
Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 749–756

Heinrich E. Geißler

3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol, ein neuer, selektiver dopaminerger Agonist

Aus dem Pharmakologischen Institut für Naturwissenschaftler der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt.

(Eingegangen am 4. Oktober 1976)

3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol (**1**) wurde synthetisiert und pharmakologisch getestet. Die Ergebnisse der pharmakologischen Tests machen wahrscheinlich, daß **1** als selektiver dopaminerger Agonist wirkt.

3-[2-(Dipropylamino)ethyl]phenol: a New and Selective Dopaminergic Agent

3-[2-(Dipropylamino)ethyl]phenol (**1**) was synthesized and pharmacologically tested. The results indicate that **1** is a dopaminergic agent.

Verschiedene dopaminerge Agonisten besitzen als gemeinsames Grundgerüst eine m-Tyramin-Struktur. Über die Wirksamkeit von m-Tyramin selbst auf dopaminerge Rezeptoren finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. 1960 schon zeigten *Blaschko* und *Chrusciel*¹⁾ einen Weckeffekt von m-Tyrosin auf reserpinisierte Ratten. *Ungerstedt*, *Fuxe*, *Battista*, *Ogawa* und *Anagnoste*²⁾ beobachteten 1973 einen stimulierenden Effekt auf das zentrale Dopamin-System von Ratten und Affen mit einer durch 6-Hydroxydopamin hervorgerufenen halbseitigen Schädigung nigrostriataler Bahnen. Von *Sandler*, *Goodwin*, *Johnson*, *Ruthven*, *Stephens* und *Corne*³⁾ wurden 1975 Ähnlichkeiten im Verhalten von Mäusen, die intraperitoneal L-Dopa oder D,L-m-Tyrosin erhalten hatten, berichtet. Diese Befunde sprechen für eine zentrale dopaminerge Wirksamkeit von m-Tyramin. Dagegen sprechen die 1972 von *Sandler*, *Stephens*, *Shaw*, *Hunter* und *Stern*⁴⁾ beobachtete fehlende Wirksamkeit beim

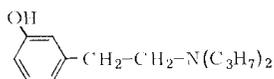
1 H. Blaschko und T.L. Chrusciel, J. Physiol. (London) 151, 272 (1960).

2 U. Ungerstedt, K. Fuxe, M. Goldstein, A. Battista, M. Ogawa und B. Anagnoste, Eur. J. Pharmacol. 21, 230 (1973).

3 M. Sandler, B.L. Goodwin, R.D. Johnson, C.R.J. Ruthven, R.J. Stephens und S.J. Corne, Adv. Neurol. 9, 249 (1975).

4 M. Sandler, S.J. Corne, R. Stephens, K. Shaw, K.R. Hunter und G.M. Stern, Lancet 2, 605 (1972).

Morbus Parkinson und die von *Costall, Naylor* und *Pinder*⁵⁾ 1974 beschriebene fehlende Wirkung bei intrastriärer Injektion. Da m-Tyramin ebenso wie p-Tyramin als indirektes Sympathomimetikum wirkt, ist das Auffinden einer direkten dopaminergen Komponente erschwert. Von m-Tyramin kann auch nicht erwartet werden, daß es in ausreichender Menge die Blut-Hirn-Schranke überschreitet. Dopaminerge Agonisten werden aber mit den üblichen Screening-Methoden durch ihre zentralen Wirkungen erkannt. Es schien daher sinnvoll, m-Tyramin am Stickstoff doppelt mit Propyl-Resten zu substituieren, um zu einer zentralen Wirkung zu gelangen. Das um so mehr, als kürzlich von *Ginos, Cotzias, Tolosa, Tang* und *LoMonte*⁶⁾ doppelt alkylierte Dopamine beschrieben worden sind. Aus eigenen Untersuchungen mit Dipropyl-dopamin war bekannt, daß auf diese Weise neben der peripheren auch eine zentrale Wirksamkeit erreicht werden kann. Es war daher zu erwarten, daß auch die entsprechende p-Desoxy-Verbindung, das 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol (**1**), hirngängig sein würde.



Pharmakologische Prüfung von 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol-Hydrobromid (**1**)

1.) *Zentrale Wirkungen*

„Zwangsnagen“ der Ratte

1 ruft bei der Ratte „Zwangsnagen“ hervor. Nach i.p. Applikation von 10 mg/kg können die behandelten Tiere deutlich von Kontrolltieren unterschieden werden. Das Verhalten der mit **1** behandelten Tiere ist bei sorgfältiger Beobachtung vom Verhalten solcher Ratten abgrenzbar, die verschiedene Dosierungen von Apomorphin erhalten hatten. Besonders auffällig ist eine oft auftretende sexuelle Stimulation der männlichen Ratten. Die Wirkung von 25 mg **1** wird durch Gabe von 1 mg/kg Haloperidol 1 h vorher i.p. aufgehoben.

