

Obwohl zwar die *Spir. pallida* nach einem dreitägigen Aufbewahren der Blutkonserven bei +2 bis +5 °C nicht mehr infektionstüchtig zu sein scheint, ist die Gefahr einer Infektion bei Frischbluttransfusionen und in besonderen Fällen auch bei Verwendung von Blutkonserven immer noch gegeben.

Mit Hämosept (W.Z.) (Hoechst 11801 D)⁵²⁾ dessen wirkendes Agens ebenfalls das 3-Amino-4-oxyphenylarsenosoxyd ist, wurde ein Mittel geschaffen, das die Übertragung einer Transfusionssyphilis auszuschließen vermag.

Nach eingehenden Versuchen⁵³⁾ konnte in einer den natürlichen Verhältnissen angepaßten Versuchsanordnung einwandfrei bewiesen werden, daß Syphilis-Spirochaeten durch Hämosept in einer Konzentration von 1 : 50000 — das sind 10 mg Hämosept auf 500 cm³ Blut — nach einer Einwirkungszeit von 15 min bei Raumtemperatur abgetötet werden.

Mit der gleichen Verdünnung werden in 5 min die Erreger der Schlafkrankheit vernichtet. Anscheinend erstreckt sich die gleiche Wirkung auch auf die *Spir. pertenuis*, so daß dem Präparat bei Transfusionen in den Tropen — vielleicht auch im Hinblick auf Malaria — Bedeutung zukommt.

⁵²⁾ R. Fussgänger, Dtsch. med. Wochr. 1950, 1024; J. Brock u. G. Conradi, ebenda 1950, 1021; H. Schwalm, Z. Geburtshilfe Gynekol. 10, 8, 559 [1950].

⁵³⁾ K. H. Schmidt, Z. Hyg. Infektionskrankh. 137, 356 [1943].

Seit der Begründung der modernen experimentellen Chemotherapie durch Ehrlich stand im Brennpunkt des Interesses die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Therapeutika, und diese Frage gewann mit der Entdeckung neuer Verbindungen mit bakteriostatischem Effekt nur noch mehr an Bedeutung.

Um das Zufallsmoment bei der Auffindung neuer wirksamer Arzneimittel weitgehend auszuschalten, hat Ehrlich versucht, seine in Anlehnung an die Wittsche Farbstofftheorie aufgestellte Seitenkettentheorie auf die Arsenikalien zu übertragen. Auch er hatte schon die Vorstellung, daß seine Arsenoceptoren in den Sulfhydryl-Gruppen der Zellproteine zu suchen sind⁵⁴⁾, was wohl heute kaum zu bezweifeln ist. Über die Funktion der zweiten Gruppe, die für das Zustandekommen einer brauchbaren chemotherapeutischen Wirkung erforderlich ist, und die etwa der auxochromen Gruppe der Farbstoffe entspricht, kann auch die Seitenkettentheorie keine befriedigende Aussage machen. Die Forschung ist zwar im Laufe der Jahrzehnte weiter gekommen^{40, 41, 42, 55, 56)} aber im großen Ganzen ist man bei der Entwicklung chemotherapeutisch wirksamer Mittel noch immer weitgehend auf Empirie angewiesen.

Eingeg. am 20. Mai 1954 [A 585]

⁵⁴⁾ P. Ehrlich, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 43 [1910].

⁵⁵⁾ R. B. Hogan u. H. Eagle, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 80, 93 [1944].

⁵⁶⁾ E. S. G. Barron u. T. P. Singer, Science [New York] 97, 356 [1943].

