with sodium selenide¹⁰ gave selenasteroid **7**, mp 157–159°; the tellurio-derivative **8**, mp 145–146° was obtained in analogous fashion by the action of sodium telluride¹¹ on **3**. Similarly, the disulfide **9**, mp 153–154° was prepared from **3** by reaction with sodium disulfide¹². Oxidation of thiasteroid **6** (NaIO₄ in acetone-water) gave only α -sulfoxide **10**¹³, mp 139–140° whereas the action of m-chloroperbenzoic acid on **6** gave sulfone **11**, mp 243–244°.

The data from the pharmacological testing^{14,15} are displayed in the Table. Selena- and thiasteroids **7** and **5** have comparable activity but oxa-, sulfoxide and sulfone derivatives **4**, **10** and **11** are inactive. Therefore, thiasteroid **5** is almost certainly active as such, and not as its most likely sulfoxide and sulfone metabolites **10** and **11** respectively. The covalent radii¹⁶ of selenium (1.17 Å) and sulfur (1.04 Å) are nearly the same, and larger than oxygen (0.66 Å), whereas the electron distribution in all of these heterocycles is different¹⁷. Therefore, the fact that selenasteroid **7** is active, whereas oxasteroid **4** is inactive, suggests that *steric*, and not *electronic* factors are involved in the C-2, C-3 structural requirements of androgens. Confirmation for this was provided by the activities



- | | | | |
|----------|-----------------------------|-----------|-------------------------------------|
| 1 | $R_1 = CO_2Me$, $R_2 = Ac$ | 4 | $Z = O$, $R = H$ |
| 2 | $R_1 = OH$, $R_2 = H$ | 5 | $Z = S$, $R = H$ |
| 3 | $R_1 = Br$, $R_2 = Ac$ | 6 | $Z = S$, $R = Ac$ |
| | | 7 | $Z = Se$, $R = H$ |
| | | 8 | $Z = Te$, $R = H$ |
| | | 9 | $Z = S-S$, $R = Ac$ |
| | | 10 | $Z = \alpha\text{-SO}_2$, $R = Ac$ |
| | | 11 | $Z = SO_2$, $R = Ac$ |
| | | 12 | $Z = CH_2CH_2CO$, $R = H$ |

