

— [3] Miller, M. E., Oski, F. A., Harris, H. B., Lancet I, 665 (1971) — [4] Boxer, L. A., Rister, M., Allen, J. M., Baehner, R. L., Blood 49, 9 (1977) — [5] Mowat, A. G., Baum, J., New Engl. J. Med. 284, 621 (1971) — [6] Mowat, A. G., Baum, J., J. Clin. Invest. 50, 2541 (1971) — [7] Wilkinson, P. C., Clin. Exp. Immunol. 25, 355 (1976) — [8] Scrimshaw, N. S., Taylor, C. E., Gordon, J. E., WHO Monogr. Ser. 57, 329 (1968) — [9] Faulk, W. P., Mata, L. J., Edsall, G., Trop. Dis. Bull. 72, 89 (1975) — [10] Keusch, G. T., Douglas, St. D., Hammer, G., Braden, K., J. Infec. Dis. 138, 134 (1978) — [11] Gerhardt, P., Strahlentherapie 143, 549 (1972) — [12] Pohl, P., Ther. Gegenw. 109, 902 (1970) — [13] Beuscher, N., Beuscher, H., Otto, B., Schäfer, B., Arzneim.-Forsch./Drug Res. 27 (II), 1655 (1977) — [14] Stähelin, H., Suter, E., Karnovsky, L., J. Exp. Med. 104, 121 (1973) — [15] Brunner, E., Publikation in Vorbereitung — [16] Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S., Freirich, E. J., Ann. int. Med. 64, 328 (1966) — [17] Winkelstein, J. A., Drachman, R. H., Pediat. Clin. N. Am. 21, 551 (1974) — [18] Beickert, A., Die Glukokortikoidtherapie innerer Erkrankungen. VEB Fischer, Jena (1964) — [19] Jährig, K., Strombahnleukozytogramm unter Prednison im Kindesalter. Med. Diss. Greifswald (1961) — [20] Rebeck, J. W., Crowley, J. H., Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 757 (1955) — [21] Stobbe, H., Müller, A., Da-

merau, J., Med. Klin. 74, 1221 (1979) — [22] Jorke, D., Wilke, D., Z. inn. Med. 26, 96 (1971) — [23] Keusch, G. T., Douglas, St. D., Braden, K., Geller, St. D., J. Inf. Dis. 138, 125 (1978) — [24] Faulk, W. P., Demayer, E. M., Davies, A. J. S., Am. J. Clin. Nutr. 27, 638 (1974) — [25] Jelliffe, D. B., Jelliffe, E. F. P., Science 188, 557 (1975) — [26] Work, T. H., Ifekwunigwe, A., Jelliffe, D. B., Jelliffe, P., Neumann, C. G., Ann. Int. Med. 79, 701 (1973) — [27] Geefhuysen, J., Rosen, E. U., Katz, J., Ipp, T., Metz, J., Brit. Med. J. IV, 527 (1971) — [28] Edelman, R., Suskind, R., Olson, R. E., Sirisinha, S., Lancet I, 506 (1973) — [29] Douglas, S. D., Schopfer, K., Clin. Exp. Immunol. 17, 121 (1974) — [30] Selvaraj, R. J., Bhat, K. S., Am. J. Clin. Nutr. 25, 166 (1972) — [31] Schopfer, K., Douglas, S. D., J. Lab. Clin. Med. 88, 450 (1976)

#### Danksagung

Ich danke meinen Mitarbeiterinnen Hannelore Beuscher, Barbara Schäfer und Huberta Romanus für die ausgezeichnete technische Durchführung der Experimente.

Anschr. d. Verf.: Dr. N. Beuscher, Fa. Schaper & Brümmer, Abteilung Mikrobiologie, 3320 Salzgitter 61

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität (Direktor Prof. Dr. R. Domenjoz), Bonn\*

## Prüfung auf zentrale Aktivität und Analgesie von N-substituierten Analogen des Amphetamin-Derivates 3,4-Methylendioxyphenylisopropylamin

Von U. Braun\*; A. T. Shulgin\*\* und G. Braun\*

**Zusammenfassung:** Es wurden N-substituierte Analoge von 3,4-Methylendioxyphenylisopropylamin (MDA) synthetisiert und nach peroraler Verabreichung auf ihre analgetische Wirkung und ihren Einfluß auf die motorische Aktivität an Mäusen untersucht. Ebenso wurden diese Substanzen auf ihre psychotomimetische Wirkung am Menschen getestet.

Das unsubstituierte MDA und seine Monoalkylhomologen mit einer geringen Anzahl von C-Atomen (N-Methyl- und N-Ethyl-MDA) zeigten übereinstimmende Effekte in der Erhöhung der motorischen Aktivität am Tier und einer

psychotogenen Wirkung beim Menschen. MDA und N-Methyl-MDA rufen ebenfalls einen analgetischen Effekt hervor, der durch Einschluß von schwachen basischen Gruppen (N-Hydroxyethyl, N-Allyl) erhöht werden konnte. Da diese letzteren Verbindungen keine Steigerung der motorischen Aktivität hervorrufen, scheinen sie für eine mögliche therapeutische Verwendung eher geeignet zu sein.

