

ENTWICKLUNG VON NEUEN STRUKTUREN IM GEBIET DER ARZNEISTOFFE, DIE KREISLAUF UND HERZFUNKTION BEEINFLUSSEN

M. PROTIVA

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag, Tschechoslovakei

Arzneistoffe, die Kreislauf und Herzfunktion beeinflussen, stellen eine sehr breite Gruppe dar. Die Aufgabe, in 40 Minuten eine Übersicht über die gegenwärtigen Richtungen der Chemie in dieser Gruppe zu geben, ist nur unter der Voraussetzung erfüllbar, dass wir uns auf einen einzigen Aspekt konzentrieren und die Übersicht auf einen kurzen Zeitabschnitt begrenzen. Der gewählte Aspekt wird bereits im Titel des Referates ausgedrückt und zwar als 'Entwicklung von neuen Strukturen', da ich dieses vom chemischen Standpunkt für den wichtigsten Aspekt halte. Was die Zeitbegrenzung betrifft, können meistens nur die im letzten Jahr erzielten Fortschritte diskutiert werden.

Ich muss betonen, dass ich an die Abfassung des Referats als ein Chemiker herantrat, dh. es werden hauptsächlich die strukturellen Beziehungen berücksichtigt und die pharmakologischen Daten nur als notwendige Charakteristika der Substanzen angegeben. Trotzdem hielt ich es für zweckmässig, das pharmakodynamische System zu verwenden. Dieses System ist keine eindeutige Angelegenheit und die Meinungen von verschiedenen Autoren in Bezug auf die Einreihung der Substanzen in einzelne Klassen sind verschieden. Die Ursache der Meinungsunterschiede ist die Tatsache, dass bei vielen Substanzen der Wirkungsmechanismus unbekannt ist, wobei sich die pharmakodynamische Systematik hauptsächlich aus dem Mechanismus ergibt. Nach Burger's *Medicinal Chemistry*¹ könnten wir die Kreislauf- und Herz-Pharmaka in Ganglienblocker, Hypotensiva, adrenergische Substanzen und Cardiaka (die Coronardilatantia und Antiarrhythmika einbegreifen) einteilen. Die Pharmakologie von Goodman und Gilman² verwendet eine abweichende und feinere Klassifizierung. Im vorliegenden Referat wird die folgende Einteilung verwendet, die für diesen Fall für zweckmässig gehalten wird:

1. Sympathomimetika, vasokonstriktive und hypertensive Substanzen.
2. α -Adrenolytika.
3. β -Adrenolytika.
4. Antiadrenergische Guanidine und Analoga.
5. Inhibitoren von Enzymen, die die Catecholaminsynthese beherrschen.
6. Ganglienblocker.
7. Serotonin und Substanzen verwandter Struktur.
8. Kreislaufbeeinflussende Polypeptide.
9. Prostaglandine.
10. Herzglykoside und Cardiotonika.
11. Antiarrhythmika.
12. Hypotensiva von verschiedenen Typen und Wirkungsmechanismen.
13. Gefässerweiternde Substanzen, besonders Coronardilatantia.
14. Hypocholesterolemika.

Nun noch kurz zu Wegen, auf denen es zur Entwicklung von neuen Strukturen in diesem Gebiet kommt. In erster Reihe ist es die systematische

Umwandlung der Struktur von Prototypen, dh. natürlichen oder synthetischen Verbindungen, die bereits pharmakodynamische Aktivität oder auch therapeutische Verwendbarkeit zeigten. Dieser Weg bringt immer noch die meisten Erfolge, dh. Entdeckungen von neuen aktiven Strukturen. Der Fortschritt, der auf diesem Weg erzielt wird, hat meistens keinen Umsturz-Charakter; es handelt sich um feinere quantitative Veränderungen im positiven Sinn, dh. zB. Steigerung der Wirksamkeit, Herabsetzung der Toxizität und Unterdrückung der Nebenwirkungen.

Der zweite Weg ist die rationelle Methode. Auf diesem kommt man zur Formulierung der neuen Struktur auf Grund der Kenntnisse oder besser der Vorstellungen über den Wirkungsmechanismus, Hypothesen über die Struktur der betreffenden Rezeptoren, auf Grund der Kenntnisse von metabolischen Transformationen der bekannten Substanzen, Vorstellungen über den Biochemismus der Entstehung von Kreislaufstörungen usw. Diese Richtung wird vom wissenschaftlichen Standpunkt hoch geschätzt; wahrheitsgemäß ist jedoch ihre Produktivität an praktischen Resultaten relativ niedrig.

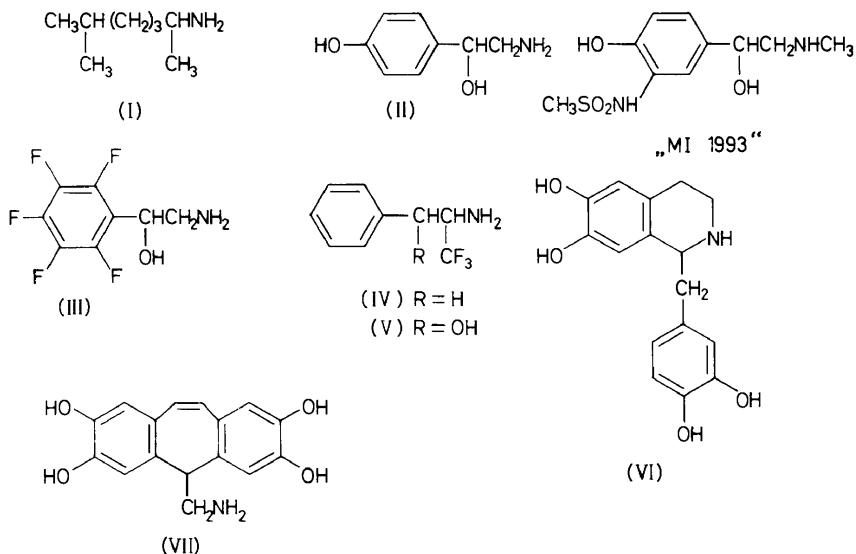
Der dritte Weg dagegen ist gänzlich unrationell und kommt zum Auffinden von wirksamen Substanzen dadurch, dass die neuen Verbindungen in einem breiten Spektrum von pharmakologischen Testen geprüft werden. Bei dem riesigen Forschungspotential der pharmazeutischen Weltindustrie und bei den austrocknenden Quellen der Inspiration auf den vorherigen zwei Wegen ist dieser dritte Weg der progressive. Seine Ergiebigkeit ist nicht hoch, aber jeder Erfolg hier bedeutet eine überraschende Entdeckung einer ganz neuen Struktur, die wieder die Voraussetzungen zur Entfaltung von neuen Arbeiten auf den ersten zwei Wegen ermöglicht.

Und nun schon zur Entwicklung von neuen Strukturen nach dem vorausgeschickten System:

In der Gruppe der *Sympathomimetika* kann man mit den einfachsten Verbindungen, dh. aliphatischen Amininen, anfangen. Becker und Dörner³ erinnerten ganz allgemein an die sympathomimetischen Eigenschaften dieser altbekannten Substanzreihe und konzentrierten sich auf das 2-amino-6-methylheptan (I, Isoctamin), das in Form des (+)-Campher-10-sulfonats in Experimenten an Hunden eine kräftige blutdrucksteigernde Wirkung besitzt. Die ganze Beeinflussung des Kreislaufs ähnelt derjenigen des Adrenalins mit dem Vorteil der wesentlich längeren Wirkungsdauer und des zuverlässigen Effekts bei oraler Verabreichung⁴. Die Wiederentdeckung einer bekannten Substanz bedeutet die Einführung von Octopamin (II, Norphen) in die klinische Praxis⁵. Die Substanz ist chemisch und pharmakologisch dem Noradrenalin verwandt und besitzt eine blutdrucksteigernde Wirksamkeit, die von keiner hyperglykämischen Wirkung begleitet wird.

Eine reiche Quelle von neuen adrenergischen Substanzen stellt die von Larsen und Mitarbeiter⁶ synthetisierte Reihe der Sulfonanilide dar. Besonders interessant sind die Analoga von adrenalinähnlichen Verbindungen, in denen das m-ständige Hydroxyl durch die neue bioisostere Alkansulfonamidogruppe substituiert wird. Diese Verbindungen sind hochaktiv als α - und β -adrenergische Agonisten. Am interessantesten ist das Methansulfonamido-Analogon von Adrenalin (MJ-1993), das die Adrenalinwirksamkeit übertrifft. Die isomeren Verbindungen mit der

Alkansulfonamidogruppe an Stelle des *p*-ständigen Hydroxyls sind bedeutend weniger wirksam. Die ganze Arbeit der Larsenschen Gruppe imponiert durch die grosse Anzahl der chemisch nicht eben leicht zugänglichen Verbindungen, durch die eingehende Diskussion der Beziehungen zwischen Struktur und Wirksamkeit, sowie durch die scharfsinnige Interpretation der gefundenen Tatsachen.

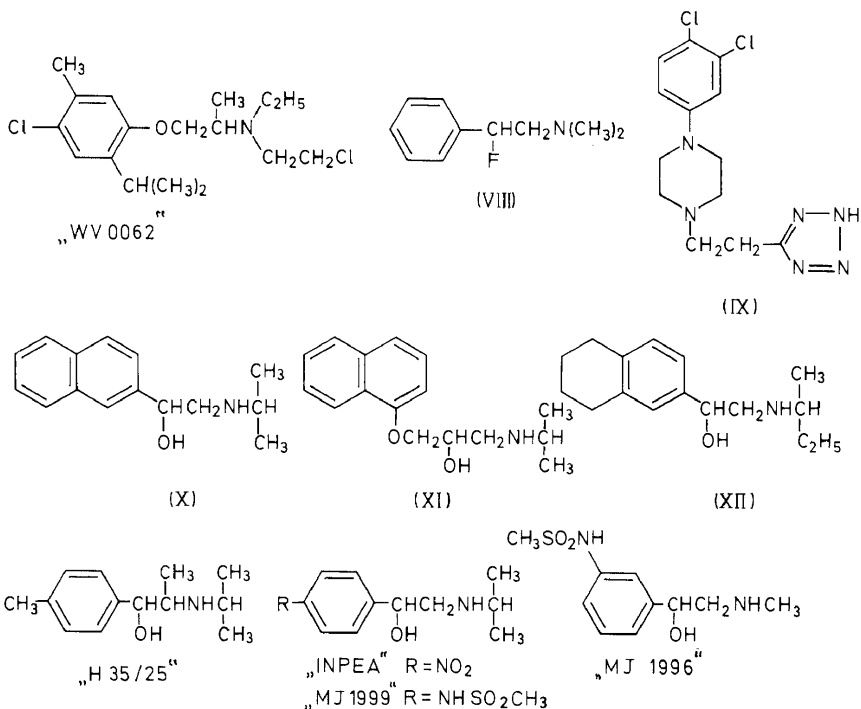


Chapman und Mitarbeiter⁷ führten die Synthese des Pentafluorphenyl-Analogons von Noradrenalin (III) durch, bei dem sie irrtümlich die Eigenschaften eines Catecholamin-Antagonisten voraussetzten. Einen anderen Typ der fluorierten Sympathomimetika stellen die Trifluormethylanaloga von Amphetamin und Norephedrin (IV und V) dar⁸. Sie sind jedoch pharmakologisch fast unwirksam.

