

677 (1960). — [3] Benda, P., *et al.*: J. Neurosurg. **34**, 310 (1971). — [4] Schmidek, H. H., *et al.*: J. Neurosurg. **34**, 335 (1971). — [5] Ivankovic, S., Druckrey, H.: Z. Krebsforsch. **71**, 320 (1968). — [6] Kleihues, P., *et al.*: Verh. Dtsch. Ges. Path. 52. Tag., 372 (1968). — [7] Wechsler, W., *et al.*: Ann. N. Y. Acad. Sci. **159**, 360 (1969). — [8] Zülch, K. J., Mennel, H. D.: VIth Intern. Congress Neuropathology, 60—83, Masson et Cie (Eds.), Paris (1970). — [9] Koestner, A., *et al.*: Am. J. Pathol. **63**, 37 (1971).

### Zur cancerogenen Wirkung von 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan bei Ratten

D. STEINHOFF und E. GRUNDMANN

Institut für experimentelle Pathologie der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld

Bei Verfütterung mit einer eiweißarmen Mangeldiät ließ 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan bei Wistar-Ratten (Züchter: Brünger) eine ausgeprägte cancerogene Wirkung erkennen [1]. Nach einer mittleren Überlebenszeit von 550 Versuchstagen und einer Gesamtdosis von 27 g/kg starben von 50 Ratten (25 ♂♂; 25 ♀♀) 43 an bösartigen Geschwülsten. 40 Tiere wiesen — teilweise metastasierende — multiple Leberzellkarzinome auf. Bei 13 Ratten entwickelten sich primäre Lungenkrebe verschiedener histologischer Typen, bei 5 dieser Ratten entstanden sie multilokulär. In 10 Fällen trat der Lungenkrebs zusammen mit Leberkrebs auf. Bei einer weiblichen Ratte ließ sich neben Leberkrebs ein Mammakarzinom nachweisen. Die Kontrollratten blieben trotz längerer Überlebenszeiten ohne bösartige Tumoren.

34 (17 ♂♂; 17 ♀♀) Wistar-Ratten (Züchter: Winkelmann) wurde 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan (94% reines, technisch gebrauchtes Produkt) als Suspension in physiologischer Kochsalzlösung subkutan injiziert. In 620 Tagen erhielten die Ratten wöchentlich einmal oder in größeren Abständen Einzeldosen von 500 bzw. 1000 mg/kg bis zu einer Gesamtdosis von 25 g/kg ( $DL_{50}$  nach einmaliger Gabe  $> 5$  g/kg s. c. bzw. p. o.). Die Ratten bekamen Altromin-Standardfutter und natürliche Futterzusätze.

Von 34 Ratten starben nach einer mittleren Versuchszeit von 778 Tagen 22 mit insgesamt 29 bösartigen Tumoren. Neben mehreren Geschwülsten sehr verschiedener Lokalisationen traten bei 9 Ratten Leberzellkarzinome auf, bei 8 dieser Ratten entstanden sie multilokulär. 7 Ratten entwickelten primäre Lungenkrebe, drei davon multizentrisch. Histologisch wurden sie in 6 Fällen als Adenokarzinome, in einem Fall als kleinzelliges Karzinom angesprochen. Im subkutanen Gewebe fand sich nur ein bösartiger Tumor. Bei den Kontrollratten des gleichen Stammes erschienen nach einer mittleren Lebenszeit von 1040 Tagen unter 50 Ratten (25 ♂♂; 25 ♀♀) insgesamt 13 bösartige Tumoren verschiedener Lokalisation, darunter kein Leberkrebs, aber ein Lungenkrebs.

Eine deutliche cancerogene Wirkung des 3,3'-Dichlor-4,4'-diaminodiphenylmethan an der Ratte — mit den Hauptzielorganen Leber und Lunge — läßt sich demnach auch nach subkutaner Gabe und ausreichender Eiweißernährung nachweisen. Nach Verfütterung zusammen mit einer eiweißarmen Mangeldiät treten jedoch mehr Lebertumoren in kürzerer Zeit auf.

Eingegangen am 18. Juni 1971

[1] Steinhoff, D., Grundmann, E.: Naturwissenschaften **56**, 215 (1969).

