

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 756–762 (1980)

## Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Histaminanaloga, 21. Mitt.<sup>1)</sup>

### Synthese und Wirkung N<sup>α</sup>-substituierter Histamine

Margrit Hepp\*\* und Walter Schunack\*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1.  
Eingegangen am 30. Oktober 1979

Es wurden N<sup>α</sup>-substituierte Histamine<sup>2)</sup> dargestellt und auf ihre agonistische Wirkung an Histamin H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Rezeptoren untersucht.

#### Structure-Activity Relationships of Histamine Analogues, XXI: Synthesis and Pharmacology of N<sup>α</sup>-Substituted Histamines

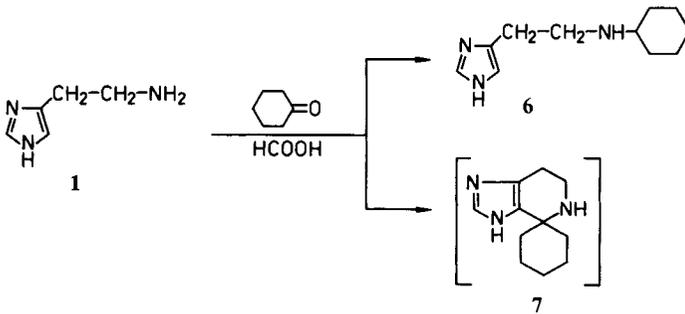
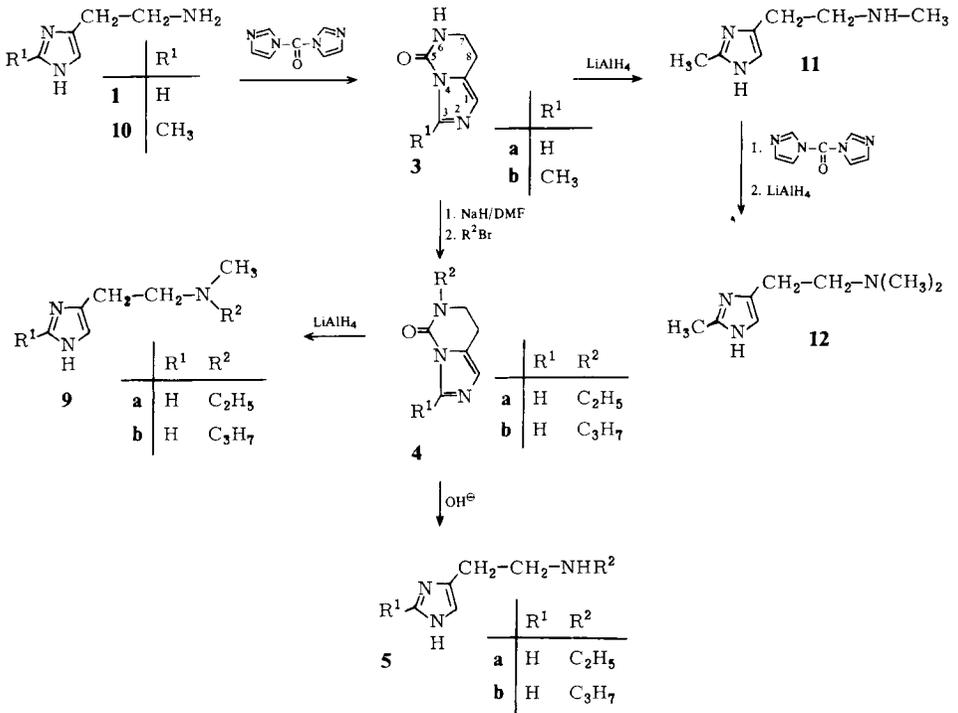
N<sup>α</sup>-Substituted histamines<sup>2)</sup> were synthesized and investigated with regard to their agonistic activity at histamine H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors.

Von den seitenkettenmethylierten Histaminen ist N<sup>α</sup>-Methylhistamin (**2**) an Organen mit H<sub>2</sub>-Rezeptoren z. T. stärker agonistisch wirksam als Histamin (**1**)<sup>3–7)</sup>. Da **2** auch beachtliche H<sub>1</sub>-agonistische Aktivität besitzt, erweist sich die Wirkung insgesamt als wenig selektiv<sup>8)</sup> (Wirkverhältnis H<sub>2</sub>:H<sub>1</sub> = 2,3)<sup>3)</sup>. Für N<sup>α</sup>, N<sup>α</sup>-Dimethylhistamin (**8**) liegen unterschiedliche Befunde<sup>5–10)</sup> vor. Höher N<sup>α</sup>-alkylierte Histamine sind bisher nur an H<sub>1</sub>-Rezeptoren untersucht worden<sup>11)</sup>.