Tóth und Mitarbeiter⁹, studierten vom Standpunkt der kardiovaskulären Wirksamkeit das sehr einfache Tetrahydroisochinolin, ein indirekt wirkendes sympathomimetisches Amin. Sein komplizierteres Derivat ist das Tetrahydropapaverolin (VI), das als ein β -Sympathomimetikum charakterisiert wurde¹⁰. Eine weitere adrenergische Verbindung ist das tricyclische Noradnamin (VII), das nach Broadley und Roberts¹¹ unter gewissen Bedingungen aus Noradrenalin *in vivo* gebildet werden kann. Nach intravenöser Verabreichung an Ratten und Katzen ruft es eine Blutdrucksteigerung hervor, bedingt durch die Freisetzung von endogenen Catecholaminen.

In der Gruppe der klassischen *Sympatholytika*¹², dh. meistens α -Adrenolytika, finden wir nur wenige neue Beiträge. Credner und Gräbner¹³ prüften eine zahlreiche Reihe der Thymoxamin-Analoga, dh. Aminoalkyläther, die sich von Thymolderivaten ableiten. Als adrenolytisch wirksamste wählten sie für weitere Studien die Substanz „WV 0062“ aus, die das strukturverwandte Phenoxybenzamin übertrifft. Chapman und Mitarbeiter¹⁴ kombinierten in einem Molekül das Phenyläthylaminskelett mit dem

β -Halogenäthylaminfragment und hofften auf diese Weise ein neues Adrenolyticum finden zu können. Sie synthetisierten das *N,N*-Dimethyl-2-phenyl-2-fluoräthylamin (VIII), das jedoch nur eine sehr schwache und nicht spezifische Antiadrenalinwirksamkeit zeigte. In Übereinstimmung damit liefert die Base der Substanz das Äthylenimmonium in einem beschränkten Ausmass. Eine interessante Reihe der α -Adrenolytika stellen die 1-Aryl-4-(5-tetrazolylalkyl)piperazine dar, von denen die wirksamste Substanz als Zolertin (IX) bezeichnet wurde¹⁵.



Ein weitaus grösseres Interesse als die α -Adrenolytika erwecken die β -Adrenolytika¹⁶, dh. Substanzen, die mehr oder weniger selektiv die adrenergischen β -Rezeptoren blockieren. Man kann sagen, dass eben in dieser modernen Gruppe sich die stürmischste Entwicklung vom ganzen Gebiet der kreislaufbeeinflussenden Arzneistoffe abspielt. Nach anfänglicher gewisser Verlegenheit über die klinische Verwendbarkeit der β -Blocker kommt es nun zum Auskristallisieren der Indikationen. Strukturmässig wird der Ton von den zwei Grundprototypen bestimmt—Pronethalol (X)¹⁷ und Propranolol (XI)¹⁸.

Durch einfache Strukturumwandlungen gelangten Ferrari und Mitarbeiter¹⁹ zu dem Butidrin (XII), einem hochwirksamen β -Blocker, der frei von sympathomimetischen Effekten ist. Von allen vier hergestellten Isomeren zeigte sich am wirksamsten das $\alpha R, \beta R$ -Isomere, wobei α das mit Phenyl benachbarte Zentrum und β das Zentrum der sek. Butylgruppe bezeichnet. Es ist wichtig, dass die Konfiguration am α -Zentrum der

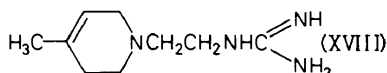
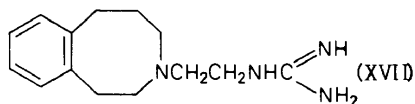
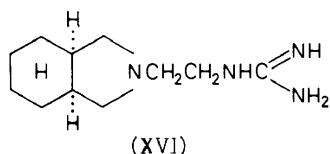
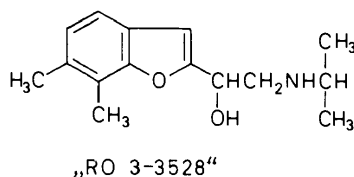
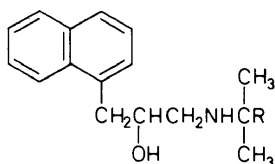
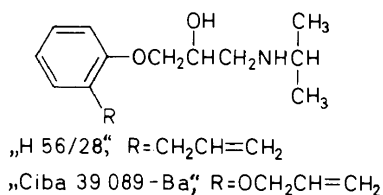
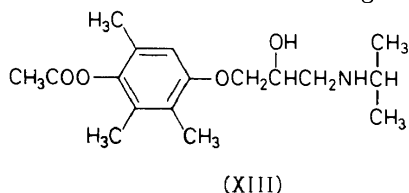
Konfiguration der biologisch aktiven Catecholamine²⁰, besonders Adrenalin und Noradrenalin, entspricht.

Weitere Pronethalol-Analoga sind Verbindungen, die anstatt des Naphthalinrests ein verschiedenartig substituiertes Phenyl besitzen. Eine solche Verbindung ist die Substanz 'H 35/25', die wirksam die adrenergischen Reaktionen von Isoproterenol blockiert und daher einen β -Blocker darstellt²¹. Sie beeinflusst stärker die Gefäß- β -Receptoren als die Receptoren im Myocard. Grosses Interesse erweckt das *N*-Isopropyl-*p*-nitrophenyl-äthanolamin (INPEA)²², das die β -Receptoren significant blockiert, ohne dabei die α -Receptoren bedeutender zu beeinflussen. Es wurde über günstige klinische Befunde bei Störungen der coronaren Durchblutung berichtet. Eine weitere interessante Verbindung dieser Gruppe ist die Substanz "MJ 1999", die in die Reihe der Larsenschen Sulfonanilide gehört²³. Es ist ein β -Blocker mit selektiver Wirksamkeit auf die Gefäß- β -Receptoren. Das aus derselben Reihe kommende Amidephrin ("MJ 1996") ist eine vasokonstriktive Substanz, die sich als Antirhiniticum bewährte.

In der Gruppe der Propranolol-Analoga soll an erster Stelle die Reihe der 1-Amino-3-(4-hydroxyphenoxy)-2-propanole erwähnt werden, die in unserem Institut in Prag von Weichet und Mitarb. synthetisiert und von Trčka und Mitarb. pharmakologisch studiert wurden²⁴. Die wirksamste Substanz der Reihe ist das Trimepranol (XIII), das β -adrenolytisch ebenso hoch wirksam wie Propranolol ist, es zeigt jedoch eine mehr spezifische Wirkung als dieses Präparat, dh. ist praktisch frei der α -adrenolytischen Komponente. Beim Erhalten der Propranolol-Seitenkette genügt zum Erreichen des hohen Wirkungsgrades eine zweckmässige *o*-Substitution des Benzolkerns. Ein Beweis dafür ist das Präparat H 56/28, synthetisiert von Brändström und pharmakologisch studiert von Ablad und Mitarbeitern²⁵. Es gibt günstige Berichte über die Verwendbarkeit der Substanz bei Herzarrhythmien. Eine sehr ähnliche Verbindung ist das Präparat Ciba No. 39 089-Ba²⁶, das sich von der vorherigen Substanz nur durch die Anwesenheit der Allyloxygruppe statt der Allylgruppe unterscheidet. Es ist wieder ein spezifischer und hochaktiver β -Blocker mit einer unterdrückten negativ inotropen Wirkung.

Die Bemühungen unserer Arbeitsgruppe²⁷, sich von der Abhängigkeit an Skeletten von Pronethalol oder Propranolol loszumachen, führten lediglich zu wenig wirksamen Verbindungen vom Typus der 3-Aryl-2-hydroxypropylamine und 4-Aryl-2-hydroxybutylamine, deren Skelett sich von dem des Pronethalols durch die Eingliederung einer oder von zwei Methylengruppen zwischen den Kern und die Seitenkette unterscheidet. Relativ am interessantesten waren die Naphthalinderivate (XIV) und (XV). Die Substanz "Ro 3-3528"²⁸ ist ein Pronethalol-Analagon, in dem anstatt des 2-Naphthyls der 2-Benzofurylrest steht. Die Substanz ist ein β -Blocker mit antifibrillatorischer und lokalanästhetischer Wirksamkeit. Ehrhart und Lindner²⁹ publizierten die Feststellung der β -blockierenden Wirksamkeit in der Reihe der Prenylamin-Analoga und eine Andeutung der β -adrenolytischen Wirkung wird von Jain und Mitarbeiter³⁰ für das 4-(3,4-Dihydroxyphenyläthyl)-3-aminopyridin beschrieben. Der Gruppe der β -Adrenolytika wurde im Februar 1966 ein Symposium der New York Academy of Sciences gewidmet und die Mitteilungen wurden in extenso publiziert³¹.

In der Gruppe der *Arzneistoffe, die die adrenergischen Neuronen blockieren*³², liegt das Schwergewicht der experimentellen Arbeit immer noch in den Reihen der Guanidinderivate. Die antiadrenergischen Guanidine, die gegenwärtig zu den besten verfügbaren therapeutischen Mitteln gegen Hochdruckkrankheit zählen, stellen eine weitere Gruppe von kreislaufbeeinflussenden Mitteln dar, auf die sich das Interesse konzentriert. Das Guanethidin ist der Hauptprototyp und daher fange ich mit seinen nächsten Analoga an. Das in unserem Institut hergestellte Guanisolin (XVI)³³ zeigte bei intravenöser Verabreichung eine zuverlässige hypotensive Wirksamkeit

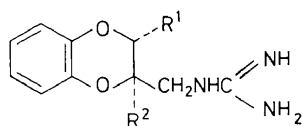
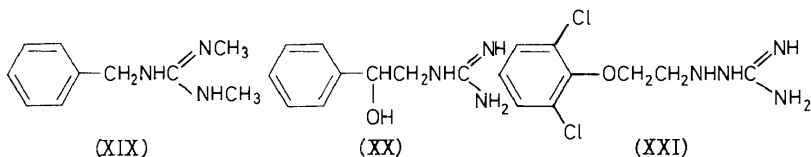


an normotonischen Kaninchen in ähnlichen Dosen wie das Guanethidin. Auch bei Kaninchen mit der experimentellen renalen Hypertension rief sie langandauernde Blutdrucksenkungen hervor. Bei oraler Dosierung an Hypertonikern hat sie jedoch gänzlich versagt, was durch ungenügende Resorption aus dem Verdauungstrakt erklärt wurde. Polnische Autoren³⁴ studieren ähnliche aralicyclische Analoga von Guanethidin; die antiadrenergische Wirksamkeit wurde besonders beim Hexahydro-3-benzazocin-Derivat (XVII) nachgewiesen. Eine einfachere Struktur hat das stark hypotensiv wirkende 3-Piperideinderivat Cyclazenin (XVIII, Leron)³⁵.