Ein möglicher Struktur-Wirkungs-Zusammenhang zwischen der untersuchten Stoffklasse, Morphin und den Endorphinen bzw. Enkephalinen wird aufgezeigt, der gewisse Parallelitäten im komplexen Wirkungsspektrum dieser drei, chemisch so unterschiedlichen Stoffklassen versuchsweise erklärt.

\*\* 1483 Shulgin Road, Lafayette, California (USA).

**Summary:** Study on the CNS Activity and Analgesia of the N-Substituted Analogs of the Amphetamine Derivative 3,4-Methylenedioxyphenylisopropylamine

N-Substituted analogs of 3,4-methylenedioxyphenylisopropylamine (MDA) were tested for analgesic potency and influence on motor activity in mice following oral administration. These compounds also were tested for their psychotomimetic potency in man.

Unsubstituted MDA and its monoalkyl-homologs with a low number of C-atoms (N-methyl-, N-ethyl-MDA) showed

both enhancement of motor-activity in mice and psychotomimetic effects in man.

MDA and N-methyl-MDA also showed an analgesic effect which was enhanced by the inclusion of a weakly basic group (N-allyl, N-hydroxyethyl). These latter two compounds, however, did not influence motor-activity, which makes them more recommendable as possible analgesic compounds.

Structural parallels between these compounds, morphine, endorphins and enkephalins, may explain their similar spectrum of pharmacological effects.

**Key words:** Amphetamines · Analgesia · Endorphins, enkephalins · 3,4-Methylenedioxyphenylisopropylamine · Morphine · Psychotomimetics

## 1. Einführung

Amphetamin, bereits 1887 synthetisiert [1], jedoch erst 1933 als Stimulans erkannt [2], diente als Grundgerüst zahlreicher chemischer Varianten: Während durch Alkylsubstitution am Aromaten die stimulierende Wirkung abnimmt [3], ruft eine alleinige oder zusätzliche Alkoxysubstitution meist einen starken psychotomimetischen Effekt hervor [4]. Veränderung der Isopropyl- in eine Ethylseitenkette bedingt einen erheblichen oder vollständigen Verlust der zentralen Aktivität [5]. Durch N-Methylierung von Isopropylamin erhält man Methamphetamin, das in seiner zentralen Wirkung qualitativ und quantitativ dem Amphetamin vergleichbar ist [6, 7], während durch Verlängerung der N-Alkylseitenkette eine Abschwächung der Aktivität eintritt [8].

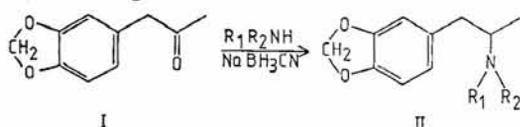
3,4-Methylenedioxyphenylisopropylamin (MDA) und sein N-Methyl-Derivat MDMA zeigen entsprechend dem Amphetamin-Methamphetamin-Paar vergleichbare Effekte, die jedoch neben einer stimulierenden auch eine psychotomimetische Komponente beinhalten [9].

In der vorliegenden Studie soll über Synthese und einige pharmakologische Eigenschaften neuer stickstoffsubstituierter Analoge von MDA berichtet werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Chemie

Die genaue Beschreibung der Synthese und der einzelnen physikalisch-chemischen Daten der verschiedenen Derivate wurden von Braun u. Shulgin veröffentlicht [10] und soll hier nur zusammenfassend aufgeführt werden: Alle Basen konnten durch reduktive Aminierung von 3,4-Methylenedioxyphenylaceton (I) mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in Gegenwart eines großen Überschusses des jeweiligenamins hergestellt werden.



Die Reaktion mit tertiärem Butylamin ergab kein isolierbares Produkt.

Obwohl sich das Dimethyl-Derivat (IIQ) mit Dimethylamin gut bilden ließ, konnte das Diethylprodukt nicht direkt synthetisiert werden. Es wurde daher aus MDA (IIA),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und einem Überschuss von Acetaldehyd mit 1%iger Ausbeute hergestellt. Alle synthetisierten und untersuchten Verbindungen mit Angabe der jeweiligen Ausbeuten sind in Tab. 1 aufgeführt.

### 2.2. Prüfung auf Analgesie und spontane motorische Aktivität bei der Maus

Die Versuche wurden an männlichen NMRI-Mäusen mit einem Gewicht von 20 bis 25 g durchgeführt.

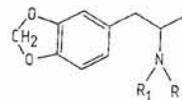
Alle Substanzen wurden als wäßrige Lösung des jeweiligen Hydrochlorids mit Hilfe der Schlundsonde peroral verabreicht. Für die 100 mg/kg-Dosierung wurde eine 2%ige Lösung — berechnet als freie Base — entsprechend einem Applikationsvolumen von 0,1 ml/20 g verwendet; für die 20 mg/kg- und 10 mg/kg-Dosierung eine 0,4- beziehungsweise 0,2%ige Lösung, ebenfalls einem Volumen von 0,1 ml/20 g Maus entsprechend.

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach dem Student-t-Test für gepaarte Daten.