Messung der motorischen Aktivität an Mäusen

Zwei Gruppen von je 3 Mäusen erhalten im Abstand von 5 Min i.p. die Lösung der zu testenden Substanz (Gruppe I) bzw. physiologische Kochsalzlösung (Gruppe II). Nach der 5. Min wird die Gruppe I in ein Motilitätsmeßgerät gesetzt. Die 6. und 7. Min dient zur Gewöhnung der Tiere an die neue Umgebung. In der 8., 9. und 10. Min wird die Motilität gemessen. Dann wird mit der Gruppe II ebenso verfahren. Dadurch ist es möglich, beide Gruppen unter weitgehend gleichen Bedingungen zu messen. Es wurde ein Motilitätsmeßgerät der Fa. P. Laue, Elektromechanik Elms-

5 B. Costall, R.J. Naylor und R.M. Pinder, J. Pharm. Pharmacol., 26, 753 (1974).

horn, Typ ZW 41 verwendet. Während der Meßzeit werden die Impulse gezählt, die die Mäuse infolge ihrer Bewegung durch Unterbrechung von Lichtschranken hervorgerufen.

Nach Gabe von 50 mg/kg **1** wurde eine signifikante Steigerung der motorischen Aktivität gefunden (Abb. 1).

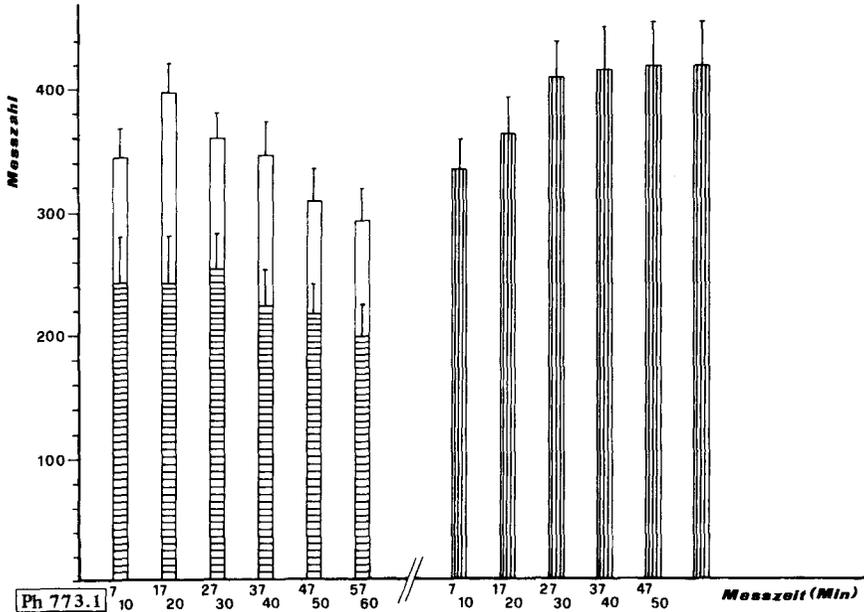
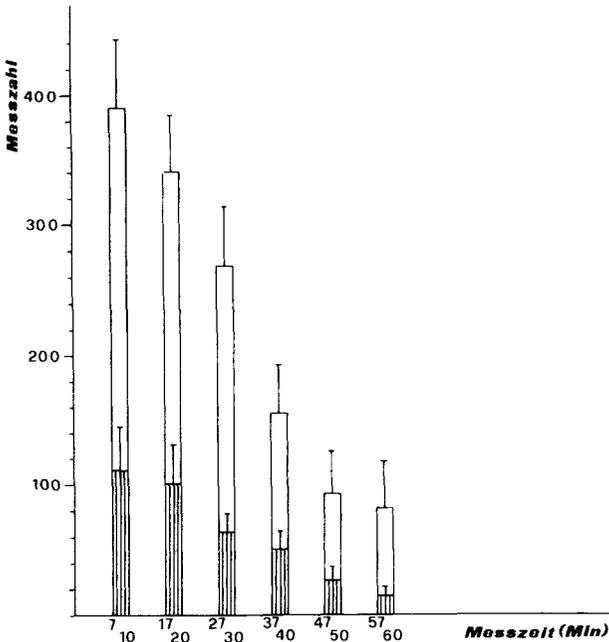


Abb. 1. Messung der motorischen Aktivität von Mäusen

- 50 mg/kg 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol-Hydrobromid i.p. (N = 16).
- ▨ 5 mg/kg D,L-Amphetaminsulfat i.p. (N = 8).
- ▤ Phys. Kochsalzlösung i.p. (N = 8).
- ⊥ (+)-Standardabweichung des Mittelwertes.