Das Benzylguanidinderivat Bethanidin (XIX)³⁶ wird als Antihypertonikum und Antifibrillationsmittel verwendet. Es dient auch als Prototyp zur Ableitung von weiteren Strukturen. Short und Darby³⁷ synthetisierten 25 Benzylguanidinderivate, von denen besonders das 4-Trifluormethylderivat die Nickhaut wirksam relaxiert und hypotensive Wirksamkeit bei normotonischen Katzen und hypertonen Hunden zeigt. Von den 2-Phenäthylguanidinen, beschrieben von Green und Mitarbeitern³⁸, erweckte in erster

Linie das (–)-2-Hydroxy-2-phenyläthylguanidin (XX) Interesse, das noch wirksamer als Guanethidin den Inhalt an Noradrenalin im Katzenherz und in Geweben herabsetzt, die mit dem Sympathikus innerviert sind.

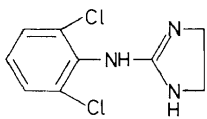
Augstein und Mitarbeiter³⁹ beschrieben eine grosse Reihe von Aryloxyalkylaminoguanidinen, die die adrenergische Neuronen blockieren und Dopamin-β-Oxidase *in vitro* hemmen. Am wirksamsten ist das 2,6-Dichlorderivat (XXI), das bereits in der Therapie der Hypertonie verwendet wurde. Es mehren sich experimentelle und klinische Berichte über das



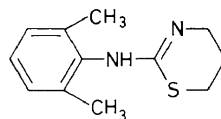
(XXII) R¹ = R² = H

(XXIII) R¹ = CH₃, R² = H

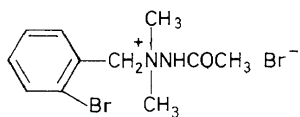
(XXIV) R¹ = H, R² = CH₃



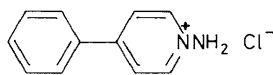
(XXV)



„Bayer 1470“



(XXVI)



„AH 2035 A“

Guanoxan (XXII)⁴⁰, das bei der essentiellen Hypertonie dem Guanethidin ganz gleichwertig zu sein scheint. Seine neulich synthetisierten Methyl-derivate (XXIII) und (XXIV) sind im Test an der Nickhaut wesentlich schwächer als die Grundsubstanz⁴¹.

Eine sehr interessante Struktur stellt das Catapresan (XXV)⁴² dar, das eigentlich ein cyclisches *N*-Arylguanidin ist. Es gibt neue Berichte über den Charakter seiner hypotensiven Wirksamkeit, die meistens zentral und höchstens teilweise durch die α-adrenergische Blockade erklärt werden kann. Das Mittel hat eine bedeutende zentral dämpfende Wirkung, hat sich jedoch antipsychotisch unwirksam gezeigt. Das 1,3-Thiazinderivat 'Bayer 1470'⁴³ wird als Inhibitor von adrenergischen und auch cholinergischen Neuronen bezeichnet; es wirkt hypotensiv und zentral dämpfend und seine strukturelle Verwandtschaft mit Catapresan ist ziemlich klar.

Bell und Mitarbeiter⁴⁴ berichteten über die antihypertonische Wirksamkeit von zwei Amidoximen der Indol- und 7-Azaindolreihe. Offensichtlich im Zusammenhang mit der antiadrenergischen Wirksamkeit der Breytiliumsalze wurden die Aralkyldimethylhydrazoniumderivate untersucht; das

o-Brombenzylderivat (XXVI) war als Blocker der adrenergetischen Neuronen am wirksamsten⁴⁵. Ebenfalls die von Nádor⁴⁶ beschriebenen antiadrenergetischen quartären Tropan- und Granatan-Derivate können als Substanzen vom Breyliumtypus betrachtet werden. Schwächer ist es mit der Klassifizierung des 1-Amino-4-phenylpyridiniumchlorids 'AH 2035A'⁴⁷, das einen starken hypotensiven Effekt bei normotonischen und hypertotonischen Hunden ausübt.

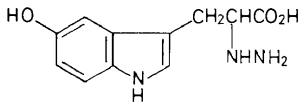
Die *Inhibitoren von Enzymen, die die Catecholaminbiosynthese beherrschen*, stellen eine typische Gruppe dar, in der sich die rationelle Methode, die ich am Anfang erwähnte, geltend macht. Ausser zu Methyl-dopa⁴⁸ führte jedoch diese Methode zu keinen anderen praktisch verwertbaren Ergebnissen und im Falle des Methyl-dopa selbst ist es nun klar, dass seine hypotensive Wirksamkeit mit der DOPA-Decarboxylase-Hemmung nicht viel gemeinsam hat. Nichtsdestoweniger ist Methyl-dopa ein gutes Antihypertonikum mit therapeutischen Erfolgen bei 60–80% der Hypertoniker.

Glamkowski und Mitarbeiter⁴⁹ synthetisierten drei Hydrazinanaloga der Tryptophanreihe; das 5-Hydroxytryptophanalogon (XXVII) hat sich als der wirksamste DOPA-Decarboxylase-Inhibitor gezeigt. Norton und Sanders⁵⁰ synthetisierten das 2-Pyridylanalogon von DOPA, das die Oxidation von DOPA durch die Tyrosinase hemmt und gleichzeitig ein Substrat für die DOPA-Decarboxylase darstellt, wenngleich ungefähr 10 mal weniger günstig als das DOPA. Die von Carlsson und Corrodi beschriebenen Dopacetamide, zB. (XXVIII)⁵¹, die als Inhibitoren der Phenylalaninhydroxylase und Catechol-*O*-Methyltransferase wirken, erwecken immer noch das Interesse, ohne jedoch praktische Verwendung gefunden zu haben. Das nun synthetisierte α -Cyclohexyldopacetamid (XXIX)⁵², das als potentieller Inhibitor der Phenylalanin- oder Tyrosin-Hydroxylierung betrachtet wurde, hat keinen Einfluss auf den Noradrenalinegehalt des Rattengehirns gezeigt. Ebenfalls die vom Phenylalanin abgeleiteten Alkylierungsmittel, zB. vom Typus (XXX) und (XXXI), sind als Phenylalaninhydroxylase-Hemmer unwirksam⁵³. Von den α -alkyl-aromatischen Aminosäuren, die von Saari und Mitarbeiter⁵⁴ beschrieben wurden, sind α -Methyltyrosin und einige seine Derivate als Tyrosinhydroxylase-Hemmer am wirksamsten. Die Wirksamkeit ist offensichtlich nicht zu strukturspezifisch, da als Inhibitoren auch zB. das β -Thujaplicin, Tetrabrompyrocatechin, 2,5-Dimethoxybenzochinon usw. wirksam sind. Giles und Miller⁵⁵ studierten die Wirkung von 3,4-Dihydroxy- α -methylpropiofenon, das ein kompetitiver Inhibitor der Catechol-*O*-Methyltransferase ist, und übereinstimmend damit modifiziert es die Wirkung von Adrenalin und Isoprenalin.

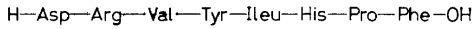
*Substanzen, die die sympathischen Ganglien blockieren*⁵⁶, wurden noch vor einigen Jahren in der Therapie der Hypertonie häufig verwendet; nun verlieren sie schnell an Bedeutung. Da die ganglioplegische Wirksamkeit nicht zu strukturspezifisch ist und zu den häufiger vorkommenden Eigenschaften der Amine und der quaternären Salze gehört, finden wir in der Literatur immer Angaben über diesen Wirkungstypus bei neuen Verbindungen⁵⁷. Aus Zeitmangel ist es nicht möglich, die einzelnen Strukturen zu diskutieren.

Serotonin und verwandte Verbindungen stellen im Rahmen unseres Themas

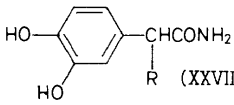
auch keinen besonders wichtigen Abschnitt dar. Die Erforschung von neuen Tryptaminderivaten und Serotoninanaloga wird zwar fortgesetzt, aber die Arbeit ist eher auf die zentrale Wirksamkeit dieser Substanzen gerichtet, und über Kreislaufwirkungen findet man meistens keine Angaben. Taborsky und Mitarbeiter⁵⁸ beschrieben eine Serie von hydroxylierten Tryptaminen und erwähnten auch die Wirkungen auf den Blutdruck; die Resultate scheinen nicht vom Gesichtspunkt der Pharmakotherapie der Kreislaufstörungen von Bedeutung zu sein.



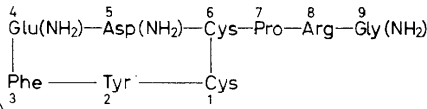
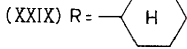
(XXVII)



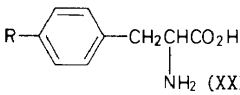
(XXXIII)



(XXVIII) R=C₃H₇

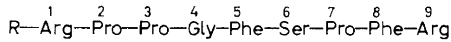


(XXXIV)



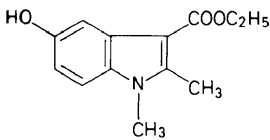
(XXX) R=COCH₂Br

(XXXI) R=NHCOCH₂Br

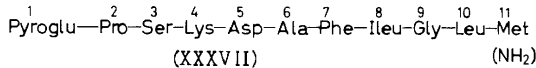


(XXXV) R=H

(XXXVI) R=Lys



(XXXII)



(XXXVII)

An dieser Stelle soll das hypotensive Präparat Dimecarbin (XXXII)⁵⁹ erwähnt werden, das eine gewisse Strukturverwandschaft zum Serotonin aufweist. Die Substanz wurde in der Sowjetunion von Grinev bereits im Jahre 1955 synthetisiert, aber erst neulich wurde ihre hypotensive Wirksamkeit und die therapeutische Verwendbarkeit festgestellt.

