

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 878–885 (1986)

H₂-Antihistaminika, 31. Mitt.¹⁾

1,2,5-Triazin-2,4-diamine und -2,4,6-triamine mit H₂-antagonistischer Wirkung

Rainer Mohr⁺, Armin Buschauer und Walter Schunack*

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 20. August 1985

Es wurden N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-substituierte 6-Alkoxy-1,3,5-triazin-2,4-diamine und 1,3,5-Triazin-2,4,6-triamine dargestellt und am isolierten Meerschweinchenvorhof sowie zum Teil an der histaminstimulierten Säuresekretion der narkotisierten Ratte auf H₂-antagonistische Wirkung untersucht.

H₂-Antihistaminics, XXXI: 1,3,5-Triazine-2,4-diamines and -2,4,6-triamines with H₂-Antagonistic Activity

6-Alkoxy-1,3,5-triazine-2,4-diamines and 1,3,5-triazine-2,4,6-triamines, N-substituted by 3-[3-(piperidinomethyl)phenoxy]propyl, were prepared and tested for H₂-antagonistic activity on the isolated guinea-pig atrium and in part on the rat stomach.

Die meisten derzeit bekannten H₂-Antagonisten sind durch eine dreigeteilte Grundstruktur gekennzeichnet, die aus einem affinitätsvermittelnden Strukturelement wie Imidazol, Aminoalkylfuran, Guanidinothiazol oder einem Aminoalkylphenoxyrest, einer meist viergliedrigen flexiblen Kette und einer polaren, in der Regel planaren und bei physiologischem pH unprotonierten Gruppierung besteht^{2,3)}. Neben offenkettigen polaren Partialstrukturen wie Cyanoguanidin, Nitroethendiamin oder Sulfamoylamidin haben sich vor allem fünf- und sechsgliedrige Heterozyklen als geeignet erwiesen, wie z.B. 3,4-Diamino-1,2,5-thiadiazoloxid, 3,5-Diamino-1,2,4-triazol oder 2-Amino-4-pyrimidinon, die gewissermaßen als ringintegrierte Guanidin- oder Bisamidinsysteme mit abgeschwächter Basizität aufzufassen sind. In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß substituierter Triazinamine in Verbindung mit dem Piperidinomethyl-phenoxypropylrest auf die H₂-antagonistische Aktivität untersucht werden.

Synthese

2,4,6-trisubstituierte 1,3,5-Triazine sind durch nukleophilen Chloraustausch an Chlor-s-triazinen erhältlich. Dabei nimmt die Reaktivität gegenüber Nukleophilen von Cyanurchlorid über das einfach substituierte Dichlor-s-triazin zum zweifach substituierten Monochlor-s-triazin ab⁴⁾.

Zur Darstellung der Alkoxytriazindiamine **5** und der Melamine **7** wird deshalb Cyanurchlorid vorteilhaft primär mit dem vergleichsweise schwächer nukleophilen Ammoniak in absol. Ether unterhalb 0° umgesetzt. Das Aminodichlor-s-triazin **2**⁵⁾ kann

Tab. 1: Parameter der an H_2 -Rezeptoren untersuchten Verbindungen

($-\log K_B$: Mittelwert aus 3 Messungen^a); Rel. Akt. = relative antagonistische Aktivität, bez. auf Cimetidin = 100 %)

Substanzen	Atrium (Meerschweinchen)		Magensäuresekretion (Ratte)		
	$-\log K_B$	Rel. Akt. [%]	% Hemmung bei $\mu\text{mol/kg}$ i. v.		
			0,1	0,2	0,5
Cimetidin	6,40	100	0		17
Ranitidin	7,20	631	41		64
3	6,32	83			
5a	6,49	123			24
5b	6,81	257			
5c	6,69	195			0
5d	7,01 ^b	407			
5e	7,71 ^b	2042		26	
5f	7,26 ^b	724			
5g	c)				
7a	5,56	14			
7b	5,47 ^b	12			
7c	5,92	33	22		
7d	7,00 ^b	398			
7e	6,00	40			
7f	5,77	23			
7g	6,12 ^b	52	17		
7h	5,85	28			
7i	6,24 ^b	69		44	
9	5,85	28			

a) Antagonistenkonz.: $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l; bei **7h**: $1 \cdot 10^{-6}$ mol/l; b) negativ chronotrope Eigenwirkung; c) nicht bestimmbar.