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese N<sup>α</sup>-substituierter Histamine beschrieben sowie deren H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>-Aktivitätsverhältnis bestimmt. Da 2-Methylhistamin (**10**) selektiv H<sub>1</sub>-Rezeptoren stimuliert<sup>8,12)</sup>, wurden auch C-2-methylierte Histaminderivate in die Untersuchungen einbezogen, um eine mögliche H<sub>1</sub>-Selektivität stärker herauszuarbeiten.

Ausgehend von **1** bzw. **10** wurden zunächst die 3-substituierten 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-one **3** durch intramolekulare Cyclisierung mit N,N'-Carbonyldiimidazol nach *Mechoulam* und *Hirshfeld*<sup>13)</sup> dargestellt. Reaktion mit Natriumhydrid in Dimethylformamid und anschließende Alkylierung ergibt die N-6-Alkylderivate **4**, die durch alkalische Hydrolyse in die N<sup>α</sup>-Alkylhistamine **5a, b** bzw. durch Reduktion mit Lithiumalanat nach *Schlögl* und *Woidich*<sup>14)</sup> in N<sup>α</sup>-Alkyl-N<sup>α</sup>-methyl-histamine **9a, b** übergeführt werden<sup>15)</sup>. Direkte Reduktion von **3b** liefert 2,N<sup>α</sup>-Dimethylhistamin (**11**), das durch erneute Cyclisierung mit N, N'-Carbonyldiimidazol und Reduktion mit Lithiumalanat 2,N<sup>α</sup>,N<sup>α</sup>-Trimethylhistamin (**12**) ergibt. (Seite 757 oben).

N<sup>α</sup>-Cyclohexylhistamin (**6**) ist durch Umsetzung von **1** mit Cyclohexanon und Ameisensäure analog<sup>15)</sup> darstellbar. Als Nebenprodukt entsteht durch intramolekulare Cyclisierung **7**<sup>16,17)</sup>.



## Pharmakologie

Die Substanzen wurden am isolierten Meerschweinchen-Ileum auf ihre H<sub>1</sub>-agonistische Aktivität und am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhof auf ihre H<sub>2</sub>-agonistische Aktivität in Anlehnung an die in<sup>3)</sup> beschriebene Methode untersucht.

a) *Bestimmung der H<sub>1</sub>-agonistischen Aktivität am isolierten Meerschweinchen-Ileum.*

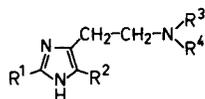
Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 200 und 400 g wurden durch Nackenschlag getötet, entblutet, sowie nach Eröffnung der Bauchhöhle ca. 3 cm lange Dünndarmstücke entnommen, von Mesenterialgewebe befreit und 3 h in einer mit O<sub>2</sub> durchperlten Tyrodelösung gespült. Danach wurden die Darmstücke in einem 10 ml fassenden Organbad befestigt und mit einem Dehnungsmeßstreifen verbunden. Als Badflüssigkeit diente eine auf 37° erwärmte, von O<sub>2</sub> durchperlte Tyrodelösung. Nach Aufnahme der Konzentrations-Wirkungs-Kurven<sup>18)</sup> wurden die Agonisten-Parameter relative „intrinsic activity“ (i.a.) und Affinität (pD<sub>2</sub>)<sup>19,20)</sup> mit einem HP 67 berechnet. Anhand des pD<sub>2</sub>-Wertes wurde die relative Aktivität (Histamin = 100 %) ermittelt. Die agonistische Wirkung ließ sich in allen Fällen mit Diphenhydraminhydrochlorid antagonisieren, wohingegen die Kurven bei Vorgabe von Atropinsulfat praktisch unverändert blieben.

b) *Bestimmung der H<sub>2</sub>-agonistischen Aktivität am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchen-Vorhof.*