Nun müssen kurz die *peptidischen Verbindungen* erwähnt werden, die teilweise die Funktionen des Kreislaufsystems mächtig beeinflussen⁶⁰. In erster Reihe ist es das Angiotensin II, ein Octapeptid (XXXIII), das im Blutplasma entsteht. Es ist eine vasokonstriktive und blutdrucksteigernde Substanz von ungeheurer Wirksamkeit—noch ungef. 40 mal wirksamer als Noradrenalin. Therapeutisch wird das Hypertensin oder Angiotensinamid,

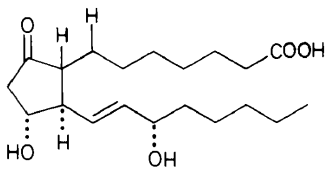
dh. 1-Asparaginyll-5-valylangiotensin II, verwendet und zwar zur Behandlung der schweren Schockzustände und weiter zum Regulieren der Hypotonie im Verlauf der Anästhesie. Die Kenntniss der Struktur und die stetige Entfaltung von Methoden der Peptidsynthese geben Anlass zur Herstellung von neuen und neuen Angiotensinanalogen⁶¹.

Auch das weitere peptidische Hormon, das cyclische Nonapeptid Vasopressin (XXXIV), besitzt neben seiner antidiuretischen Wirksamkeit vasopressorische Aktivität⁶², die jedoch nicht therapeutisch ausgenützt wird. Wie bekannt, wird sein mehr selektiv wirkendes Analogon Felypressin, dh. 2-Phenylalanin-8-lysin-vasopressin, verwendet. Indikationen sind wieder Schockzustände, lokale Ischaemie im Verlaufe der chirurgischen Eingriffe usw. Synthese von weiteren Vasopressinanaloga gehört sicherlich zu Wegen, auf denen man zu neuen potentiellen Kreislaufmitteln kommt. Sie könnten jedoch nur dann interessant sein, wenn sie einen höheren Grad der Selektivität in einer Richtung im Vergleich mit den natürlichen Peptiden aufweisen. Arbeiten, die in diese Richtung zielen, laufen zB. in Laboratorien der Tschech. Akademie der Wissenschaften in Prag. Interessant sind zB. die 2-O-Alkyltyrosin-8-lysin-vasopressine, deren Kreislaufwirkungen von Krejčí und Mitarbeiter⁶³ beschrieben wurden.

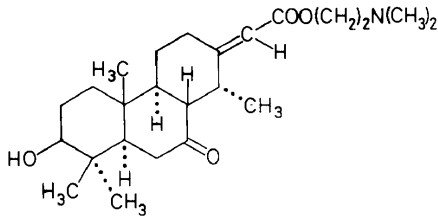
Weitere kreislaufaktive Peptide sind die sogen. plasmatischen Kinine, von denen am bedeutendsten das Nonapeptid Bradykinin (XXXV) und das Decapeptid Kallidin (XXXVI) sind. Diese Substanzen sind hochaktive Vasodilatantia und Hypotensiva; ihre Wirksamkeit ist jedoch so kurzfristig, dass sie klinisch unbrauchbar sind. Auch von der grossen Anzahl der Analoga⁶⁴, die synthetisiert wurden, zeigten bisher keine die nötige länger anhaltende hypotensive oder eine zweckmässige antagonistische Wirksamkeit. In dieser Richtung erwecken die decapeptidischen Analoga gewisse Hoffnungen, die in Laboratorien der Akademie der Wissenschaften in Moskau⁶⁵ synthetisiert wurden.

Ein weiteres gefässerweiternd und hypotensiv wirksames Peptid ist das Undecapeptidamid Eledoisin (XXXVII), das in der Giftdrüse des Fisches *Eledone moschata* vorkommt. Seiner Strukturermittlung folgten Synthesen von vielen Analogon und peptidischen Fragmenten⁶⁶. Hoffnungen auf praktische Verwendbarkeit sind offensichtlich sehr gering geworden, wie es die niedrige Zahl von experimentellen Arbeiten im letzten Jahr indiziert. Der Struktur und Wirksamkeit nach steht dem Eledoisin das Physalaemin nahe, ein weiteres natürliches Undecapeptidamid. Es wird auch als Basis zur Ableitung und Synthese von neuen Analogon verwendet⁶⁷, die wieder als potentielle Pharmakotherapeutika betrachtet werden können.

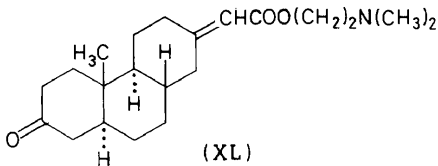
Seit einigen Jahren erweckt viel Interesse eine weitere Gruppe von Naturstoffen von Hormoncharakter, die biologisch hochaktiv sind und die als biologische Umwandlungsprodukte der essentiellen Fettsäuren identifiziert wurden. Es sind die *Prostaglandine*⁶⁸, die neben der hypotensiven Wirksamkeit einen komplexen Effekt auf das cardiovaskuläre System besitzen, weiter beeinflussen sie die glatte Muskulatur und den Fettstoffwechsel. Das Bild zeigt die Struktur wenigstens eines Grundkörpers der Reihe, der als Prostaglandin E₁ (XXXVIII) bezeichnet wird und hauptsächlich im Seminalplasma vorkommt. Die Formel deutet auf synthetische Zugänglichkeit und übereinstimmend damit findet man in der Literatur⁶⁹ aus der



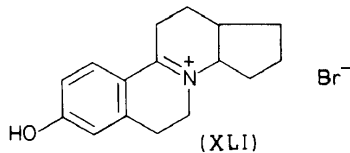
(XXXVIII)



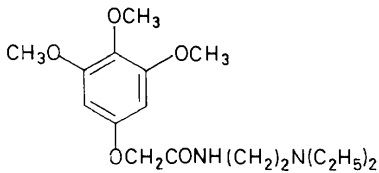
(XXXIX)



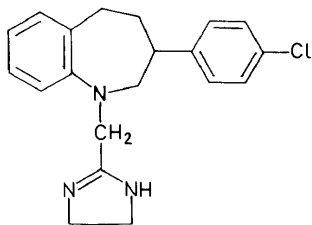
(XL)



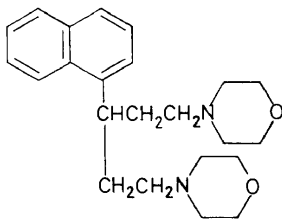
(XLI)



(XLII)



„SU-13197“



„DA 1686“

letzten Zeit Berichte über Totalsynthesen von Prostaglandinen und Analogen aus den Laboratorien von Upjohn Co., Ayerst Labs., McGill University in Montreal, Unilever Co., ETH Zürich und Smith Kline & French Labs. Hoffnungen auf praktische Verwendbarkeit sind inzwischen immer noch zweifelhaft. Arbeiten, die sich mit cardiovascularer Wirksamkeit der Prostaglandine befassen, werden jedoch häufiger⁷⁰.

In der Gruppe der *Cardiotonika*, deren Hauptwirkung der positiv inotrope Effekt, dh. die Steigerung der Kontraktionskraft des Herzmuskels ist, überwiegen gänzlich Naturstoffe von kompliziertem Bau, in erster Reihe die sog. Herzglykoside. Die Arzneimittelübersicht von Negwer⁷¹ führt insgesamt 28 Substanzen von diesem Typus auf, die sich in klinischer Verwendung befinden, oder die verwendet wurden. Es ist eine stabilisierte

klassische Gruppe, die sich nur sehr langsam um neue Glieder vermehrt⁷². Zu dieser Vermehrung kommt es entweder durch Isolieren von neuen Naturglykosiden, oder durch Partialsynthese von Analogen. Das Weltzentrum der Isolierungsarbeiten ist das Universitätsinstitut von Reichstein in Basel; die Zahl von Mitteilungen dieser Gruppe über Glykoside und Aglykone hat bereits 300 überschritten⁷³. In letzten Jahren befassen sich mit der Isolierung auch Laboratorien in der Sowjetunion⁷⁴, wovon auch Berichte über Partialsynthesen kommen; diese werden auch in Japan, in Deutschland, den Vereinigten Staaten und andernorts studiert⁷⁵.

Auf dem letzten Kongress der Amerikanischen chemischen Gesellschaft referierten Ferland und Mitarbeiter⁷⁶ über die Umwandlung der natürlichen Cardenolide durch Einwirkung von Ammoniak und Alkylaminen in die entsprechenden hexacyclischen gesättigten Lactame und weitere Substanzen. Die Produkte sind offensichtlich carditonisch aktiv, wie aus dem Titel der Mitteilung folgt, die mir leider nur in Form einer kurzen Zusammenfassung zur Verfügung stand.

Eine andere Naturstoffgruppe, die digitalisähnliche cardiotonische Wirksamkeit besitzt, sind die Erythrophleum-Alkaloide, in erster Reihe das Cassain (XXXIX), dessen Totalsynthese im J. 1966 durchgeführt wurde. Daum, Clarke und Mitarbeiter⁷⁷ publizierten eine Reihe von vier Mitteilungen über totalsynthetische Cassain-Analoga. Während tricyclische, dem Cassain weitgehend ähnliche Verbindungen vom Typus (XL) inotrope Wirksamkeit in sehr niedrigen, cassainähnlichen Dosen aufwiesen, haben die stark vereinfachten Modelle höchstens Spuren der cardiotonischen Aktivität. Eine sehr interessante Struktur stellt das Chindoniumbromid (XLI)⁷⁸ dar, das als typischste pharmakodynamische Eigenschaft den positiv inotropen Effekt aufweist; die Substanz wird bei Schockzuständen verwendet.

Vom Standpunkt der chirurgischen Eingriffe am Herzen werden auch die Cardioplegika, dh. Substanzen mit cardioinhibierender Wirksamkeit, interessanter. Kosegarten und Mitarbeiter⁷⁹ studierten von diesem Gesichtspunkt eine Reihe von Cyclohexanol- und Cyclohexylamin-Derivaten und beschrieben als wirksamste Verbindung das *trans*-2-(*p*-Chlorphenyl)-*N,N*-dimethylcyclohexylamin.

Die Gruppe der *antiarrhythmisch wirksamen Substanzen* ist strukturmässig ziemlich uneinheitlich. Diese Tatsache wird schon durch die Struktur der Grundprototypen angedeutet; es sind dies Chinidin, Ajmalin, Spartein und Prokainamid. Das relativ neueste ist das Ajmalin⁸⁰, das im Jahre 1967 zum erstenmal totalsynthetisch hergestellt wurde⁸¹.