1 stimuliert auch die motorische Aktivität von Mäusen, die mit Reserpin und α -Methyltyrosin vorbehandelt waren. Darin unterscheidet es sich von dem indirekt wirkenden Amphetamin. Durchführung: 2 mal 3 Mäuse erhalten abends 5 mg/kg Reserpin i.p. Am folgenden Morgen werden pro kg 250 mg D,L- α -Methyltyrosin in wässriger, 3 % Tween 80[®] enthaltender Suspension i.p. appliziert. 4 h später erhalten Gruppe I 50 mg/kg **1** und Gruppe II 5 mg/kg D,L-Amphetaminsulfat. Diese Amphetamindosis wirkt an unvorbehandelten Mäusen gleich oder stärker als 50 mg/kg **1** (vgl. Abb. 1). In der Abb. 2 ist die motorische Aktivität der Mäuse nach dieser Behandlung dargestellt.



Ph 773.2

Abb. 2. Motorische Aktivität von Mäusen nach i.p. Applikation von 5 mg/kg Reserpin und 250 mg/kg D,L- α -Methyltyrosin

□ 50 mg/kg 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol-Hydrobromid i.p. (N = 8).

▨ 5 mg/kg D,L-Amphetaminsulfat i.p. (N = 8).

┌┐ (+) -- Standardabweichung des Mittelwertes.

Bei mehrmaliger Gabe von **1** tritt keine Tachyphylaxie auf. In Abb. 3 ist ein Beispiel für den Verlauf der motorischen Aktivität von Mäusen nach mehrmaliger Gabe von **1** und D,L-Amphetamin bei vorbehandelten Tieren gegeben.

Einfluß von 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol-Hydrobromid (**1**) auf die Körpertemperatur von Mäusen

1 senkt die Körpertemperatur von Mäusen. Diese Wirkung wird von Haloperidol aufgehoben. Zur Durchführung des Versuches erhielten 6 Mäuse 25 mg/kg **1**, 6 andere Mäuse ein Gemisch von 25 mg/kg **1** und 1 mg/kg Haloperidol und 6 weitere Mäuse 1 mg/kg Haloperidol.

Die Rektaltemperaturen aller Mäuse wurden vor den i.p.-Injektionen und 15, 30 und 45 Min nach den Injektionen gemessen. Die mittleren Temperaturdifferenzen (Temp. nach 15, 30 oder 45 Min minus Temp. vor der Injektion) sind in Abb. 4 dargestellt.

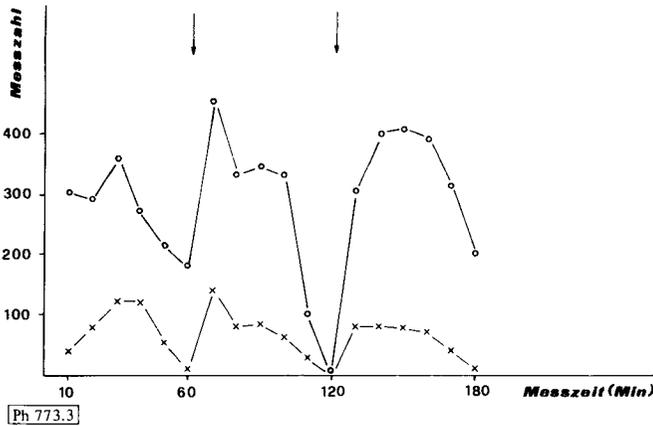


Abb. 3. Verlauf der motorischen Aktivität von 2 Mäusegruppen zu je 3 Tieren bei wiederholter Applikation von 1-HBr (o 50 mg/kg i.p.) und D,L-Amphetaminsulfat (x 5 mg/kg i.p.). Vorbehandlung: 5 mg/kg Reserpin und 250 mg/kg D,L- α -Methyltyrosin.
 ↓ Zeitpunkt der wiederholten Pharmaka-Gabe.