Gesunde Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 200 und 400 g wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Nach Eröffnung des Thorax wurde das Herz entnommen und sofort in eine mit O<sub>2</sub> durchperlte McEwen's-Lösung<sup>12)</sup> von 32,5° gebracht. Die Vorhöfe wurden abpräpariert und in einem 60 ml fassenden Organbad an einem HSE-Biegestab Typ K 30 befestigt. Als Badflüssigkeit diente eine auf 32,5° erwärmte, von O<sub>2</sub> durchperlte McEwen's-Lösung. Die Konzentrations-Wirkungs-Kurven<sup>3)</sup> wurden mit einem HP 9845 A ausgewertet und „intrinsic activity“ (i.a.) und Affinität (pD<sub>2</sub>) bestimmt. Anhand des pD<sub>2</sub>-Wertes wurde die relative Aktivität (Histamin = 100 %) ermittelt. Die agonistische Wirkung ließ sich mit Metamid antagonisieren.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Dabei zeigt sich erwartungsgemäß, daß die Wirkung der N<sup>α</sup>-substituierten Histamine sowohl an H<sub>1</sub>- als auch an H<sub>2</sub>-Rezeptoren mit steigender Kettenlänge rasch abnimmt. Während N<sup>α</sup>-Methylhistamin (**2**) 81 % rel. Wirksamkeit am H<sub>1</sub>-Rezeptor und 186 % rel. Wirksamkeit am H<sub>2</sub>-Rezeptor besitzt<sup>3)</sup>, ist die Aktivität bei N<sup>α</sup>-Ethylhistamin (**5a**) deutlich herabgesetzt, N<sup>α</sup>-Propylhistamin (**5b**) zeigt nur noch schwache Wirksamkeit am H<sub>1</sub>-Rezeptor, am H<sub>2</sub>-Rezeptor ist es praktisch unwirksam. Ebenso schwach agonistisch verhält sich N<sup>α</sup>-Cyclohexylhistamin (**6**). Ähnliche Wirkung haben die am Seitenkettenstickstoff disubstituierten Verbindungen. Hier besitzt N<sup>α</sup>, N<sup>α</sup>-Dimethylhistamin (**8**) die höchste Aktivität, mit steigender Kettenlänge eines Substituenten nimmt die Wirksamkeit an beiden Rezeptoren rasch ab. Alle N<sup>α</sup>-substituierten Verbindungen zeigen eine, wenn auch geringe Selektivität für Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptoren in der Größenordnung H<sub>1</sub> : H<sub>2</sub> = 1:2,3 bis 1:5,4. Anders verhalten sich die 2-substituierten bzw. 2,N<sup>α</sup>-disubstituierten Histamine. Überraschend zeigt hier das 2,N<sup>α</sup>-Dimethylhistamin (**11**) am H<sub>1</sub>-Rezeptor eine höhere, am H<sub>2</sub>-Rezeptor jedoch eine niedrigere Aktivität als 2-Methylhistamin (**10**). Bei 2,N<sup>α</sup>, N<sup>α</sup>-Trimethylhistamin (**12**) nimmt die Wirksamkeit wie erwartet wieder ab. Alle drei Substanzen sind selektiv H<sub>1</sub>-wirksam, wobei die Selektivität bei **10** gering ist (H<sub>1</sub>:H<sub>2</sub>=3,2:1), bei **11** und **12** jedoch um das 4 bzw. 3fache ansteigt. 2,5(4)-Dimethylhistamin (**13**) schließlich besitzt deutliche H<sub>2</sub>-Selektivität, jedoch ist die Wirkung an

**Tab. 1:** *Pharmakologische Parameter* (i. a. = intrinsic activity; pD<sub>2</sub> vgl. <sup>18-20</sup>); Rel. Akt. (%) = relative agonistische Aktivität bezogen auf Histamin = 100; p < 0,05, N ≧ 4).



Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Meerschweinchen- Ileum (H <sub>1</sub> )			Meerschweinchen- Atrium (H <sub>2</sub> )			H <sub>1</sub> : H <sub>2</sub>
					i.a.	pD <sub>2</sub>	Rel. Akt. (%)	i.a.	pD <sub>2</sub>	Rel. Akt. (%)	
1	H	H	H	H	1,0	6,85	100	1,0	5,95	100	1 : 1
2	H	H	CH <sub>3</sub>	H	1,0	6,76	81 <sup>a)</sup>	1,0	6,22	186 <sup>b)</sup>	1 : 2,3
5a	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1,0	5,70	7 <sup>c)</sup>	0,9	5,27	21	1 : 3
5b	H	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	0,9	4,16	0,2 <sup>d)</sup>	0,3	—	—	
6	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	0,5	4,61	0,6	0,2	—	—	
8	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1,0	6,13	19 <sup>e)</sup>	0,9	5,60	45 <sup>f)</sup>	1 : 2,4
9a	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,0	5,59	5,5	0,9	5,42	29,5	1 : 5,4
9b	H	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,3	4,14	0,2	0,1	—	—	
10	CH <sub>3</sub>	H	H	H	1,0	6,00	14 <sup>g)</sup>	0,9	4,59	4,4 <sup>h)</sup>	3,2 : 1
11	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1,0	6,39	35	0,9	4,38	2,7	13 : 1
12	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	1,0	6,10	18 <sup>i)</sup>	0,7	4,23	1,9	9,5 : 1
13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	0,4	4,33	0,3	0,8	4,53	3,8	1 : 12,7