Bei der Synthese von einigen 3,4,5-Trimethoxyphenoxyessigsäurederivaten stiess unsere Arbeitsgruppe⁸² auf das antiarrhythmisch wirksame Trimethoxyphenoxamid (XLII). Es ist eine Substanz vom Prokainamidtypus, dem sie auch durch ihre Aktivität ähnelt. Ihr Vorteil ist die deutliche gefässerweiternde Wirkung. Tagijeva⁸³ beschreibt einen hohen Grad der antiarrhythmischen Wirksamkeit für das *N,N'*-Malonyl-bis-procain.

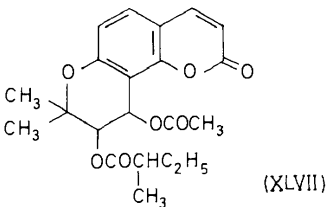
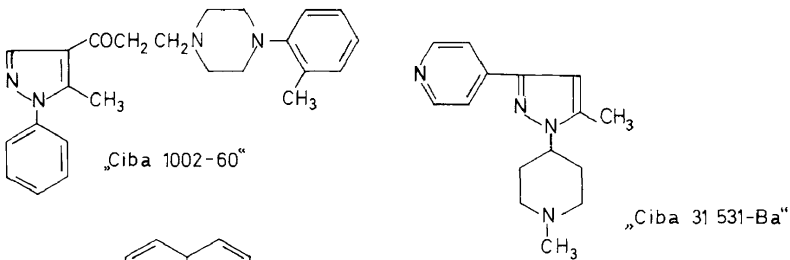
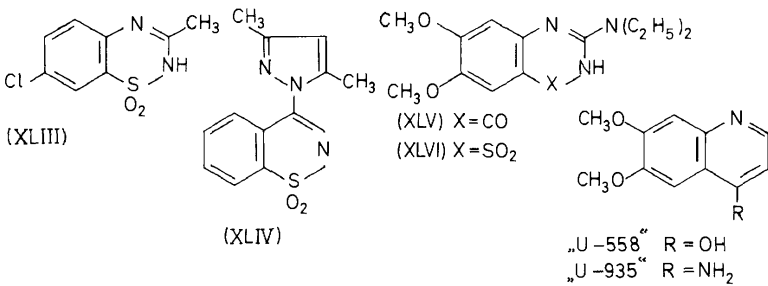
Werner und Mitarbeiter⁸⁴ studierten vom Standpunkt der antiarrhythmischen Wirksamkeit eine Reihe von Imidazolinylmethylderivaten einiger bicyclischer und tricyclischer Systeme. Als wirksamste wurde die Verbindung 'SU-13.197' ausgewählt. Ein interessanter Typ der anti-arrhythmischen

Substanz ist die Verbindung 'DA 1686', vorläufig beschrieben von Bianchi und Mitarbeiter⁸⁵.

Wenn ich die Gruppe der Antiarrhythmika vom Standpunkt der Struktur als uneinheitlich bezeichnete, gilt es noch viel mehr von der Gruppe der *Hypotensiva*⁸⁶. Beeinflussung des Blutdrucks ist eine sehr verbreitete biologische Eigenschaft von organischen Verbindungen, besonders von den stickstoffhaltigen und aus diesen speziell von Aminen. Die blutdrucksteigernde Wirkung ist dabei ziemlich selten, die hypotensive daher fast üblich. Der Blutdruck wird durch viele Mechanismen herabgesetzt und so wurde ein Teil der Hypotensiva bereits in den diskutierten Gruppen erwähnt. Nun also die restlichen Antihypertensiva.

Die Gruppe der *Rauwolfia-Alkaloide*⁸⁷ und Analogen zeigt in letzter Zeit deutliche Zeichen der Stagnation. Vor wenigen Jahren war diese Gruppe noch im Mittelpunkt des Interesses, aber im letzten Jahr konnte ich keine neuen Strukturen in diesem Gebiet verzeichnen. Eine ähnliche Lage existiert in der Gruppe der Veratrum-Alkaloide. Die nun durchgeführten Totalsynthesen von Jervin und Veratramin⁸⁸, neue Partialsynthesen und Strukturermittlungen⁸⁹ sind durchwegs Fortschritte, die der Naturstoffchemie zugehören.

Die Bedeutung der Diuretika in der Therapie der Hypertonie ist ganz allgemein anerkannt; trotzdem ist es nicht möglich, diese Gruppe nun zu behandeln. Nur die Entwicklung soll erwähnt werden, die mit der Struktur



des Diazoxids (XLIII) zusammenhängt. Traverso, Whitehead und Mitarbeiter⁹⁰ publizierten eine Reihe von drei Mitteilungen über die hypotensiven 1,2-Benzisothiazol-1,1-dioxide, bei der sie aus dem Befund der hypotensiven Aktivität der Substanz (XLIV) an renal hypertonischen Ratten ausgingen. Als Strukturverwandte des Diazoxids können auch die 2-Amino-4(3H)-chinazolinone⁹¹ betrachtet werden, von denen besonders das 2-Diäthylamino-6,7-dimethoxyderivat (XLV) pharmakologisch interessant ist und sich bereits in vorläufigen Versuchen an Hypertonikern bewährte. Der Versuch von dieser Substanz zu einer dem Diazoxid noch näheren zu kommen, dh. der Substanz (XLVI), erfüllte nicht die Hoffnungen⁹². Auch für das 6,7-Dimethoxy-4-hydroxychinolin 'U-558' wurde hypotensive Wirksamkeit angegeben⁹³; sie soll die Folge von α -adrenergischer Blockade und der direkten muskulotropen Wirksamkeit sein. Für das ähnliche Amin 'U-935' wird dagegen hypotensive Wirkung von zentralem Mechanismus angegeben⁹⁴. Arya und Mitarbeiter⁹⁵ beschrieben ein Hypotensivum von interessanter Struktur—die Verbindung 'CIBA 1002-Go'. Die Wirkung resultiert aus dem zentralen Mechanismus, der peripheren Gefässerweiterung und der adrenolytischen Wirkung.

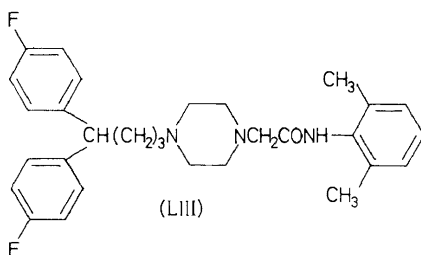
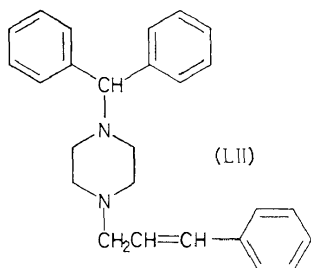
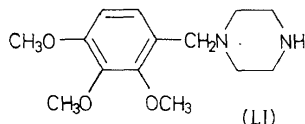
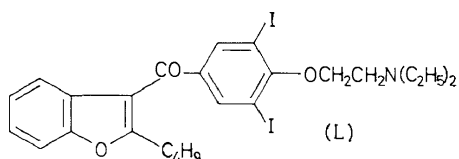
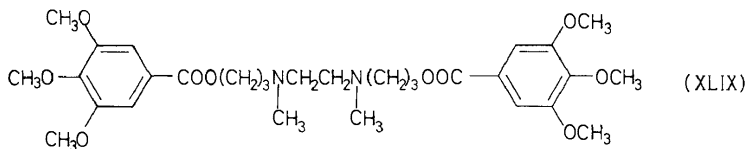
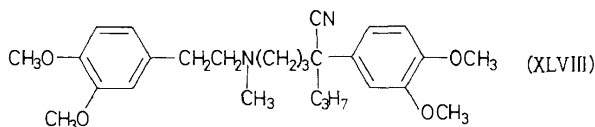
Die *gefässerweiternden Substanzen* besitzen auch ein sehr breites und schwer definierbares Strukturfeld. Von neuen peripheren Vasodilantien ist das Präparat 'Ciba 31.531-Ba', studiert von Brunner und Mitarbeiter⁹⁶, erwähnenswert. Die Substanz wirkt besonders auf die Lungenstrombahn, und diese Wirkung ist wahrscheinlich das Resultat der direkten Beeinflussung der glatten Muskulatur.

Von den stickstofffreien Coronardilantien soll nur das Visnadin (XLVII) genannt werden, eine Natursubstanz aus *Ammi visnaga*, über die neue experimentelle sowie klinische Berichte vorliegen⁹⁷. Die Substanz wirkt günstig bei chronisch-degenerativen Myocardschäden.

In der Reihe der stickstoffhaltigen Coronardilantia muss in erster Reihe das Prenylamin⁹⁸ erwähnt werden, das freilich bereits zum Prototyp geworden ist. Es gibt neue Berichte über das Iproveratril (XLVIII)⁹⁹; das Präparat hat teilweise den Charakter eines β -Blockers. Das Hexobendin (XLIX)¹⁰⁰ hat im Molekül das typische Reserpinfragment, den Rest der 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure.

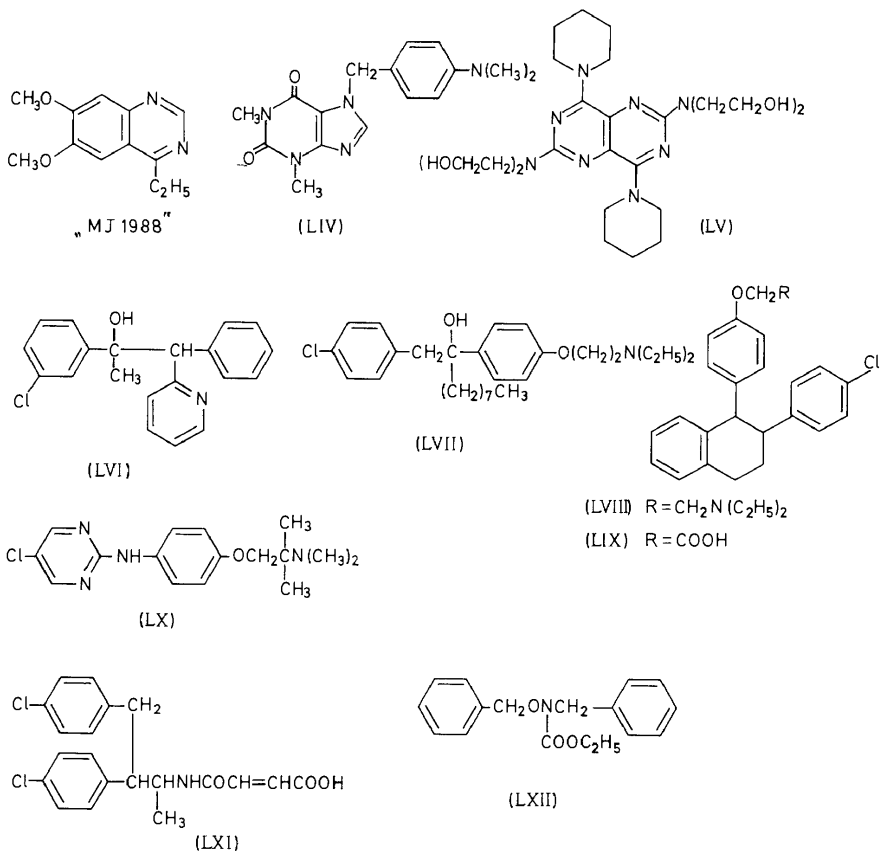
Weiter gehören die heterocyclischen Coronardilantia hierher. Das Benzofuranderivat Amiodaron (L) wird besonders in einigen Arbeiten von Charlier und Mitarbeiter¹⁰¹ beschrieben. Den weiteren drei Verbindungen ist der Piperazinrest gemeinsam. Die erste ist das Trimetazidin (LI)¹⁰². Die zweite ist das Cinnarizin (LII)¹⁰³, das zuerst als Antihistaminikum in die Praxis eingeführt wurde, und erst später wurden seine coronarerweiternde und Antiangiotensin-Wirksamkeit aufgefunden. Die dritte Substanz ist das Lidoflazin (LIII), das eine Depot-Wirkung besitzt¹⁰⁴.