### Dihydropyridine, eine neue Gruppe stark wirksamer Coronatherapeutika

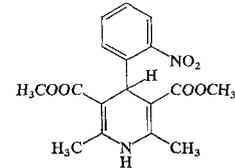
F. BOSSERT und W. VATER

Chemisch-wissenschaftliches Laboratorium Pharma und Institut für Pharmakologie der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld

Auf der Suche nach neuen coronarwirksamen Verbindungen stießen wir auf die 1,4-Dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäureester, die als Zwischenstufen der Hantzschschen Pyridinsynthese aus Aldehyden,  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern und Ammoniak leicht zugänglich sind [1].

Unter einer großen Zahl von Verbindungen [2] mit zum Teil verschiedenartigen pharmakologischen Effekten erwies sich der 2,6-Dimethyl-4-[2'-nitro-phenyl]-1,4-dihydro-pyridin-3,5-di-

carbon säure dimethylester (Bay a 1040, chemische Kurzbezeichnung *Nifedipine*) am Coronargefäßsystem des Hundes als besonders wirksam.



Bay a 1040

An *narkotisierten* herzkatheterisierten Hunden wird die Sauerstoffsättigung im Coronarsinus als Ausdruck einer Mehrdurchblutung des Coronargefäßsystems bereits nach 0,001—0,01 mg/kg i. v. dosisabhängig erhöht (Fig. 1 a).

Die Substanz wirkt innerhalb von Minuten nach oraler und außerordentlich schnell nach sublingualer Applikation. 1 mg/kg sublingual bewirkt einen starken Anstieg der Sauerstoffsättigung, der bereits nach 2 bis 5 min einsetzt und länger als 6 Std anhält. Auch an *wachen* Hunden mit implantiertem Coronarsinuskatheter läßt sich der Befund bestätigen. Die arterio-coronarvenöse Laktatdifferenz wird nicht positiv, d. h., die Substanz ist ein „benigner Coronardilatator“.

An *wachen* Hunden mit implantierten elektromagnetischen Flowproben (Ramus descendens der Art. coronaria sinistra) läßt sich die vermehrte Coronardurchblutung nach 1 mg/kg sublingual deutlich nachweisen (Fig. 1 b).

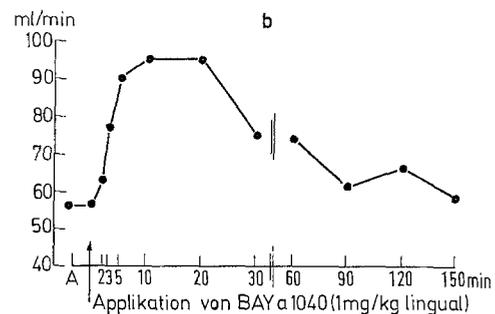
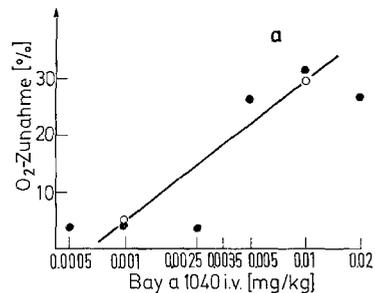


Fig. 1. a Einfluß von Bay a 1040 auf die O<sub>2</sub>-Sättigung im Coronarsinus von *narkotisierten* Hunden (Wirkungsstärke). ○ errechnet; ● Mittelwerte von je 5 Hunden. b Coronardurchflußmessung am *wachen* Hund mit implantierter Flowprobe

Der arterielle Blutdruck wird am *wachen* Tier nur flüchtig gesenkt. Im Verhältnis zu der hohen Wirksamkeit ist die Toxizität der Substanz nach akuter und chronischer Applikation gering.

Für den *Wirkungsmechanismus* ist die von Fleckenstein *et al.* [3] mitgeteilte Hemmung der elektromechanischen Koppelung im Herzmuskel und wahrscheinlich auch in der Gefäßmuskulatur von wesentlicher Bedeutung.

Eingegangen am 10. September 1971

[1] Hantzsch, A.: Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882). — [2] Bossert, F., Vater, W.: US-Patente Nr. 3470297, 3485847, 3488359, 3511837; Bossert, F., Vater, W.: DOS Nr. 1813436, 2005116, 1963185, 1963186, 1963188, 2003146, 2003148; Bossert, F.: DOS 1923990. — [3] Fleckenstein, A.: Excitation-Contraction Coupling, VI. World Congress of Cardiology, London, 6.—12. 9. 1970. — Grün, G., Fleckenstein, A.: 12. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, Mainz, 21.—24. 3. 1971; Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für Pharmak. Suppl. zu Vol. **270**, R 48 (1971).