#### 2.2.1. Hot-plate-Test

Nach der Methode von Janssen u. Jageneau [11] wurden die Untersuchungen an mindestens 5 Tieren pro Substanz und Dosis durchgeführt. In einem Vortest dienten die unbehandelten Tiere als Kontrollgruppe. Die Mäuse wurden auf eine Metallplatte gesetzt, deren Oberflächentemperatur auf konstant 56°C

Tab. 1



	Substanz	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausbeute (%)
Monoalkyl	IIA	H	H	31
	IIB	CH <sub>3</sub>	H	74
	IIC	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	68
	IID	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (N)	H	25
	IIE	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (I)	H	52
	IIF	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (N)	H	26
	IIG	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (I)	H	64
	IIH	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	15
	N-Base	IIJ	OH	H
IIK		OCH <sub>3</sub>	H	28
N-CH <sub>2</sub> -Base	II L	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	39
	II M	CH <sub>2</sub> C=CH	H	39
N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Base	II O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	35
	II P	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	72
Dialkyl	II Q	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	27

gehalten wurde. Gemessen wurde die Zeit bis zum Einsetzen der Schmerzreaktion, jeweils 15, 30 und 45 min nach Applikation der Substanz. Als Kriterien einer Schmerzreaktion wurden Pfoten-Anheben, -Lecken oder Hochspringen gewertet. Die Verlängerung des Zeitintervalls zwischen Aufbringen des Tieres auf die Heizplatte und dem Auftreten dieser Symptome diente als Maß einer analgetischen Wirkung.

### 2.2.2. Licht-Wärmereiz-Test (Tail-flick-Test)

Nach der Methode von Friebele u. Reichle [12] wurden diese Untersuchungen an 10 Mäusen pro Substanz durchgeführt. Auch hier dienten die unbehandelten Tiere in einem Vorversuch als Kontrolle. Als Schmerzreiz wurde der auf die Schwanzwurzel der Tiere fokussierte Wärme-Lichtstrahl einer elektrischen Lampe angewandt, wobei die Intensität so gewählt war, daß unbehandelte Tiere nach einer Bestrahlungszeit von durchschnittlich 2–3 s („tail flick“) reagierten. Um lokale Schädigungen zu vermeiden, wurde die Expositionszeit auf maximal 10 s begrenzt. Im Vortest als Kontrollversuch wurde die mittlere Reaktionszeit der Tiere aus je 3 Messungen im Abstand von 10 min ermittelt. Im Hauptversuch wurde 15, 30, 45 und, in notwendigen Fällen, 75 und 120 min nach Applikation die Reaktionszeit der Mäuse gemessen. Die Verlängerung des Zeitintervalls zwischen Strahlungsbeginn und Schmerzreaktion diente als Maß einer analgetischen Wirkung. Die Ergebnisse wurden als prozentualer Anstieg der Reaktionszeit errechnet.

### 2.2.3. Stretch-Test

Nach der Methode von Witkin et al. [13] wurden die nach intraperitonealer Applikation von verdünnter Essigsäure auftretenden Streckbewegungen innerhalb einer Gruppe von 5 Mäusen bestimmt. Verabreicht wurde eine 0,5%ige Essigsäure in einer Dosierung von 10 ml/kg. Die Zählung der Streckbewegungen erfolgte 5 min nach Applikation während eines Zeitraumes von 3mal 5 min, das bedeutet jeweils 5–10 min, 10–15 und 15–20 min nach Injektion der Essigsäure. Die zu untersuchende Substanz wurde einer zweiten Gruppe von 5 Tieren 25 min vor Verabreichung der Essigsäure per Schlundsonde oral appliziert und die Gesamtzahl der Streckbewegungen somit 30–35, 35–40 und 40–45 min nach Gabe der Testsubstanz bestimmt. Die Abnahme der Anzahl der Streckbewegungen wurde als prozentuale Veränderung Kontrolle/Vorbehandlung ausgedrückt.

### 2.2.4. Lichtschranken-Test

Einige Verbindungen zeigten eine erhebliche Steigerung der motorischen Aktivität. Dieser stimulierende Effekt wurde in 2 gleich angeordneten Test-Käfigen bestimmt (Käfig mit einer von 10 Lichtbündeln durchstrahlten Bodenfläche; für eine bestimmte Zeit wurde die Anzahl der Unterbrechungen der Lichtbündel, bedingt durch die Motilität der Tiere, gemessen). In einem Vortest wurden 10 Mäuse in jeden Käfig gebracht und ihre spontane Aktivität über 40 min aufgezeichnet. Das Verhältnis der Aktivitäten der Kontrollgruppe zu der Gruppe von Tieren, die die Testgruppe werden sollte, diente als Korrekturfaktor für den Hauptversuch.

Den Testtieren wurde die zu untersuchende Substanz oral verabfolgt, während die Kontrolltiere mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt wurden.

Die Gesamtaktivität während der nachfolgenden 3 bis maximal 6 h wurde von beiden Gruppen getrennt gemessen. Der Nettoanstieg der Aktivität der Testgruppe über die der Kontrollgruppe, korrigiert um den oben genannten Faktor, ist als Funktion der Zeit dargestellt. Als Vergleich dienten die Kontrollwerte mit physiologischer Kochsalzlösung.