Von den bicyclischen Verbindungen wird das 6,7-Dimethoxy-4-äthylchinazolin 'MJ 1988'¹⁰⁵ als eine cardiostimulierende, gefässerweiternde und broncholytische Substanz beschrieben. Das neue *N*-(4-Dimethylaminobenzyl)derivat von Theophyllin (LIV)¹⁰⁶ soll bei guter coronarerweiternden Wirkung frei von zentral stimulierender Wirksamkeit sein. Das Dipyramidol (LV) wurde vor einigen Jahren eingeführt; trotzdem gibt es immer neue experimentelle Arbeiten, die sich mit diesem Präparat befassen¹⁰⁷.



Zum Schluss muss noch die Gruppe der *hypocholesterolämischen Substanzen* kurz berührt werden, bei denen eine günstige Wirkung bei der Prophylaxe und Therapie der Arteriosklerose vorausgesetzt wird. Eine typische Gruppe sind hier die steroiden Verbindungen vom Oestrogen-Typus¹⁰⁸. Auch die synthetischen Hypocholesterolämika stehen grösstenteils den Oestrogenen strukturmässig nahe. Burckhalter und Mitarbeiter¹⁰⁹ synthetisierten und prüften eine Reihe von mehr als 130 2-(2-Pyridyl)-1,2-diarylalkanolen und Analogen, von denen die Substanz (LVI) die höchste hypocholesterolämische Wirkung bei Rattenmännchen und oraler Verabreichung aufwies; beim Menschen ist sie jedoch unwirksam. Weitere Substanzen vom ähnlichen Typus besitzen ein Aminoalkylätherfragment. Dies ist der Fall bei der Substanz (LVII), beschrieben von Boissier¹¹⁰, die chemisch verwandt mit Triparanol ist und die den Cholesterol- und Lipid-Spiegel im Blutplasma von Ratten herabsetzt. Die weiteren zwei Substanzen (LVIII) und (LIX) wurden von Bencze¹¹¹ beschrieben; die erste besitzt neben der hypocholesterolämischen auch die Antifertilität-Wirksamkeit. Eine hochaktive Substanz ist weiter das von Bach und Mitarbeiter¹¹² beschriebene *p*-Aminophenol-ätherderivat (LX).

Erst nun wurde die Chemie von Benzmalacen (LXI) publiziert¹¹³, eines vor längerer Zeit beschriebenen Hypocholesterolämikums. Eine signifikante Wirkung wurde auch bei den *N*-Acyl-*O*-aralkylhydroxylaminen¹¹⁴, zB. der



Verbindung (LXII), festgestellt. Eine zuverlässige Stellung wird vom bekannten Clofibrat bezogen¹¹⁵.

So bin ich am Ende meiner Übersicht angelangt. Verzeihen Sie mir bitte ihre Unvollkommenheit in mehreren Richtungen, der ich mir sehr gut bewusst bin. Das Gebiet der Substanzen, die Kreislauf und Herz-tätigkeit beeinflussen, ist allzu weit, um es vollkommen überblicken zu können. Auch im letzten Jahr wurde auf diesem Gebiet viel Neues geschaffen. Ich habe jedoch den Eindruck, dass in diesem Jahr ziemlich wenig an Fortschritt von massgebender Bedeutung erzielt wurde. Zu der ziemlich hohen Anzahl von Strukturen neuer Substanzen muss ich beifügen, dass es meistens gar nicht möglich ist, nun zu entscheiden, welche von diesen Verbindungen wirklich bedeutend sind und welche ihren Platz in der Pharmakotherapie finden werden. Die Patentliteratur wurde absichtlich vermieden. Dabei ist es klar, dass viele Arbeitsgruppen die chemischen Resultate fast ausschliesslich in Patentschriften beschreiben. Aus Zeitmangel war es nicht möglich, die rein chemischen Aspekte zu diskutieren, dh. die Fragen der Strukturaufklärung, Stereochemie, physikochemischen Eigenschaften, Synthese, von Metabolismus usw. Die Übersicht war also nicht

vollständig und konnte es nicht sein. Ich bitte also nochmals um nachsichtige Beurteilung und danke Ihnen für die Aufmerksamkeit.

Literatur

- ¹ A. Burger. *Medicinal Chemistry*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1960.
- ² L. S. Goodman und A. Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 3rd. Ed., The Macmillan Co., New York, 1965.
- ³ K. H. Becker und J. Dörner. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 28 (1967).
- ⁴ H.-A. Oelkers. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 25 (1967).
- ⁵ H. J. Thum. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1449 (1967).
- ⁶ A. A. Larsen, W. A. Gould, H. R. Roth, W. T. Comer, R. H. Uloth, K. W. Dungan und P. M. Lish. *J. Med. Chem.* **10**, 462 (1967).
P. M. Lish und K. W. Dungan. *Pharmacologist* **8**, 197 (1966).
- ⁷ N. B. Chapman, K. Clarke, R. M. Pinder und S. N. Sawhney. *J. Chem. Soc.(C)* 293 (1967).
- ⁸ R. M. Pinder und A. Burger. *J. Pharm. Sci.* **56**, 970 (1967).
- ⁹ E. Tóth, G. Fassina und E. Santi Soncin. *Arch. int. pharmacodyn.* **169**, 375 (1967).
- ¹⁰ R. Santi, M. Ferrari, C. E. Tóth, A. R. Contessa, G. Fassina, A. Bruni und S. Luciani. *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 45 (1967).
- ¹¹ K. J. Broadley und D. J. Roberts. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **31**, 169 (1967).
- ¹² G. E. Ulyot und J. F. Kerwin. *Medicinal Chemistry*, Vol. 2, p. 234, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1956.
J. D. P. Graham. *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 2, p. 132, Butterworths, London, 1962.
- ¹³ K. Credner und R. Graebner. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 305 (1967).
D. Zurwehme. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 310 (1967).
- ¹⁴ N. B. Chapman, R. M. Scrowston und R. Westwood. *J. Chem. Soc. (C)* 528 (1967).
- ¹⁵ S. Hayao, H. J. Haverá, W. G. Strycker, T. J. Leipzig und R. Rodriguez. *J. Med. Chem.* **10**, 400 (1967).
R. Rodriguez, E. Hong, H. Vidrio und E. G. Pardo. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **148**, 54 (1965).
- ¹⁶ J. H. Biel und B. K. B. Lum. *Fortschr. d. Arzneimittelforsch.* (E. Jucker, Herausgeb.) **10**, 46 (1966) (Birkhäuser Verlag, Basel).
- ¹⁷ P. A. Bond und E. Howe. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 1261 (1967).
- ¹⁸ P. A. Bond. *Nature* **213**, 721 (1967).
- ¹⁹ G. Ferrari, C. Casagrande und M. Canova. *Boll. Chim. Farm.* **103**, 32 (1964).
C. Casagrande und G. Ferrari. *Farmaco, Ed. sci.* **21**, 229 (1966).
G. Marchetti, L. Merlo und V. Nosedá. *Arzneimittel-Forsch.* **18**, 43 (1968).
R. Ferrini. *Arzneimittel-Forsch.* **18**, 48 (1968).
G. Bertaccini, M. Impicciatore, O. Visioli und G. Malagnino. *Farmaco, Ed. sci.* **23**, 183 (1968).
- ²⁰ P. Pratesi. *Pure Appl. Chem.* **6**, 435 (1963).
- ²¹ B. Levy. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **156**, 452 (1967).
- ²² U. M. Teotino, L. P. Friz, G. Steis und D. Della Bella. *Farmaco, Ed. sci.* **17**, 252 (1962).
W. Murmann und Mitarb. *Boll. Chim. Farm.* **105**, 203, 292, 512 (1966); **106**, 101, 251 (1967).
M. Piva und R. Ongari. *Arzneimittel-Forsch.* **18**, 179 (1968).
- ²³ R. H. Uloth, J. R. Kirk, W. A. Gould und A. A. Larsen. *J. Med. Chem.* **9**, 88 (1966).
P. Aramandia und A. J. Kaumann. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **155**, 259 (1967).
D. M. Aviado, L. E. Folle und J. Pisanty. *Arch. int. pharmacodyn.* **168**, 323 (1967).
- ²⁴ V. Šmejkal, V. Trčka, M. Vaněček, J. Weichet und L. Bláha. *Thérapie* **22**, 1343 (1967).
- ²⁵ A. Brändström, H. Corrodi, U. Junggren und T.-E. Jönsson. *Acta Pharmaceut. Suec.* **3**, 303 (1966).
B. Ablad und andere. *Acta pharmacol. toxicol.* **25**, Suppl. 2 (1967).
- ²⁶ M. Wilhelm, P. Hedwall und M. Meier. *Experientia* **23**, 651 (1967).
H. Brunner, P. R. Hedwall und M. Meier. *Arzneimittel-Forsch.* **18**, 164 (1968).
T. Grandjean und J. L. Rivier. *Brit. Heart J.* **30**(1), 50 (1968).