a) Lit.<sup>21)</sup>: 72 %; b) Lit.<sup>21)</sup>: 74 %; c) Lit.<sup>11)</sup>: 75 %; d) Lit.<sup>11)</sup>: 5 %; e) Lit.<sup>21)</sup>: 44 %;

f) Lit.<sup>21)</sup>: 51 %; g) Lit.<sup>12)</sup>: 16,5 %; h) Lit.<sup>12)</sup>: 4,4 %; i) Lit.<sup>8)</sup>: 16,8 %.

beiden Rezeptoren nur schwach, was nach den pharmakologischen Ergebnissen von 2- bzw. 5-Methylhistamin<sup>1,3,12)</sup> zu erwarten war.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach *Dr. Tottoli. Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

Es wurden dargestellt: **2** nach <sup>3)</sup>, **8** nach <sup>11,22)</sup>, **10** nach <sup>23)</sup>.

### 6-Ethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on (**4a**)

5 g **3a**, dargestellt nach<sup>3)</sup>, wurden analog<sup>15)</sup> zu der 1,2fach molaren Menge Natriumhydrid in DMF gegeben, 45 min unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemp. gerührt, rasch die 1,2fach molare Menge Ethylbromid in DMF zugefügt und weitere 24 h gerührt. Dann wurde filtriert, i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Chloroform extrahiert, eingeeengt, mit isopropanolischer HCl versetzt und erneut i. Vak. zur Trockne eingedampft. Ausb.: 45 % d. Th.; Schmp. von **4a** · HCl: 180–181° (absol. Isopropanol); C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O · HCl (201,7) Ber.: C 47,6 H 6,00 N 20,8; Gef.: C 47,5 H 6,18 N 20,8.

*6-Propyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-5-on (4b)*

Analog **4a** mit n-Propylbromid. Ausb. 51 % d. Th.; Schmp. von **4b** · HCl: 155° (Isopropanol).

*4-(2-Ethylamino-ethyl)-imidazol (5a)*

1,5 g **4a** · HCl wurden analog<sup>15)</sup> mit der 4fach molaren Menge 5 N-KOH 12 h unter Rückfluß erwärmt, das Gemisch mit konz. HCl angesäuert, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethanol extrahiert, die Lösung erneut eingengt und der verbleibende Rückstand nach Reinigung mit Aktivkohle aus absol. Ethanol umkristallisiert. Ausb. 70 % d. Th.; Schmp. von **5a** · 2HCl: 165° (Lit.<sup>22)</sup> 169°).

*4-(2-Propylamino-ethyl)-imidazol (5b)*

Analog **5a**. Ausb.: 32 % d. Th.; Schmp. von **5b** · 2HCl: 189° (Ethanol) (Lit.<sup>11)</sup> 96–100°; C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl (226,2) Ber.: C 42,5 H 7,58 N 18,6; Gef.: C 42,3 H 7,73 N 18,6.

*4-(2-Cyclohexylamino-ethyl)-imidazol (6)*

3 g Histaminbase wurden analog<sup>15)</sup> mit der molaren Menge Cyclohexanon und der 2,5 molaren Menge Ameisensäure 24 h unter Rückfluß erwärmt, das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft, mit alkoholischer Pikrinsäure das Pikrat gefällt, dieses in das Hydrochlorid übergeführt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol und nachfolgend aus Isopropanol **6** · 2HCl rein dargestellt. Ausb.: 8 % d. Th.; Schmp. von **6** · 2HCl: 228–231° (Isopropanol); C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl (266,2) Ber.: C 49,6 H 7,95 N 15,8; Gef.: C 49,4 H 8,06 N 15,8. Das als Nebenprodukt entstandene spirocyclische Imidazo[4,5-c]pyridin-derivat **7** wurde nicht isoliert.