## 2.3. Psychotomimetische Wirkung beim Menschen

Untersuchungen einer möglichen psychotogenen Wirkung dieser Substanzen wurden an jeweils 5 normalen Freiwilligen im Alter von 35 bis 55 Jahren (2 weiblich und 3 männlich) nach der von Shulgin et al. beschriebenen Methodik [14] unter Leitung von Shulgin durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Prüfung auf Analgesie und spontane motorische Aktivität an der Maus

#### 3.1.1. Hot-plate-Test

Wie aus Tab. 2 ersichtlich, besitzt die Grundsubstanz (**IIA**), 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA), in den angewand-

Tab. 2: Hot-plate-Test. Anstieg über den Kontrollwert (= 100%) bedeutet eine analgetische Wirkung. Prüfung erfolgte an Gruppen von 5–10 Mäusen. n.s. = nicht signifikant.

Verbindung	100 mg/kg		20 mg/kg	
	%	Signifikanz (p <)	%	Signifikanz (p <)
Monoalkyl				
<b>IIA</b>	167	0,01	133	0,025
<b>IIB</b>	245	0,005	145	0,025
<b>IIC</b>	121	n.s.	138	n.s.
<b>IID</b>	173	0,005	200	0,025
<b>IIE</b>	164	0,025	133	0,01
<b>IIF</b>	127	0,1	109	n.s.
<b>IIG</b>	159	0,1	157	0,025
<b>IIH</b>	163	0,05	103	n.s.
N-Base				
<b>IIJ</b>	177	0,005	114	0,1
<b>IIK</b>	138	0,1	178	0,1
N-CH <sub>2</sub> -Base				
<b>II L</b>	201	0,005	222	0,005
<b>II M</b>	190	0,05	116	0,025
N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Base				
<b>II O</b>	239	0,005	255	0,005
<b>II P</b>	113	n.s.	110	n.s.
Dialkyl				
<b>II Q</b>	190	0,05	204	0,025

ten Dosisbereichen eine analgetische Wirkung (Verlängerung der Reaktionszeit um 67% für 100 mg/kg, um 33% für 20 mg/kg). Monomethylierung des Stickstoffs (**IIB**, MDMA) führt zu einer erheblichen Steigerung des analgetischen Effektes (145%), die bei Ethylierung verloren geht. Das Propyl- bzw. Isopropyl-Derivat besitzt das Wirkungsniveau von MDA. Eine weitere Kettenverlängerung des Substituenten oder eine Zyklisierung bringt keine Verstärkung. Hydroxylierung des Stickstoffs (**IIJ**) bedingt keine absolute Verbesserung zu MDA (abgesehen von einer Erhöhung der Signifikanz), während die Substitution mit einer Allylgruppe (**IIK**) eine erhebliche Steigerung der Analgesie von gut 100% für beide Dosisbereiche mit einer Vertrauensgrenze von p < 0,005 erbringt. Bei Kettenverlängerung (**II L**) tritt wiederum eine Abschwächung ein. Einführung einer Ethanolgruppe (**II O**) bedingt offensichtlich ebenfalls eine erhebliche Steigerung der Schmerzschwelle um 139 bzw. 155% mit einer Vertrauensgrenze von p < 0,005. Somit scheint nach diesem Test das Ethanol-Derivat, gefolgt von der Allyl- und Methylverbindung, den ausgeprägtesten analgetischen Effekt zu besitzen. Eine Dimethylierung (**II Q**) ruft eine dem Monomethyl-Derivat vergleichbare Wirkung hervor.

Die meisten Substanzen zeigten ihr Wirkungsmaximum 30 min, einige schon 15 min nach Verabreichung.

### 3.1.2. Licht-Wärmereiz-Test

Wie aus Tab. 3 zu erkennen ist, wurde in dieser Untersuchungsreihe im allgemeinen eine viel geringere Beeinflussung der Schmerzreaktion gemessen. Die meisten Substanzen zeigten keinerlei analgetische Wirkung, manche sogar (**IIC**, **D**) eine Steigerung der Empfindlichkeit. Diejenigen Substanzen jedoch, die bereits im Hot-plate-Test den höchsten analgetischen Effekt hervorriefen, zeigten übereinstimmend auch in diesem Versuch eine nachweisbare Wirkung. Dies trifft besonders für die Ethanol- und Allylverbindungen zu (beide mit einer Vertrauensgrenze von p < 0,005), aber auch für das Methyl-Derivat MDMA und die Ausgangssubstanz MDA. Das Wirkungsmaximum lag für alle Substanzen 30 min nach Verabreichung.

**Tab. 3:** Tail-flick-Test. Anstieg über den Kontrollwert (= 100%) bedeutet eine analgetische Wirkung. Prüfung erfolgte an Gruppen von 10 Mäusen.

Verbindung	100 mg/kg	
	%	Signifikanz (p <)
Monoalkyl		
IIA	119	0,1
IIB	149	0,1
IIC	79	n.s.
IID	93	n.s.
IIE	107	n.s.
IIF	104	n.s.
IIG	103	n.s.
IIH	100	n.s.
N-Base		
IJJ	130	0,1
IIK	102	n.s.
N-CH <sub>2</sub> -Base		
IIL	126	0,005
IIM	110	0,1
N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Base		
IIO	129	0,005
IIP	104	n.s.
Dialkyl		
IIQ	108	n.s.