- ²⁷ E. Adlerová, V. Trčka, V. Šmejkal und M. Protiva. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **34**, 479 (1968).
- ²⁸ V. Haefely, A. Huerlimann und H. Thoenen. *Angiologica* **4**(3-4), 203 (1967); *Chem. Abstr.* **67**, 62 746 (1967).
- ²⁹ G. R. Ehrhart und E. Lindner. *Arzneimittel-Forsch.* **18**, 291 (1968).
- ³⁰ P. C. Jain, V. Kapoor, N. Anand, G. G. Patnaik, A. Ahmad und M. M. Vohra. *J. Med. Chem.* **11**, 87 (1968).
- ³¹ N. G. Moran und andere. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **139**(3), 541-1009 (1967).
- ³² F. C. Gopp. *Advances in Drug Research*, Vol. 1, p. 161 (N. J. Harper und A. B. Simmonds, Herausg.), Academic Press, New York, 1964.
- ³³ M. Rajšner, V. Trčka, A. Hornych und M. Protiva. *Bisher unveröffentlicht*.
- ³⁴ K. Kadzielawa und W. Gumulka. *Arch. int. pharmacodyn.* **170**, 287 und 297 (1967).
- ³⁵ G. Kroneberg, K. Schlossmann und K. Stoepel. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 199 (1967).
- ³⁶ J. Bath, D. Pickering und R. Turner. *Brit. Med. J.* No. 5578, 519 (1967).
P. E. Leveque. *Arch. int. pharmacodyn.* **163**, 422 (1966).
- ³⁷ J. H. Short und T. D. Darby. *J. Med. Chem.* **10**, 833 (1967).
- ³⁸ A. L. Green, R. Fielden, D. G. Bartlett, M. J. Cozens, R. J. Eden und D. W. Hills. *J. Med. Chem.* **10**, 1006 (1967).
R. Fielden. *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 217 (1967).
R. Fielden und A. L. Green. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **30**, 155 (1967); **32**, 350 (1968).
- ³⁹ J. Augstein, S. M. Green, A. M. Monro, T. I. Wrigley, A. R. Katritzky und G. J. T. Tidley. *J. Med. Chem.* **10**, 391 (1967).
T. D. W. Lawrie, A. R. Lorimer, S. G. McAlpine und H. Reinert. *Brit. Med. J.* **1**, 402 (1964).
- ⁴⁰ R. H. Burnell und G. M. Maxwell. *Arch. int. pharmacodyn.* **163**, 465 (1966).
J. Ruedy und R. O. Davies. *Clin. Pharmacol. Therap.* **8**, 38 (1967).
V. Vejlsgaard, M. Christensen und E. Clausen. *Brit. Med. J.* **II**, 598 (1967).
- ⁴¹ A. M. Monro, G. W. H. Potter und M. J. Sewell. *J. Med. Chem.* **10**, 880 (1967).
- ⁴² W. Kobinger und A. Walland. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 292 (1967).
H. Kündig, H. Monnier, N. W. Levin und R. W. Charlton. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1440 (1967).
M. Davidov, N. Kakaviatos und F. A. Finnerty Jr. *Clin. Pharmacol. Therap.* **8**, 810 (1967).
W. Kobinger und A. Walland. *Europ. J. Pharmacol.* **2**, 155 (1967).
J. R. Boissier, J. F. Giudicelli, J. Fichelle, H. Schmitt und H. Schmitt. *Europ. J. Pharmacol.* **2**, 333 (1968).
H. Schmitt, H. Schmitt, J. R. Boissier, J. F. Giudicelli und J. Fichelle. *Europ. J. Pharmacol.* **2**, 340 (1968).
G. P. Sherman, G. J. Grega, R. J. Woods und J. P. Buckley. *Europ. J. Pharmacol.* **2**, 326 (1968).
G. M. Simpson, E. Kunz-Bartholini und T. P. S. Watts. *J. Clin. Pharmacol.* **7**, 221 (1967).
A. A. Sugarman. *J. Clin. Pharmacol.* **7**, 226 (1967).
- ⁴³ G. Kroneberg, A. Oberdorf, F. Hoffmeister und W. Wirth. *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **256**, 257 (1967).
- ⁴⁴ M. R. Bell, J. O. Hoppe, H. E. Lape, D. Wood, A. Arnold und W. H. Selberis. *Experientia* **23**, 298 (1967); *Federation Proc.* **26**(2), No. 1128 (1967).
- ⁴⁵ I. B. Simon, V. P. Vvedenskij, E. S. Rozovskaja und R. I. Agranovitch. *Chim. Farm. Zh.* (6), 13 (1967).
- ⁴⁶ M. Doda und K. Nádor. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* **31**, 177 und 257 (1967).
- ⁴⁷ R. T. Brittain, J. B. Farmer, D. Jack, L. E. Martin und A. C. Ritchie. *Nature* **213**, 731 (1967).
V. A. Cullum, J. B. Farmer und S. L. Handley. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **31**, 435 (1967).
- ⁴⁸ M. D. Day und M. J. Rand. *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 395 (1967).
M. Henning und P. A. Van Zwieten. *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 403 (1967).
D. Horwitz, W. A. Pettinger, H. Orvis, R. E. Thomas und A. Sjoerdsma. *Clin. Pharmacol. Therap.* **8**, 224 (1967).
K. J. Paquet und F. Blittersdorf. *Med. Welt* 794 (1967).
- ⁴⁹ E. J. Glamkowski, G. Gal, M. Sletzing, C. C. Porter und L. S. Watson. *J. Med. Chem.* **10**, 852 (1967).
- ⁵⁰ S. J. Norton und E. Sanders. *J. Med. Chem.* **10**, 961 (1967).

- ⁵¹ A. Carlsson und H. Corrodi. *Helv. Chim. Acta* **45**, 270 (1962); **46**, 2271 (1963); **47**, 1340 (1964).
B. Werdinius. *Acta pharmacol. toxicol.* **25**, 24 (1967).
- ⁵² J. T. Suh, C. I. Judd und F. E. Kaminski. *J. Med. Chem.* **10**, 262 (1967).
- ⁵³ J. I. DeGraw, M. Cory, W. A. Skinner, M. C. Theisen und C. Mitoma. *J. Med. Chem.* **11**, 225 (1968).
- ⁵⁴ W. S. Saari, J. Williams, S. F. Britcher, D. E. Wolf und F. A. Kuehl, Jr. *J. Med. Chem.* **10**, 1008 (1967).
- ⁵⁵ R. E. Giles und J. W. Miller. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **157**, 55 (1967).
- ⁵⁶ K. Nádor. *Fortschr. d. Arzneimittel-Forsch.* (E. Jucker, Herausg.) **2**, 297 (1960) (Birkhäuser Verlag, Basel).
- ⁵⁷ J. R. Boissier, R. Ratouis, C. Dumont, L. Taliani und J. Forest. *J. Med. Chem.* **10**, 86 (1967).
M. P. Mertes, S. A. Nerurkar und E. J. Walaszek. *J. Med. Chem.* **11**, 106 (1968).
L. M. Rice und C. H. Grogan. *J. Med. Chem.* **11**, 185 (1968).
A. W. Pirccio, P. J. Parisek, E. J. Groskinsky und C. S. Kremetz. *Arch. int. pharmacodyn.* **163**, 427 (1966).
A. S. Lebedeva. *Chim.-Farm. Zh.* (1), 26 (1967).
G. J. Di Gregorio und J. R. Dipalma. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **30**, 531 (1967).
- ⁵⁸ R. G. Taborsky, P. Delvigs, D. Palaic und M. Bumpus. *J. Med. Chem.* **10**, 403 (1967).
- ⁵⁹ A. N. Grinev, N. K. Kulbovsckaja und A. P. Terentev. *Zh. Obshch. Khim.* **25**, 1355 (1955).
F. A. Trofimov, K. S. Sadurskij, V. I. Byrichin, A. N. Grinev und V. I. Švedov. *Chim.-Farm. Zh.* (6), 19 (1967).
F. A. Trofimov, V. I. Nozdrič, A. N. Grinev und V. I. Švedov. *Chim.-Farm. Zh.* (7), 22 (1967).
T. S. Kučkina. *Vratsch. Delo* (9), 56 (1967).
- ⁶⁰ G. D. Law. *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol. 4, p. 125 und 134, Butterworths, London, 1965.
- ⁶¹ M. C. Khosla, R. R. Smeby und F. M. Bumpus. *Biochemistry* **6**, 754 (1967).
W. K. Park, R. R. Smeby und F. M. Bumpus. *Biochemistry* **6**, 3458 (1967).
- ⁶² J. Nakano. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **157**, 19 (1967).
- ⁶³ I. Krejčí, B. Kupková und I. Vávra. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **30**, 497 (1967).
- ⁶⁴ N. Yanaihara, M. Sekiya und Mitarb. *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **15**, 82 und 110 (1967).
K. Suzuki und T. Abiko. *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **15**, 1508 (1967).
E. G. Erdős. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 1035 (1967).
V. H. Donaldson und O. D. Ratnoff. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **125**, 145 (1967).
- ⁶⁵ G. A. Ravdel, M. P. Filatova, L. A. Shehukina, T. S. Paskhina, M. S. Surovikina, S. S. Trapeznikova und T. P. Egorova. *J. Med. Chem.* **10**, 242 (1967); *Farmakol. i toksikol.* **30**(4), 467 (1967).
- ⁶⁶ L. Bernardi, R. De Castiglione, G. B. Fregnan und A. H. Glässer. *J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 95 (1967).
H. Niedrich und E. Löwe. *J. Prakt. Chem.* **35**(4), 213 (1967).
- ⁶⁷ L. Bernardi, G. Bosio, R. De Castiglione und O. Goffredo. *Gazz. Chim. Ital.* **97**, 1837, 1848 und 1858 (1967).
- ⁶⁸ S. Bergström. *Science* **157**, 382 (1967).
- ⁶⁹ P. F. Beal, J. C. Babcock und F. H. Lincoln. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3131 (1966).
J. F. Bagli, T. Bogri, R. Deghenghi und K. Wiesner. *Tetrahedron Lett.* (5), 465 (1966); (1), 5 (1967).
G. Just und G. Simonovitch. *Tetrahedron Lett.* (22), 2093 (1967).
C. B. Struijk, R. K. Beerthuis, H. J. J. Pabon und D. A. Van Dorp. *Rec. trav. chim.* **85**, 1223 (1966).
H. J. J. Pabon, L. Van Der Wolf und D. A. Van Dorp. *Rec. trav. chim.* **85**, 1251 (1966).
D. H. Nugteren, H. Vonkeman und D. A. Van Dorp. *Rec. trav. chim.* **86**, 1237 (1967).
E. Hardegger, H. P. Schenk und E. Broger. *Helv. Chim. Acta* **50**, 2501 (1967).
K. G. Holden, B. Hwang, K. R. Williams, J. Weinstock, M. Harman und J. A. Weisbach. *Tetrahedron Lett.* (13), 1569 (1968).
- ⁷⁰ G. M. Maxwell. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **31**, 162 (1967).
- ⁷¹ J. Nakano und J. R. McCurdy. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **156**, 538 (1967).
- ⁷² M. Negwer. *Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma*. 3. Auflage, Akademie-Verlag, Berlin, 1966.