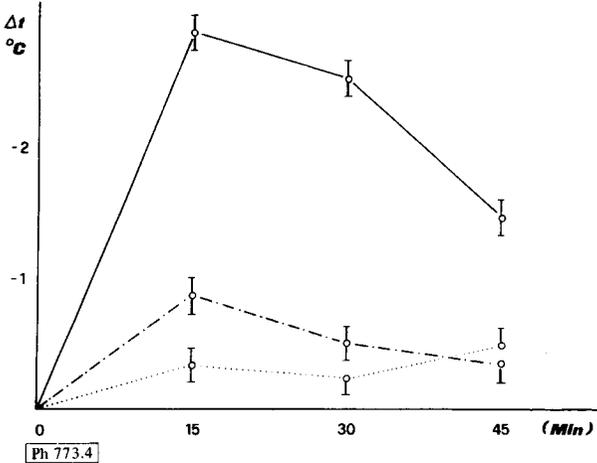


Abb. 4. Temperatursenkung nach 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol-Hydrobromid (1) bei Mäusen
 — 25 mg/kg 1
 — • 25 mg/kg 1 + 1 mg/kg Haloperidol
 1 mg/kg Haloperidol
 I Standardabweichung des Mittelwertes (N = 6)

2.) Periphere Wirkungen

A.) Wirkungen von 1 auf den isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof

Wirkung auf die Kontraktionskraft:

Am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof bewirkt 1 eine Zunahme der Kontraktionskraft. Das Maximum der Kontraktionszunahme wird bei einer Badkonzentration von 2×10^{-5} mol/l erreicht. Die Zunahme betrug bei der untersuchten Serie im Mittel 35 % des Ausgangswertes ($N = 14$; $S_{\bar{x}} = 2,5$). Die Kontraktionszunahme mit der gleichen Dosis Dopamin betrug 49 % ($N = 14$; $S_{\bar{x}} = 8$). Eine ähnlich große Kontraktionszunahme wird durch 3×10^{-8} mol/l Isoprenalin hervorgerufen.

Nach totaler Blockade der β -Rezeptoren mit D,L-Propranolol (1×10^{-6} mol/l) zeigt Isoprenalin in der oben genannten Dosierung keinen Effekt mehr; Dopamin und 1 rufen noch eine Kontraktionszunahme hervor. Diese verschwindet durch zusätzliche Gabe von Haloperidol (Badkonzentration: 3×10^{-6} mol/l). 1 wirkt auch am Vorhof des reserpinisierten Meerschweinchens, der auf p-Tyramin keinen Effekt mehr zeigt.

Wirkung auf die Frequenz:

1 senkt am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof dosisabhängig die Frequenz. Es zeigt damit gegenüber Dopamin ein gegensätzliches Verhalten (Abb. 5).

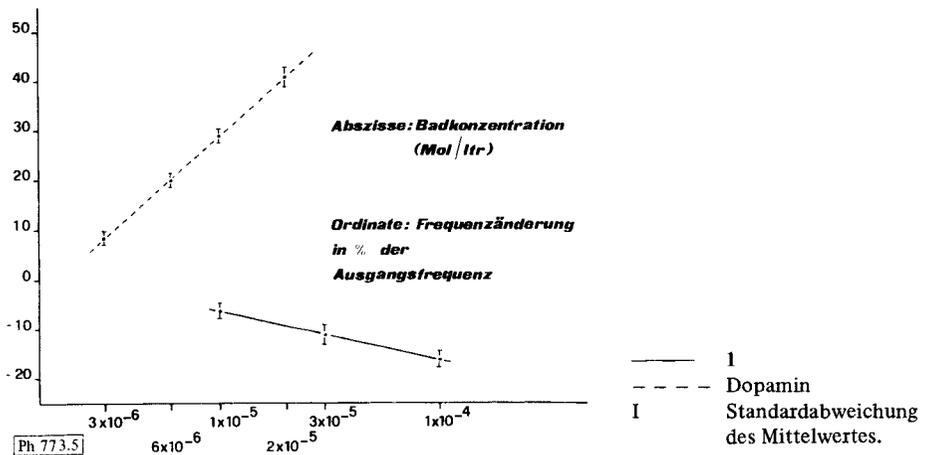


Abb. 5. Einfluß von 1 und Dopamin auf die Schlagfrequenz des isolierten Meerschweinchenvorhofs (37° , Tyrode):

B.) Prüfung auf α -mimetische Wirkung am Vas deferens der Ratte

Dopamin ruft am Vas deferens der Ratte in einer Badkonzentration von 10^{-5} mol/l Maximalkonzentration hervor. **1** verursacht in einer Badkonzentration von 10^{-3} mol/l lediglich eine Kontraktion von ca. 30 % des Maximalwertes.

3.) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von **1** beträgt bei Mäusen (ca. 20 g) i.v. 30 mg/kg und i.p. 145 mg/kg.