### 3.1.3. Stretch-Test

Die Ergebnisse dieses Tests, enthalten in Tab. 4, zeigen für die nichtsubstituierte Substanz MDA eine erhebliche Reduktion der Streckbewegungen, ein Effekt, der durch Monomethylierung (MDMA) noch verstärkt wird. Dies gilt auch für die niedrigen Dosisbereiche von 20 bzw. 10 mg/kg. Eine Kettenverlängerung bedingt wie in den beiden anderen Tests keine Verbesserung; im Falle des Propyl- bzw. Isopropyl-Derivates sogar eine Erhöhung der Schmerzempfindlichkeit. Butyl-, Isobutyl- und Cyclopropylmethylsubstanzen bewirken eine geringfügige Aktivitätssteigerung im Vergleich zu ihren direkten niederen Homologen.

**Tab. 4:** Stretch-Test. Abfall unter den Kontrollwert (= 100%) bedeutet eine analgetische Wirkung. Prüfung erfolgte an Gruppen von 5 Mäusen.

Verbindung	100 mg/kg		20 mg/kg		10 mg/kg	
	%	Signifikanz (p <)	%	Signifikanz (p <)	%	Signifikanz (p <)
Monoalkyl						
IIA	0	0,005	32	0,01	47	0,1
IIB	0	0,005	6	0,005	42	0,5
IIC	38	0,025	45	0,05		
IID	133	n.s.	107	n.s.		
IIE	44	0,05	143	0,025 (Anstieg)		
IIF	16	0,025	86	0,05		
IIG	19	0,01	71	0,025		
IIH	11	0,05	53	0,1		
N-Base						
IJJ	2	0,01	39	0,05		
IIK	45	0,025	88	n.s.		
N-CH <sub>2</sub> -Base						
IIL	64	0,1	109	n.s.		
IIM	38	0,05	86	0,05		
N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Base						
IIO	70	0,05	122	n.s.		
IIP	75	n.s.	100	n.s.		
Dialkyl						
IIQ	55	0,1	91	n.s.		

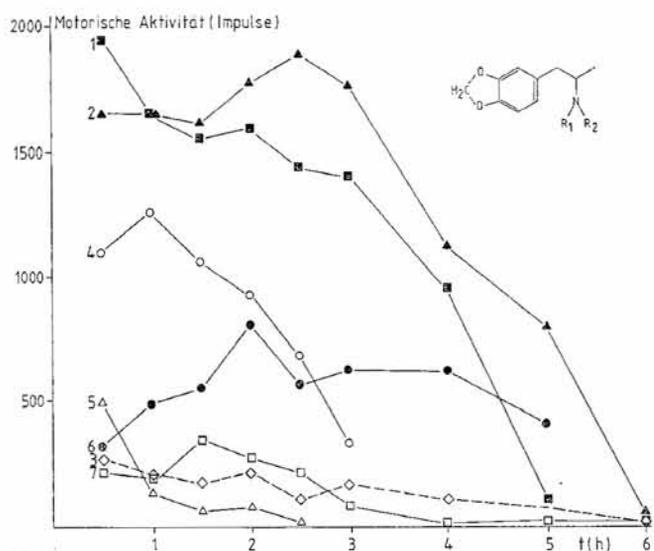
Bei Hydroxylierung bleibt zwar der analgetische Effekt erhalten, doch ergibt sich dadurch kein Vorteil gegenüber II A, B. Auffallend ist, daß das N-Allyl-Derivat im Gegensatz zum Hot-plate- und Tail-flick-Test kaum eine Wirkung und in der 20 mg/kg-Dosierung keinerlei analgetischen Effekt hervorruft.

Alle Substanzen zeigten ihr Wirkungsmaximum in den beiden ersten Zählperioden, also 30–40 min nach Verabreichung der Testsubstanz.

### 3.1.4. Lichtschranken-Test

Bei einer Anzahl von Verbindungen wurde eine Steigerung der motorischen Aktivität gemessen.

Wie Abb. 1 zeigt, sind die Methyl- und Ethylhomologe in den ersten 3 h nach Applikation ca. 3mal so stark wirksam wie das nichtsubstituierte Derivat, das selbst noch eine signifikante Aktivitätssteigerung besitzt. In der 10 mg/kg-Dosierung (nicht gezeichnet) bewirkt es jedoch, ebenso wie das Methyl-Derivat, keine signifikante Motilitätsänderung. Das Isopropyl-Derivat hat anfänglich einen stärkeren Effekt als das nichtsubstituierte Amin, fällt jedoch in seiner Wirkungsintensität schneller als dieses ab.



**Abb. 1:** Veränderung der motorischen Aktivität nach oraler Applikation von 20 mg/kg im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung. Prüfung erfolgte an Gruppen von 10 Mäusen. 1 = N-Methyl; 2 = N-Ethyl; 3 = physiol. Kochsalzlösung; 4 = N-Isopropyl; 5 = N-Dimethyl; 6 = MDA; 7 = N-Hydroxy.

N-Hydroxy-MDA bedingt bei 100 mg/kg (nicht gezeichnet) einen signifikanten Anstieg der motorischen Aktivität, bewirkt mit 20 mg/kg jedoch keine Veränderung.

N-Methoxy-, N-(2-Methoxyethyl)-, N-Ethanol- und N-Allyl-MDA (die letzteren drei nicht gezeichnet) erzeugen in beiden Dosisbereichen genauso wie das N,N-Dimethyl-MDA keine signifikante Steigerung der spontanen motorischen Aktivität. Die restlichen Derivate zeigten keine auffälligen Veränderungen und wurden daher dem „Aktivitätstest“ nicht unterzogen.