- ⁷² A. Stoll. *Medicinal Chemistry*, Vol. 2, p. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1956.
- ⁷³ A. S. Bhatnagar, W. Stöcklin und T. Reichstein. *Helv. Chim. Acta* **51**, 148 (1968).
- ⁷⁴ V. A. Maslennikova, G. L. Genkina, P. U. Umarova, A. M. Nabruzova und N. K. Abubakirov. *Khim. prirod. soed.* 173 (1967).
- ⁷⁵ I. F. Makarevič. *Chim.-Farm. Zh.* (6), 29 (1967); *Chimia prirod. soed.* 217 (1967).
M. Okada und Y. Saito. *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **15**, 352 (1967).
R. Tschesche, M. Baumgarth und P. Welzel. *Tetrahedron* **23**, 249 (1967).
M. E. Wolff und W. Ho. *J. Org. Chem.* **32**, 1839 (1967).
S. M. Kupchan, M. Mokotoff, R. S. Sandhu und L. E. Hokin. *J. Med. Chem.* **10**, 1025 (1967).
C. Bianchi. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **29**, 280 (1967).
- ⁷⁶ J. M. Ferland, Y. Lefebvre und R. Deghenghi. 155th ACS National Meeting, San Francisco, Calif., Apr. 1-5, 1968; Abstr. of Papers N-69.
- ⁷⁷ S. J. Daum, P. E. Shaw, R. L. Clarke und Mitarb. *J. Org. Chem.* **32**, 1427 und 1435 (1967); *J. Med. Chem.* **10**, 582 und 593 (1967).
- ⁷⁸ R. E. Brown, D. M. Lustgarten, R. J. Stanaback, M. W. Osborne und R. I. Meltzer. *J. Med. Chem.* **7**, 232 (1964).
M. W. Osborne und M. M. Winbury. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **147**, 212 (1965).
M. W. Osborne, H. M. Rowe, R. N. Kaufman, M. C. Johnson, W. Willems und M. M. Winbury. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **147**, 225 (1965).
- ⁷⁹ D. C. Kosegarten, J. J. De Feo und D. R. De Fanti. *J. Pharm. Sci.* **56**, 1004 (1967).
- ⁸⁰ G. Forster und M. Holzmann. *Schweiz. med. Wochschr.* **97**, 185 und 216 (1967).
- ⁸¹ S. Masamune, S. K. Ang, C. Egli, N. Nakatsuka, S. K. Sarkar und Y. Yasunari. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 2506 (1967).
- ⁸² I. Jirkovský, J. Hladovec und M. Protiva. Bisher nicht veröffentlicht.
- ⁸³ Z. D. Tagijeva. *Farmakol. i toksikol.* **30**(4), 428 (1967).
- ⁸⁴ L. H. Werner, S. Ricca, A. Rossi und G. De Stevens. *J. Med. Chem.* **10**, 575 (1967).
- ⁸⁵ C. Bianchi, T. Bruzzese, S. Casadio, G. Coppi, G. Pala, G. P. Sanna und C. Turba. *Experientia* **23**, 243 (1967).
- ⁸⁶ R. Wien. *Progress in medicinal chemistry*, Vol. 1, p. 34, Butterworths, London, 1961.
E. Schlittler, J. Druey und A. Marxer. *Fortschr. d. Arzneimittel-Forsch.* (E. Jucker, Herausg.) **4**, 295 (1962) (Birkhäuser Verlag, Basel).
E. D. Freis und C. J. Cavallito. *Molecular modification in drug design*, Advances in Chem. Series **45**, 67 und 77 (1964).
- ⁸⁷ R. A. Lucas. *Progress in medicinal chemistry*, Vol. 3, p. 146, Butterworths, London, 1963.
- ⁸⁸ T. Masamune, M. Takasugi, A. Murai und K. Kobayashi. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4521 (1967).
T. Masamune, N. Sato, K. Kobayashi, I. Yamazaki und Y. Mori. *Tetrahedron* **23**, 1591 (1967).
W. S. Johnson, H. A. P. de Jongh, G. E. Coverdale, J. W. Scott und U. Burckhardt. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4523 (1967).
W. S. Johnson, J. M. Cox, D. W. Graham und H. W. Whitlock, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4524 (1967).
- ⁸⁹ J. Tomko, A. Vassová, G. Adam, K. Schreiber und E. Höhne. *Tetrahedron Lett.* No. 40, 3907 (1967).
G. Adam, K. Schreiber, J. Tomko und A. Vassová. *Tetrahedron* **23**, 167 (1967).
J. Tomko, G. Adam und K. Schreiber. *J. Pharm. Sci.* **56**, 1039 (1967).
- ⁹⁰ J. J. Traverso, G. W. Whitehead, J. F. Bell, H. E. Boaz und P. W. Willard. *J. Med. Chem.* **10**, 840, 844 und 849 (1967).
- ⁹¹ M. Schach von Wittenau und T. F. Brewer. *J. Med. Chem.* **10**, 729 (1967).
H.-J. Hess, T. H. Cronin und A. Scriabine. *J. Med. Chem.* **11**, 130 (1968).
- ⁹² T. H. Cronin und H.-J. Hess. *J. Med. Chem.* **11**, 136 (1968).
- ⁹³ P. L. Cox, J. P. Heotis und J. A. Buzard. *Arch. int. pharmacodyn.* **168**, 450 (1967).
- ⁹⁴ B. S. Jandhyala, G. J. Grega und J. P. Buckley. *Arch. int. pharmacodyn.* **167**, 217 (1967).
- ⁹⁵ V. P. Arya, R. S. Grewal, J. Davis und C. L. Kaul. *Experientia* **23**, 514 (1967).
- ⁹⁶ H. Brunner, K. Eichenberger, M. Meier, M. Wilhelm und P. Schmidt. *Experientia* **22**, 208 (1966).
L. Granata, G. Losano und A. Pasque. *Arch. int. pharmacodyn.* **165**, 191 (1967).
- ⁹⁷ H. Erbring, H. Uebel und G. Vogel. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 283 (1967).
R. Bargheer, G. Fiegel, S. Saito und W. Guttman. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 288 (1967).

- ⁹⁸ H. Obianwu. *Acta pharmacol. toxicol.* **25**, 127 und 141 (1967).
- ⁹⁹ H. Haas und E. Busch. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 257 (1967).
E. Rodrigues-Pereira und A. P. Viana. *Arzneimittel-Forsch.* **18**, 175 (1967).
L. Benda, D. Doneff, A. Luif und K. Moser. *Wien. med. Wochschr.* **117**, 829 (1967).
- ¹⁰⁰ O. Kraupp. *Europ. J. Pharmacol.* **1**, 140 (1967).
- ¹⁰¹ R. Charlier, A. Baudine, F. Chaillet und G. Deltour. *Acta Cardiologica* **22**, 323 (1967);
Arch. int. pharmacodyn. **169**, 469 (1967); *Arch. int. physiol. biochim.* **75**, 508 (1967).
J. Broekhuysen, R. Laruel, A. Debrucq-Laruel und G. Deltour. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 2069 und 2077 (1967).
- ¹⁰² Y. Fujita. *Japan. J. Pharmacol.* **17**, 19 (1967).
- ¹⁰³ W. K. A. Schaper, A. H. M. Jageneau, R. Xhonneux, J. Van Nueten und P. A. J. Janssen. *Life Sciences* No. 12, 963 (1963).
- ¹⁰⁴ W. K. A. Schaper, R. Xhonneux, A. H. M. Jageneau und P. A. J. Janssen. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **132**, 265 (1966); *Arch. exp. Path. Pharmacol.* **252**, 1 (1965); *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 582 (1967).
K. Dziuba. *Med. Welt* 894 (1967).
- ¹⁰⁵ D. M. Aviado, L. E. Folle und J. Pisanty. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **155**, 76 (1967).
P. W. Carr. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.* **31**, 56 (1967).
- ¹⁰⁶ A. Quevauviller, O. Foussard-Blanpin, S. Garcet, J. Levrier-Pottier, V. N. Huyen, M. Bezancon, P. Muller und L. Hengl. *Arch. int. pharmacodyn.* **166**, 398 (1967).
- ¹⁰⁷ M. Halmagyi, K. J. Hempel, T. Ockenga, G. Richter, W. Wernitsch und E. Zeitler. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 272 (1967).
H. D. Schmidt und J. Schmier. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 861 (1967).
G. Schmitt und W. H. Hauss. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 959 (1967).
W. H. Haus, G. Junge-Hülsing, G. Schmitt und H. Wagner. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 964 (1967).
M. Miura, S. Tominaga und K. Hashimoto. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 976 (1967).
E. Laustela und P. Tala. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1125 (1967).
- ¹⁰⁸ R. M. Tomarelli, T. M. Dougherty und F. W. Bernhart. *J. Pharm. Sci.* **55**, 1392 (1966).
- ¹⁰⁹ J. H. Burckhalter, W. D. Dixon, M. L. Black, R. D. Westland, L. M. Werbel, H. A. De Wald, J. R. Dice, G. Rodney und D. H. Kaump. *J. Med. Chem.* **10**, 565 (1967).
- ¹¹⁰ J. R. Boissier, R. Ratouis, G. Dumont, J. Lesbros und J.-P. Lavaux. *Arzneimittel-Forsch.* **17**, 1193 (1967).
- ¹¹¹ W. L. Bencze, L. I. Barsky, R. W. J. Garney, A. A. Renzi und G. DeStevens. *J. Med. Chem.* **10**, 138 (1967).
- ¹¹² F. L. Bach, J. C. Barclay und E. Cohen. *J. Med. Chem.* **10**, 802 (1967).
- ¹¹³ E. M. Schultz, W. A. Bolhofer, A. Augenblick, J. H. Bicking, G. N. Habecker, J. K. Horner, S. F. Kwong und A. M. Pietruszkiewicz. *J. Med. Chem.* **10**, 717 (1967).
S. H. Pines, J. M. Chemerda, M. A. Kozlowski, L. M. Weinstock, P. Davis, B. Handelsman, V. J. Grenda und G. W. Lindberg. *J. Med. Chem.* **10**, 725 (1967).
- ¹¹⁴ B. J. Ludwig, F. Dürsch, M. Auerbach, K. Tomeczek und F. M. Berger. *J. Med. Chem.* **10**, 556 (1967).
- ¹¹⁵ L. V. Baranova. *Terap. Arch.* **39**(7), 61 (1967).