Die Alkoxytriazine **5** besitzen am Vorhof durchweg höhere H_2 -antagonistische Aktivität als die Mehrzahl der Melaminderivate **7**. So sind **5a,b** etwa eine Zehnerpotenz stärker wirksam als die direkt vergleichbaren Alkylaminotriazine **7b,c**. Die H_2 -antagonistische Aktivität nimmt mit der Kettenlänge des Alkoxy substituents zu und erreicht im Falle von **5e** etwa 20fache Cimetidinwirkung. **5e** übertrifft am Vorhof auch Ranitidin, besitzt jedoch am Rattenmagen mit 26 % Hemmung der histaminstimulierten Säuresekretion bei einer Standarddosierung von 0,2 $\mu\text{mol/kg}$ i. v. geringere Potenz. Eine Aryloxysubstitution erweist sich als ungünstig und führt zu einer starken Abschwächung der H_2 -antihistaminischen Wirkung (vgl. **9**).

Auch bei den Melaminderivaten **7a-i** steigt in der Reihe der aliphatisch substituierten 6-Monoalkylaminotriazine die H_2 -antagonistische Potenz mit zunehmender Lipophilie des Substituenten an (**7b,c,g**), wogegen in der Reihe der N,N-disubstituierten Aminotriazine der $-\log K_B$ -Wert mit abnehmender Raumerfüllung von R^3/R^4 zunimmt (**7f,e,d**). **7d** besitzt etwa 4fache Cimetidinwirkung und tritt damit deutlich aus der Reihe der übrigen Melaminderivate hervor. Mit Ausnahme von **7d** stimmen die festgestellten Wirkunterschiede zwischen den Alkoxydiaminotriazinen **5** und den Melaminderivaten **7** tendenziell mit Ergebnissen überein, die an in den Positionen 2 und 6 verschieden funktionalisierten 4-Amino-pyrimidinen gefunden wurden¹¹⁾. Dabei könnte ein Zusam-

Tab. 2: *Präparative und analytische Daten*

Sub- stanzen	Ausb. (% d.Th.)	Schmp. ^o	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:			Masse (M ⁺) m/z (%)
				C	H	N	
3	94	161	C ₁₈ H ₂₅ ClN ₆ O (376,9)	57,4 57,3	6,69 6,74	22,3 22,1	376(12)
5a	78	149	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ O ₂ (372,5)	61,3 61,0	7,58 7,68	22,6 22,1	372(20)
5b	63	118	C ₂₀ H ₃₀ N ₆ O ₂ (386,5)	62,1 61,7	7,82 7,83	21,7 21,6	386(11)
5c	79	148	C ₂₁ H ₃₂ N ₆ O ₂ (400,5)	63,0 62,9	8,05 8,31	21,0 20,8	400(3)
5d	41	134	C ₂₁ H ₃₀ N ₆ O ₂ (398,5)	63,3 63,3	7,59 7,67	21,1 21,1	398(3)
5e	88	130	C ₂₂ H ₃₄ N ₆ O ₂ (414,6)	63,7 63,5	8,27 8,42	20,3 20,1	414(20)
5f	72	107	C ₂₁ H ₃₂ N ₆ O ₂ (416,5)	60,6 60,1	7,74 7,79	20,2 20,1	416(3)
5g	79	126	C ₂₄ H ₃₆ N ₆ O ₂ (440,6)	65,4 65,0	8,24 8,35	19,1 18,8	440(3)
7a	76	211	C ₁₈ H ₂₇ N ₇ O · 3HCl (466,8)	46,3 45,8	6,48 6,53	21,0 20,7	357(18)
7b	84	99	C ₁₉ H ₂₉ N ₇ O (371,5)	61,4 60,9	7,87 7,97	26,4 26,1	371(27)
7c	46	117 (Zers.)	C ₂₀ H ₃₁ N ₇ O · 3HCl (494,9)	a)			385(17)
7d	61	86	C ₂₂ H ₃₅ N ₇ O (413,6)	63,9 63,7	8,53 8,79	23,7 23,7	413(26)
7e	76	121	C ₂₂ H ₃₃ N ₇ O (411,6)	64,2 64,6	8,08 8,26	23,8 24,0	411(15)
7f	88	134	C ₂₃ H ₃₅ N ₇ O (425,6)	64,9 64,6	8,29 8,39	23,0 22,9	425(22)
7g	64	161 (Sint.)	C ₂₄ H ₃₇ N ₇ O · 3HCl (549,0)	52,5 52,2	7,34 7,36	17,9 18,4	439(9)