### 3.2. Psychotomimetische Wirkung am Menschen

Die bisherigen Ergebnisse über die psychotrope Qualität des freien Amins MDA und seiner am Stickstoff substituierten Derivate sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Alle Substanzen wurden p.o. als Razemat verabreicht. Wie zu ersehen ist, besitzt das nichtsubstituierte Ausgangsprodukt die größte Aktivität, obwohl das N-Methyl- und das N-Hydroxy-Derivat fast gleich stark wirksam sind. Das N-Ethylhomologe ruft in höherer Dosierung ebenfalls eine psychotrope Wirkung hervor, während eine weitere Verlängerung der Alkylkette oder Dialkylierung einen Wirkungsverlust bedingt.

**Tab. 5:** Zentralnervös wirksame Dosen am Menschen (Razemat, oral). Prüfung erfolgte an Gruppen von 5 Freiwilligen im Alter von 35 bis 55 Jahren.

Verbindung	Dosis (mg)
<b>IIA</b> (—NH <sub>2</sub> )	60—120
<b>IIB</b> (—NHCH <sub>3</sub> )	100—160
<b>IIC</b> (—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	140—200
<b>IID</b> (—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	> 160
<b>IIE</b> (—NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	> 160
<b>IIJ</b> (—NHOH)	80—120
<b>IIK</b> (—NHOCH <sub>3</sub> )	> 160
<b>IIIL</b> (—NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )	> 160
<b>IIIM</b> (—NHCH <sub>2</sub> C≡CH)	> 160
<b>IIIP</b> (—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> )	> 160
<b>IIQ</b> (—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	> 160

Substitution mit einer Allyl- oder Methoxygruppe bewirkt ebenfalls einen Wirkungsabfall.

Die Angabe von „> 160 mg“ bedeutet, daß die Verbindung bis zu dieser Dosis nicht wirksam war; höhere Dosen wurden bisher nicht geprüft.

Die vier genannten wirksamen Verbindungen ähneln sich sehr in ihrem psychopharmakologischen Profil. Neben einem antriebssteigernden Effekt, der bei MDA am stärksten ausgeprägt war, tritt eine von der Versuchsperson kontrollierbare Bewußtseinsveränderung ein, die in den genannten Dosisbereichen nie von Halluzinationen begleitet war. Auffallend war eine anscheinende Erhöhung der akustischen, visuellen und taktilen Sinneswahrnehmungen, verbunden mit einer spannungslösenden und stimmungsaufhellenden Wirkung. Die Kombination dieser Effekte mit der antriebssteigernden Komponente schien im MDMA am „ausgewogensten“ zu sein.

Nach oraler Einnahme waren die ersten Anzeichen einer Wirkung nach etwa 30 min zu bemerken; dieser Effekt nahm während der folgenden 30 min zu und war über weitere 2 h in gleicher Intensität vorhanden.

Die Abnahme der Wirkung erfolgte graduell über die nächsten 2 h, abgesehen von einer über mehrere Stunden noch anhaltenden geringen Steigerung der motorischen Aktivität. Während der gesamten Versuchszeit wurden meist eine leichte Mydriasis und eine geringfügige Pulsbeschleunigung festgestellt.

#### 4. Diskussion der pharmakologischen Ergebnisse

Die synthetisierten 3,4-Methylenedioxyamphetamin-Derivate wurden in einem Screening-Verfahren zur Prüfung auf Analgesie dem Stretch-, dem Hot-plate- und dem Tail-flick-Test unterzogen. Die Ergebnisse der beiden letzten Versuchsreihen legen folgende Struktur-Wirkungs-Interpretation nahe: Ein analgetischer Effekt besteht bei einer nicht-substituierten Aminogruppe und steigt durch Anwesenheit eines kurzkettenigen Monoalkylsubstituenten, der zusätzlich eine basische Funktion besitzen sollte. Diese Feststellung kann von der Wirkung des MDA und seines N-Methyl-, Dimethyl-, Hydroxyl-Derivates und besonders von dem Ethanol- und Allyl-Derivat abgeleitet werden, die in beiden Testverfahren die größte analgetische Wirkung zeigten. Im Stretch-Test wurden mit einer Dosierung von 20 mg/kg durch MDA und den Methyl- bzw. Hydroxylhomologen ebenfalls signifikante Effekte erzielt. Überraschend allerdings ist die geringe Wirkung der N-Allyl- und N-Ethanol-Verbindung in diesem Test. Da die beiden Substanzen die stärkste Wirkung in den beiden anderen Versuchsreihen hervorriefen, kann vermutet werden, daß sie weniger einen analgetisch-antiphlogistischen (Vorprüfung durch Strecktest), sondern vielmehr einen zentral-opiatartigen Effekt besitzen, während MDA und MDMA, ebenso wie das Hydroxyl-Derivat, beide Qualitäten besitzen. Diese Annahme bedarf weiterer Abklärung.