*N-Ethyl-N-methyl-4-(2-aminoethyl)-imidazol (9a)*

1,57 g **4a** · HCl wurden analog<sup>15)</sup> mit der 3,5 molaren Menge Lithiumaluminiumhydrid in THF 2 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen hydrolysiert, filtriert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit halbkonz. HCl versetzt, mit Aktivkohle gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Ausb.: 56 % d. Th.; Schmp. von **9a** · 2HCl: 190–192° (Ethanol); C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl (226,2) Ber.: C 42,5 H 7,58 N 18,6; Gef.: C 42,5 H 7,73 N 18,6.

*N-Methyl-N-propyl-4-(2-aminoethyl)-imidazol (9b)*

3,5 g **4b** · HCl wurden analog **4a** mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Ausb.: 54 % d. Th.; Schmp. von **9b** · 2HCl: 203° (Ethanol); C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl (240,2) Ber.: C 45,0 H 7,97 N 17,5; Gef.: C 44,9 H 8,08 N 17,6.

*2-Methyl-4-(2-methylamino-ethyl)-imidazol (11)*

1,29 g **3b**, dargestellt analog<sup>3)</sup>, wurden analog<sup>15)</sup> mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt. Ausb.: 21 % d. Th.; Schmp. von **11** · 2HCl: 195°; C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub> · 2HCl (212,1) Ber.: C 39,6 H 7,13 N 19,8; Gef.: C 39,7 H 6,96 N 20,2.

*2-Methyl-4-(2-dimethylamino-ethyl)-imidazol (12)*

1,39 g **11** wurden analog<sup>13)</sup> mit der 1,2 molaren Menge N,N'-Carbonyldiimidazol und 50 ml THF über

Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde zur Trockne eingengt, das zurückbleibende Öl in H<sub>2</sub>O und Chloroform gelöst, die H<sub>2</sub>O-Phase 5 mal mit Chloroform extrahiert sowie die vereinigten Chloroform-Phasen getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in die 3,5 molare Menge einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in THF eingetragen und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte analog<sup>3)</sup>. Ausb. 11 % d. Th.; Schmp. von **12**·2HCl: 217° (Ethanol) (Lit.<sup>24)</sup> 199–201°).

#### 4(5)-(2-Aminoethyl)-2,5(4)-dimethyl-imidazol (**13**)

Als Ausgangssubstanz der Synthese diente 4(5)-Hydroxymethyl-2,5(4)-dimethyl-imidazol, welches nach <sup>25)</sup> dargestellt und analog<sup>23)</sup> über 4(5)-Chlormethyl-2,5(4)-dimethyl-imidazol·HCl (Schmp.: 227–229°) und 4(5)-Cyanomethyl-2,5(4)-dimethyl-imidazol (Schmp.: 130–132°) in **13** übergeführt wurde. Ausb.: 56 % d. Th.; Schmp. von **13**·2HCl: 220–222° (Ethanol/Ether); C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>·2HCl (212,1) Ber.: C 39,6 H 7,13 N 19,8; Gef.: C 39,9 H 7,37 N 20,0.

Frau Edda Steeg sind wir für die Darstellung von **13** zu Dank verpflichtet.

#### Literatur

\*\* Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation M. Hepp, Mainz.