Diskussion

Nach der eingangs erwähnten Arbeitshypothese sollte **1** eine direkte periphere und zentrale dopaminerge Wirkung besitzen. Es war demnach sowohl auf dopaminerge Wirkung zu prüfen als auch zu entscheiden, ob eine direkte oder indirekte Wirkung vorliegt.

Die direkte zentrale Wirksamkeit der Substanz konnte im Motilitätstest durch Vorbehandlung mit Reserpin und α -Methyltyrosin gezeigt werden. Die unter diesen Bedingungen mit **1** ausgelöste Motilitätssteigerung spricht für einen direkten Mechanismus. Ein weiterer Hinweis für einen direkten Mechanismus besteht darin, daß nach wiederholter Gabe keine Tachyphylaxie auftritt.

Eine direkte periphere Wirkung ist am Meerschweinchenvorhof zu beobachten. Kontraktionszunahme durch **1** tritt nämlich auch an Vorhöfen von reserpinisierten Meerschweinchen auf, bei denen durch p-Tyramin keine Wirkung mehr hervorgerufen werden kann.

Für eine zentrale dopaminerge Wirkung sprechen das „Zwangsnagen“ bei Ratten, die Motilitätserhöhung und die Temperatursenkung bei Mäusen. Alle 3 Effekte sind durch Haloperidol antagonistisch.

Am Meerschweinchenvorhof kann auch eine periphere dopaminerge Wirksamkeit wahrscheinlich gemacht werden: Nach Blockade der β_1 -Rezeptoren mit einer hohen Dosis Propranolol wird durch **1** ebenso wie durch Dopamin noch eine Zunahme der Kontraktionskraft erreicht. Nach Ausschaltung der β_1 -Wirkung des Dopamins entspricht die verbleibende Aktivität der Wirkung von **1**. Die Wirkungen beider Substanzen können durch zusätzliche Gabe von Haloperidol aufgehoben werden. Am unvorbehandelten Vorhof zeigt Dopamin außer einer größeren Kontraktionsamplitude (durch β_1 -Stimulation) dosisabhängig Frequenzsteigerung. **1** bewirkt dagegen Frequenzabnahme.

Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, daß **1** wie Dopamin eine agonistische Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren des Herzens besitzt, jedoch keine Wirkung auf β_1 -Rezeptoren hat. Durch Untersuchungen am Vas deferens der Ratte konnte auch gezeigt werden, daß **1** im Gegensatz zu Dopamin α -Rezeptoren praktisch nicht erregt.

Es ist demnach wahrscheinlich, daß **1** weitgehend selektiv auf dopaminerge Rezeptoren wirkt. Damit besitzt die Substanz besonderes Interesse für die experimentelle Pharmakologie. Als peripher und zentral wirksamer dopaminerges Agonist kommt **1** potentiell auch zu Erweiterung arterieller mesenterialer und renaler Gefäße und als Antiparkinsonmittel in Betracht.

Experimenteller Teil

Dipropyl-(3-methoxy-phenäthyl)-amin-Hydrobromid

5,8 g 3-Methoxy-phenäthylamin-Hydrobromid wurden mit 6,8 g 1-Brompropan und 6,9 g Kaliumkarbonat versetzt und in 50 ml DMF 5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde eingengt, mit Wasser versetzt und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. In die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherphase wurde bis zur Beendigung der Fällung Bromwasserstoff eingeleitet. Aus dem Niederschlag wurde mit Essigester/Ligroin Dipropyl-(3-methoxyphenäthyl)-amin-Hydrobromid auskristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 99°. Ausb. 63 % d. Th.

$C_{15}H_{25}NO \cdot HBr$ (316,3) Ber.: C 56.96 H 8.29 N 4.43 Gef.: C 56.98 H 8.44 N 4.39

3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol-Hydrobromid (1)

3,15 g Dipropyl-(3-methoxy-phenäthyl)-amin-Hydrobromid wurden in 25 ml N_2 -begaster 47proz. Bromwasserstoffsäure 3 h auf 125° erhitzt. Danach wurde eingengt und durch Destillation mit Toluol getrocknet. Die Kristallisation erfolgte aus Isopropanol/Diäthyläther. Farblose Nadeln, Schmp. 152°. Ausb. 93 % d. Th.

$C_{14}H_{23}NO \cdot HBr$ (302,3) Ber.: C 55.63 H 8.00 N 4.63 Gef.: C 55.54 H 8.26 N 4.49

Frau *Verena Dodt* und Frau *Christiane Röttger* danke ich für die Hilfe bei den experimentellen Arbeiten.