Forts. Tab. 2:

Substanzen	Ausb. (% d.Th.)	Schmp. ^o	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:			Masse (M ⁺ •) m/z (%)
				C	H	N	
7h	56	172,5	C ₂₆ H ₃₅ N ₇ O · 3HCl (570,9)	54,7 54,6	6,71 6,78	17,2 17,2	461(15)
7i	29	154 (Sint.)	C ₂₄ H ₃₅ N ₉ O · 4HCl (611,5)	a)			465(23)
9	64	133	C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂ (434,5)	66,3 66,3	6,96 7,07	19,3 19,3	434(5)

a) wegen Hygroskopizität nicht bestimmbar.

menhang mit der Gesamtbasizität des substituierten Triazinsystems bestehen, zumal in neuerer Zeit an 3,5-Diamino-1,2,4,6-thiatriazin-1,1-dioxiden¹²⁾ gezeigt werden konnte, daß sich analoge Ringsysteme mit abgeschwächten Basizität als Bausteine von H₂-Antagonisten eignen.

Der Zusammenhang zwischen der Länge des Alkoxyrestes von 5a-g und der H₂-antagonistischen Potenz findet eine Analogie zur Gruppe der 2-Amino-4-pyrimidinone, für die ebenfalls ein Wirkungsmaximum bei einer 4-5gliedrigen linearen Kette gefunden^{13,14)} und kürzlich ein Rezeptorbindungsstellenmodell vorgeschlagen wurde¹⁴⁾. Eine entsprechende Wechselwirkung des substituierten Triazinsystems mit dem H₂-Rezeptor wäre durchaus denkbar.

Tab. 3: ¹H-NMR-Daten (TMS als inn. Stand.; Lösungsmittel: CDCl₃ = C, DMSO-d₆ = D)

Verb.	Lösungsm.	δ (ppm)
3	D	7,87–7,45 (m, 1H ^a), 7,33–6,93 (m, 3H; 1H arom., 2H ^a), 7,0–6,6 (m, 3H), 3,97 (t, 2H), 3,43 (dt ^b), 2H), 3,37 (s, 2H), 2,33 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,69–1,2 (m, 6H)
5a	C	7,2 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,74–5,21 (m, 1H ^a), 5,06 (br., 2H ^a), 4,03 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,59 (dt ^b), 2H), 3,4 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,75–1,2 (m, 6H)
5b	C	7,2 (m, 1H), 6,98–6,6 (m, 3H), 5,6–5,13 (m, 1H ^a), 4,97 (br, 2H ^a), 4,28 (q, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,59 (dt ^b), 2H), 3,4 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,73–1,17 (m, 6H), 1,34 (t, 3H)
5c	C	7,2 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,53–4,7 (m, 4H; 1H, 5,17, 3H ^a), 4,03 (t, 2H), 3,59 (dt ^b), 2H), 3,42 (s, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,73–1,14 (m, 6H), 1,33 (d, 6H)

Forts. Tab. 3:

Verb.	Lösungsm.	δ (ppm)
5d	C	7,2 (m, 1H), 6,98–6,75 (m, 3H), 6,13–5,93 (m, 1H), 5,46 (m, 1H ^a), 5,37 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,02 (br, 2H ^a), 4,79 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,67–1,38 (m, 6H)
5e	C	7,23 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,67–5,29 (m, 1H ^a), 5,1 (br, 2H ^a), 4,26 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,59 (dt ^b , 2H), 3,43 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,2–1,13 (m, 12H), 0,95 (m, 3H)
5f	C	7,2 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,74–5,3 (m, 1H ^a), 5,08 (br, 2H ^a), 4,4 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,59 (m, 2H, überl.), 3,4 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,75–1,2 (m, 6H)
5g	C	7,2 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,6–4,7 (m, 4H, 3H ^a), 4,06 (t, 2H), 3,59 (dt ^b , 2H), 3,43 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,2–1,1 (m, 18H)
7a	C	7,2 (m, 1H), 6,98–6,76 (m, 3H), 5,36 (t, 1H ^a), 4,97 (br, 4H ^a), 4,06 (t, 2H), 3,57 (dt ^b , 2H), 3,43 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,67–1,38 (m, 6H)
7b	C	7,2 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,38–4,6 (m, 4H ^a), 4,03 (t, 2H), 3,5 (dt ^b , 2H), 3,4 (s, 2H), 2,88 (d, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,75–1,2 (m, 6H)
7c · 3HCl	D ^c)	7,41 (m, 1H), 7,2–6,9 (m, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,64–3,18 (m, 6H), 3,04–2,8 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,97–1,3 (m, 6H), 1,28–1,02 (m, 3H)
7d	C	7,2 (m, 1H), 6,98–6,75 (m, 3H), 5,13 (t, 1H ^a), 4,71 (br, 2H ^a), 4,05 (t, 2H), 3,66–3,48 (m, 6H), 3,44 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,67–1,38 (m, 6H), 1,14 (t, 6H)
7e	C	7,23 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,2–4,53 (m, 3H ^a), 4,03 (t, 2H), 3,6 (dt ^b , 2H), 3,49 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,17–1,71 (m, 6H), 1,71–1,2 (m, 6H)
7f	C	7,2 (m, 1H), 7,0–6,6 (m, 3H), 5,2–4,43 (m, 3H ^a), 4,03 (t, 2H), 3,83–3,46 (m, 6H), 3,4 (s, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,8–1,2 (m, 12H)
7g · 3HCl	D ^c)	7,4 (m, 1H), 7,28–6,98 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,9–3,65 (m, 1H), 3,65–3,45 (m, 2H), 3,45–3,25 (m, 2H), 3,02–2,79 (m, 2H), 2,15–1,05 (m, 18H)
7h · 3HCl	D ^c)	7,48–6,95 (m, 9H), 4,24 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,67–3,43 (m, 4H), 3,43–3,2 (m, 2H), 3,02–2,72 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,95–1,3 (m, 6H)

Forts. Tab. 3:

Verb.	Lösungsm.	δ (ppm)
7i · 4HCl	D ^{c)}	8,9 (d, 1H), 7,5–7,3 (m, 2H), 7,2–6,96 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,62–3,2 (m, 6H), 3,02–2,8 (m, 2H), 2,8–2,63 (m, 2H), 2,11–1,3 (m, 10H)
9	C	7,45–6,87 (m, 6H), 6,87–6,5 (m, 3H), 5,76–5,24 (m, 1H ^{a)}), 5,07 (br, 2H ^{a)}), 3,93 (t, 2H), 3,47 (dt ^{b)} , 2H), 3,35 (s, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,72–1,28 (m, 6H)

a) austauschbar mit D₂O; b) $J_d \approx J_t$; c) H-D-Austausch mit CF₃COOD

Herrn Privatdozent Dr. I. Szelenyi, Nürnberg, danken wir für pharmakologische Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi. *Elementaranalysen*: Perkin Elmer-Elementaranalysator 240B. *¹H-NMR-Spektren*: Bruker WP 60 und Bruker WM 250. *MS*: Finnigan MAT CH 7A (Quellentemp. 170° Ionisierungsenergie 70 eV). *Präp. Chromatographie*: Chromatotron Modell 7924T (Fa. Harrison Research); Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Schichtdicke 4 mm.

6-Chlor-N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin (**3**)

In eine Lösung von 0,2 mol Cyanurchlorid in 2 l absol. Ether wird trockenes NH₃ unter Kühlung bei etwa –20° eingeleitet. Die Reaktion ist beendet, wenn trotz weiteren NH₃-Zustroms die Temp. plötzlich abfällt. Die Gaszufuhr wird unterbrochen, überschüssiges Ammoniak durch kurzes Durchleiten eines trockenen Luftstroms weitgehend entfernt und dabei verdampfter Ether ergänzt. In die so hergestellte Lösung von **2** werden 0,2 mol **1** bei 0° zugetropft. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. erwärmt hat, wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, der ausgefallene Feststoff mit Ether gewaschen und in 4 l Wasser unter Zusatz von 0,4 mol NaHCO₃ ausgekocht. Nach Absaugen, Waschen und Trocknen anfallendes **3** ist für weitere Umsetzungen rein genug. Ausb. 94 % d. Th. Für analytische und pharmakologische Zwecke wurde **3** aus Aceton umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 6-Alkoxy-N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,5-triazin-2,4-diamine **5a–g**