- 1 20. Mitt.: G. Gerhard und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 709 (1980).
- 2 Zur Terminologie: J.W. Black und C.R. Ganellin, Experientia 30, 111 (1974).
- 3 H.-G. Lennartz, M. Hepp und W. Schunack, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 13, 229 (1978).
- 4 H. Engler, H.-G. Lennartz und W. Schunack, Arzneim. Forsch. 29, 911 (1979).
- 5 C.F. Code, S.M. Maslinski, F. Mossini und H. Navert, J. Physiol. (London) 217, 557 (1971).
- 6 T.M. Lin, R.S. Alphin, F.G. Henderson, D.N. Benslay und K.K. Chen, N. Y. Acad. Sci. 99, 30 (1962); ref.: T.M. Lin, Med. Clin. North Am. 58, 1247 (1974).
- 7 G. Bertaccini, M. Impicciatore und F. Mossini, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 269, 418 (1971).
- 8 G.J. Durant, J.C. Emmett, C.R. Ganellin, A.M. Roe und R.A. Slater, J. Med. Chem. 19, 923 (1976).
- 9 G.J. Durant, C.R. Ganellin und M.E. Parsons, J. Med. Chem. 18, 905 (1975).
- 10 B.N. Craver, W. Barret, A. Cameron und E. Herrold, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 87, 33 (1951).
- 11 C.F. Huebner, R.A. Turner, C.R. Scholz, J. Am. Chem. Soc. 71, 3942 (1949).
- 12 J.W. Black, W.A.M. Duncan, G.J. Durant, C.R. Ganellin und E.M. Parsons, Nature (London) 236, 385 (1972).
- 13 R. Mechoulam und A. Hirshfeld, Tetrahedron 23, 239 (1967).
- 14 K. Schlögl und H. Woidich, Monatsh. Chem. 87, 680 (1956).
- 15 Smith Kline & French Laboratories Ltd., Franz. Pat. 73 44494, (13. Dez. 1973); C.A. 84, P 31075s (1976).
- 16 T. Vitali, F. Mossini und G. Bertaccini, Farmaco, Ed. Sci. 22, 821 (1967); C.A. 68, 87234e (1968).
- 17 N. Nagarajan, V.P. Arya, S.J. Shenoy, R.K. Shah, A.N. Goud und G.A. Bhat, Indian J. Chem. 15B, 629 (1977); C.A. 88, 37693w (1978).
- 18 J.M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 19 E. Ariens, Molecular Pharmacol., Vol. 1, Academic Press, New York 1964.

- 20 E. Ariens, *Arzneim. Forsch.* 16, 1376 (1966).
- 21 C.R. Ganellin, G.N.J. Port und W.G. Richards, *J. Med. Chem.* 16, 616 (1973).
- 22 B. Garforth und F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* 1935, 489.
- 23 M. Hepp, P. Dziuron und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 637 (1979).
- 24 P.H.B. Ingle und H. Taylor, *J. Pharm. Pharmacol.* 15, 620 (1963).
- 25 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, *Arzneim. Forsch.* 29, 595 (1979).

[Ph 193]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 762–767 (1980)

## Exkretion und Organverteilung von [<sup>131</sup>I]Chlorambucil

Gert Schachschneider, Martin Wenzel und Klaus Rehse\*

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2 + 4, 1000 Berlin 33  
Eingegangen am 7. November 1979

---

Die radiochemische Synthese von 4-{4-[Bis-(2-chlorethyl)-amino]-2-<sup>131</sup>iodphenyl}-buttersäure ([<sup>131</sup>I]Chlorambucil, **1**) wird beschrieben. Seine Ausscheidung und Organverteilung nach i. v., i. m. und intratumoraler Injektion wird an der Tumoraus untersucht. Dabei vermindert sich die Exkretion der Radioaktivität nach i. t.-Injektion um etwa 50 %. Die Konzentration von Radioiod in der Schilddrüse nach i. t.-Injektion von <sup>131</sup>Iod-Chlorambucil erreicht nur 4 % des Wertes, der nach entsprechender Applikation von Na<sup>131</sup>I gemessen wird, wodurch die Stabilität der Markierung unterstrichen wird.

### Distribution and Excretion of Chlorambucil Labelled with <sup>131</sup>Iodine

Radiolabeling of chlorambucil with Na<sup>131</sup>I in oleum gives 4-{4-[bis-(2-chloroethyl)amino]-2-<sup>131</sup>iodophenyl}butanoic ([<sup>131</sup>I]chlorambucil, **1**). Excretion and organ distribution of **1** is measured after i. v., i. m. and intratumoral (i. t.) injection. Excretion of **1** is reduced by nearly 50 % when **1** is injected i. t. instead of i. m. or i. v. The activity in the thyreoidea after i. t. injection of **1** is only 4 % of the activity found after injection of an equivalent dose of Na<sup>131</sup>I, which indicates the stability of the label.

---

Für die Chemotherapie maligner Tumoren soll die Cytostatika-Konzentration im Tumor-Gebiet im Vergleich zum übrigen Körper möglichst hoch sein. Eine prinzipielle Möglichkeit dieses Ziel zu erreichen, ist die intratumorale Cytostatika-Injektion. Nur die Bleomycin-Kinetik ist nach lokaler und systematischer Applikation bisher näher untersucht worden<sup>1)</sup>. Entsprechende Untersuchungen mit dem Cytostatikum Chlorambucil liegen unseres Wissens nicht vor. Wir haben daher geprüft, welchen Einfluß unterschiedliche Applikationsformen von Chlorambucil auf Ausscheidung und Organ-Verteilung ausüben. Um die Konzentrations-Messungen im biologischen Material einfach und