Die Messungen der motorischen Aktivität ergaben, daß die Verbindungen mit den kleinsten Substituenten (NH<sub>2</sub>-, N-Methyl-, N-Ethyl-) die stärkste Stimulation hervorriefen,

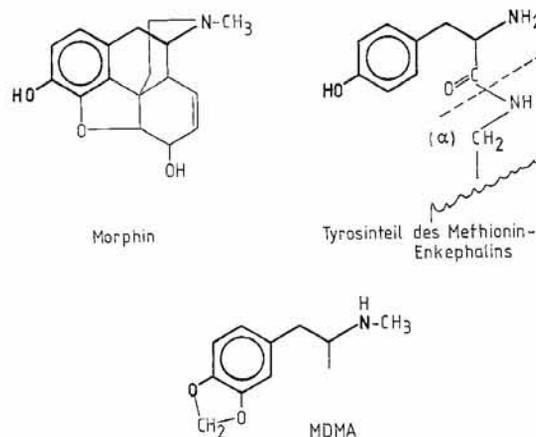
übereinstimmend mit Ergebnissen reiner, nicht ringsubstituierter Amphetamin-Derivate [8]. Damit erscheint die Verwertung ihrer analgetischen Eigenschaft fraglich.

Verbindungen, die eine begrenzte (N-Hydroxy-) oder keine Steigerung der Motilität (Allyl- oder Ethanolanaloge) bedingen, scheinen den besten „therapeutischen Index“ zwischen analgetischer und stimulierender Wirkung zu besitzen.

Innerhalb der im Menschen untersuchten N-Analogen ergibt sich die Parallele, daß Verbindungen mit einer starken Steigerung der motorischen Aktivität am Tier im allgemeinen im Menschen eine ausgeprägte zentral-nervöse Wirkung besitzen.

Das N-Hydroxy-Derivat als ein möglicher Metabolit des Ausgangsproduktes MDA besitzt neben diesem die stärkste zentral-nervöse Wirkung, ohne jedoch eine ausgeprägte Beeinflussung der motorischen Aktivität bei Mensch oder Tier hervorzurufen. Das N-Methyl-Derivat zeigt zwei Besonderheiten: Im Gegensatz zu allen bekannten Psychotomimetika besitzt nicht die R- sondern die S-Konfiguration die stärkste Wirkung. Außerdem ruft die N-Methylierung die sonst häufig beobachtete Wirkungsverminderung nicht hervor [15]. Von allen verbleibenden Verbindungen konnte in den angegebenen Dosisbereichen noch keine psychotomimetische Wirkung festgestellt werden.

Die innerhalb der MDA-Analoga gefundenen Effekte wie Analgesie, motorische Aktivitätssteigerung und psychotrope Wirkung stellen ein Qualitätsspektrum dar, das sowohl bei Morphin und seinen Derivaten als auch bei den Endorphinen gefunden wird [16]. Eine Erklärung für die auf so unterschiedlichen Gebieten auftretende Wirkungsparallelität ist möglicherweise in einer Wirkung am gleichen endogenen Rezeptor zu suchen. Der Strukturvergleich zwischen den hier untersuchten Amphetamin-Derivaten und Morphin bzw. Endorphinen zeigt folgende Gemeinsamkeiten:



Molekülmodellvergleiche [17, 18] sowie Kernresonanzspektroskopie von Morphin und Enkephalinen [19, 20] haben gezeigt, daß zwischen den beiden Stoffklassen eine weitgehende Isosterie vorliegt. Außerdem konnte nachgewiesen werden, daß der Tyrosinrest mit seiner freien Amino- und phenolischen Hydroxygruppe als N-terminale Aminosäure für die Opiatrezeptorbindung essentiell ist [21]. Die „Tyrosinstruktur“ ist sowohl im Morphinmolekül als auch in den hier untersuchten Amphetamin-Derivaten enthalten. Nach Vorstellung von Beckett [22, 23], Janssen u. van der Eycken [24] reagieren die Morphin-Analgetika stereospezifisch über eine 3-Punkte-Bindung mit dem Opiatrezeptor. Als essentielle Strukturelemente wurden ein aromatischer Ring, eine 2- oder 3-C-Atom zählende Kohlenstoffkette mit einer basischen Aminogruppe genannt. Die Substitution des Phenylrestes mit einer Sauerstoff-haltigen Funktion, möglichst in meta-Stellung, soll die analgetische Wirkung erhöhen [25].

Da die hier untersuchten Amphetamin-Derivate diese Voraussetzungen ebenfalls erfüllen und ihre Struktur genau den

Teil des Gesamt-moleküles des Morphins bzw. des Enkephalins darstellt, der für deren Wirkung verantwortlich gemacht wird, scheint die Hypothese eines parallelen Wirkungsmechanismus zumindest für die Eigenschaften, die alle drei Stoffklassen gemeinsam besitzen, berechtigt.

Zur Abklärung dieser Hypothese sind selbstverständlich noch weiterführende Untersuchungen notwendig.