In die Lösung von 6,5 mmol **4a–g** in 50 ml des entsprechenden Alkohols werden 5 mmol **3** eingetragen und 5–10 h (DC-Kontrolle) unter Rückfluß (**5a–d**) bzw. auf 70° (**5e–g**) erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt, mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Höher siedende Alkohole werden i. Ölpumpenvak. entfernt. Die verbleibenden dc-reinen Öle kristallisieren über Nacht. **5a,c** werden aus Acton; **5b,d,e,g** aus Ethylacetat; **5f** aus Ethylacetat/Chloroform umkristallisiert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-triamine **7a-d***

5 mmol **3** werden im Autoklaven mit 250 ml 50proz. methanol. Ammoniak 12 h bei 40–50° (**7a**), 50 ml 30proz. ethanol. Methylaminlösung 6 h bei 70° (**7b**), 80 ml 70proz. Ethylaminlösung 12 h bei 25° (**7c**) bzw. 50 ml Diethylamin 5 h bei 80° (**7d**) gerührt. Nach Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Ether (**7b-d**) bzw. nach Alkalisieren mit verd. Natronlauge mit Ethylacetat (**7a**) extrahiert. Die nach Trocknen über K₂CO₃ und Einengen i. Vak. anfallenden Öle werden mit Hilfe des Chromatotrons gereinigt (**7b-d**): Ethylacetat/Ammoniakatmosphäre; **7a**: Ethylacetat/methanol. Ammoniak, 96+4). **7b,d** kristallisieren aus Ethylacetat, **7a,c** werden als Hydrochloride gefällt und aus Dioxan/Ethanol kristallisiert.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **7e-i***

5 mmol **3** werden mit dem 5–10fachen Überschuß **6e-i** in 30 ml DMF 5–10 h bei Raumtemp. (**7e,f**) bzw. bei 70° (**7g-i**) gerührt (DC-Kontrolle). Die Aufarbeitung erfolgt analog **5a-g**. **7e,f** fallen beim Abdampfen des Ethers i. Vak. fest an und werden aus Aceton umkristallisiert. **7g-i** werden mit Hilfe des Chromatotrons (**7g**: Ethylacetat/Ammoniakatmosphäre) **7i**: Ethylacetat/methanol. Ammoniak 96+4; **7h**: Chloroform/Ammoniakatmosphäre) gereinigt, als Hydrochloride gefällt und aus Dioxan/Ethanol kristallisiert.

*6-Phenoxy-N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,5-triazin-2,4-diamin (**9**)*

Je 8 mmol **1** und **8** werden in 30 ml DMF unter Zusatz von 8 mmol NaHCO₃ 10 h auf 60° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgt analog **5a-g**. **9** kristallisiert aus Aceton.

Literatur

- + Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation R. Mohr, F.U. Berlin.
- 1 30. Mitt.: I. Krämer und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.*, (im Druck).
- 2 C.R. Ganellin in *Frontiers in Histamine Research*, S. 47–59, C.R. Ganellin und J.C. Schwartz (Herausg.), Pergamon Press, Oxford 1985.
- 3 T.H. Brown und R.C. Young, *Drugs Fut.* **10**, 51 (1985).
- 4 J.T. Thurston, J.R. Dudley, D.W. Kaiser, I. Hechenbleikner, F.C. Schaefer und D. Holm-Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2981 (1951).
- 5 O. Diels, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **32**, 691 (1899).
- 6 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.* **35**, 1025 (1985).
- 7 D.W. Kaiser, J.T. Thurston, J.R. Dudley, F.C. Schaefer, I. Hechenbleikner und D. Holm-Hansen, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2984 (1951).
- 8 F.C. Schaefer, J.T. Thurston, J.R. Dudley, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2990 (1951).
- 9 J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, C.R. Ganellin und M.E. Parsons, *Nature (London)* **236**, 385 (1972).
- 10 M.N. Ghosh und H.O. Schild, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **13**, 54 (1958).
- 11 A. Buschauer, *Pharm. Ztg. Sci. Ed.* **130**, 2067 (1985).
- 12 D.B. Norris, G.A. Gajtkowski, T.P. Wood und T.J. Rising, *Agents Actions* **16**, 170 (1985).
- 13 J.-P. Spengler, K. Wegner und W. Schunack, *Agents Actions* **14**, 566 (1984).
- 14 H.-D. Höltje, P. Baranowski, J.-P. Spengler und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **318**, 542 (1985).