## 5. Literatur

[1] Edelano, L., Ber. Dtsch. Chem. Ges. **20**, 616—622 (1887) — [2] Alles, G., J. Pharm. Exp. Ther. **47**, 339—354 (1933) — [3] Shulgin, A. T., in: Handbook of Psychopharmacology **11**, 302, Hrsg. Iversen, L. L., Iversen, S. D. and Snyder, S. H., Plenum Press, New York (1978) — [4] Shulgin, A. T., in: Handbook of Psychopharmacology **11**, 298, Hrsg. Iversen, L. L., Iversen, S. D. and Snyder, S. H., Plenum Press, New York (1978) — [5] Braun, U., Braun, G., Jacob, P., Nichols, D., Shulgin, A. T., Res. Monograph Ser. **22**, 27—36, NIDA, Washington (1978) — [6] Angrist, B., Sudilowsky, A., in: Handbook of Psychopharmacology **11**, 99, Hrsg. Iversen, L. L., Iversen, S. D., and Snyder, S. H., Plenum Press, New York (1978) — [7] Mantegarza, P., Müller, E. E., Naimzada, M. K., Riva, M., Amphetamines and related compounds, S. 559, Raven Press, New York, 1970 — [8] Van der Schoot, J. B., Ariens, E. J., Van Rossum, J. M., Hurkmans, J. A., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **12**, 902—907 (1962) — [9] Shulgin, A. T., Nichols, D. E., Psychopharmacology of Hallucinogens,

Hrsg. Stillman, R., Pergamon Press, New York (1978) — [10] Braun, U., Shulgin, A. T., Braun, G., J. Pharm. Sci. **69**, 192—195 (1980) — [11] Janssen, P. A. J., Jageneau, A., J. Pharm. Pharmacol. **9**, 381 (1957) — [12] Friebe, H., Reichle, C., Arch. Exp. Path. Pharmacol. **226**, 551 (1955) — [13] Witkin, L. B., Heubner, C. F., Galdi, F., O'Keefe, E., Spitaletta, P., Plummer, A. J., J. Pharmacol. Exp. Ther. **133**, 400 (1961) — [14] Shulgin, A. T., Sargent, T., Naranjo, C., Nature **221**, 537 (1969) — [15] Anderson, G. M., Braun, G., Braun, U., Nichols, D. E., Shulgin, A. T., Res. Monograph Ser. **22**, 8—15, NIDA, Washington (1978) — [16] Flohe, L., Friedrichs, E., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **28** (I), 99 (1978) — [17] Horn, A. S., Rogers, J. R., Nature **260**, 795 (1976) — [18] Bradbury, A. F., Smyth, D. G., Snell, C. R., Nature **260**, 165 (1976) — [19] Rogues, B. P., Garbay-Jaureguiberry, C., Oberlin, R., Antoneus, M., Lala, K. L., Nature **262**, 778 (1976) — [20] Jones, C. R., Gibbons, W. A., Garsky, V., Nature **262**, 779 (1976) — [21] Smith, T. H., Hughes, J., Kosterlitz, H. W., Sosa, R. P., Opiates and Endogenous Opioid Peptides, North Holland Publ. Comp., Amsterdam (1976) — [22] Beckett, A. H., Casy, A. F., J. Pharm. Pharmacol. **6**, 986 (1954) — [23] Beckett, A. H., Fortschr. Arzneim.-Forsch. **1**, 455 (1959) — [24] Janssen, A. P., Van der Eycken, A. M., Drugs Affecting the Central Nervous System, **2**, 525, Decker Inc., New York (1968) — [25] Flick, K., Frankus, E., Friedrichs, E., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **28** (I), 107 (1978)

Für die Verff.: Dr. U. Braun, Pharmakologisches Institut der Universität, Reuterstraße 2b, 5300 Bonn

Aus der Biodesign GmbH, Institut für Klinische Pharmakologie\*, Freiburg i. Brsg., der Abteilung Pulmologie\*\* der Medizinischen Universitätsklinik (Ärztl. Dir.: Prof. Dr. H. Matthys), Freiburg i. Brsg., und dem Medizinisch-physiologischen Institut\*\*\* des TÜV-Baden e. V., Baden

## Zur Frage der Wirksamkeitsprüfung von zerebralaktiven Arzneimitteln

### Vorläufige Mitteilung über ein Modell zur Erprobung Erprobung zerebralaktiver Arzneimittel an Probanden

Von H. Maier-Lenz\*, L. Ringwelski\*, G. Klein\*\* und W. Richter\*\*\*

**Zusammenfassung:** In einer Pilotstudie wurde die Möglichkeit eines neuen humanpharmakologischen Modells zur Prüfung zerebralaktiver Pharmaka an gesunden Probanden untersucht. Hierfür wurden 6 Probanden unter Raumluftbedingungen (Sauerstoffpartialdruck 155 mmHg) und unter einem sauerstoffverminderten Atemgemisch (12% O<sub>2</sub>, 88% N<sub>2</sub>, Sauerstoffpartialdruck 89 mmHg) im Hinblick auf ihre Aufnahmefähigkeit für komplexe Informationen, ihre Informationsverarbeitungskapazität, ihre Reaktionskapazität, ihre Reaktionsschnelligkeit und Reaktionssicherheit mit

Hilfe des Wiener Determinationsgerätes geprüft. Dabei zeigte sich ein stochastischer Zusammenhang der Meßwerte am Wiener Determinationsgerät mit den arteriellen Sauerstoffpartialdrücken bei Probanden. Dieses Ergebnis rechtfertigt nachfolgende Studien mit dem beschriebenen „Hypoxiemodell“, um zu prüfen, ob diese Leistungsminderungen der gesunden Probanden durch Medikation zerebralaktiver Arzneimittel verringert werden können und somit Anhaltspunkte für Dosierung und Wirkung in Phase-II-Studien an größeren Patientenkollektiven gegeben sind.