Neue Derivate des 1,2,4-Triazins als Tuberkulostatica¹⁾

Von Dr. RUDOLF E. HAGENBACH, Dr. ERNST HODEL und Dr. HANS GYSIN

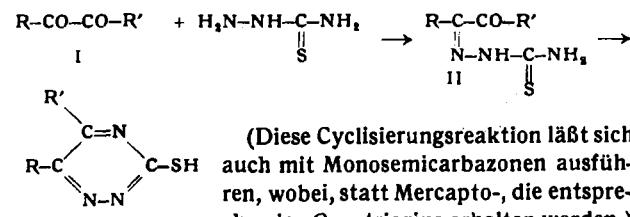
Aus den Wissenschaftlichen Laboratorien der J. R. Geigy A.-G., Basel

Aus Thiosemicarbazonen aromatischer und heterocyclischer α -Ketocarbonsäuren wird eine Reihe aromatisch- oder heterocyclisch-substituierter Mercapto-triazinone gewonnen, deren Herstellungsverfahren und Eigenschaften beschrieben sind. Einige dieser Mercapto-triazinone, speziell die 4-Pyridyl-Verbindung, zeigen gute tuberkulostatische Wirksamkeit in vivo und niedrige Toxizität.

Einleitung

Im Rahmen von Arbeiten auf dem Tuberkulosegebiet haben wir in einer früheren Mitteilung über die gute tuberkulostatische Wirksamkeit der Thiosemicarbazone heterocyclischer Aldehyde berichtet²⁾. Von diesen Thiosemicarbaziden ausgehend, gelangten wir zu cyclischen Verbindungen, den bis dahin noch wenig bearbeiteten asymmetrischen 1,2,4-Triazinen. Da über die biologischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse bisher nichts bekannt geworden ist, so soll über ihre Herstellung und chemotherapeutischen Eigenschaften berichtet werden.

Setzt man α -Dicarbonyl-Verbindungen mit Thiosemicarbazid um, so können allgemein, neben Mono- und Dithio-semicarbazonen, auch ringförmige Verbindungen entstehen. Aus den Monothio-semicarbazonen erhält man durch Cyclisierung die Derivate des 3-Mercapto-1,2,4-triazins, nach folgendem allgemeinen Formelschema:

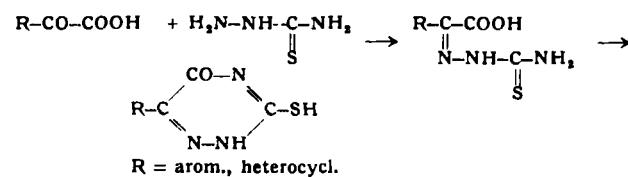


¹⁾ Vgl. kurze Mitteilung darüber: R. E. Hagenbach, E. Hodel u. H. Gysin, Experientia 10, 62 [1954].

²⁾ R. E. Hagenbach u. H. Gysin, ebenda 8, 184 [1952].

Wir haben zuerst α -Ketoaldehyde, speziell Phenylglyoxale, mit Thiosemicarbazid umgesetzt und erhielten aus den Monothio-semicarbazonen durch Ringschluß 5-aryl-substituierte 3-Mercapto-1,2,4-triazine³⁾ (Formel I-III, R = H, R' = aromatisch). Außerdem stellten wir auch die Mono- und Dithiosemicarbazone dieser Glyoxale her. Alle diese Verbindungen zeigten aber in vivo keine tuberkulostatische Wirksamkeit⁴⁾.

Dann haben wir an Stelle der α -Ketoaldehyde α -Ketosäuren und ihre Derivate zur Umsetzung mit Thiosemicarbazid herangezogen und die gebildeten Thiosemicarbazone in bekannter Weise cyclisiert⁵⁾. (Formel I-III, R = aromatisch, oder heterocyclisch, R' = OH). Es entstehen in 6-Stellung substituierte 3-Mercapto-1,2,4-triazin-5-one nach folgendem Reaktionsschema:



³⁾ L. Wolff u. H. Lindenayn, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4126 [1903].

⁴⁾ Nach Abschluß dieser Arbeiten sind von R. Fusco, S. Rossi, G. Mantegazza u. R. Tommasini, Ann. Chimica 42, 94 [1952], eine größere Zahl dieser Verbindungen und ihre tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro beschrieben worden. Vgl. dazu S. Rossi, Gazz. chim. ital. 83, 133 [1953].

⁵⁾ L. Bougauf u. Mitarb., C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 186, 151 [1928] u. folgende Arbeiten; E. Cattelain, ebenda 208, 1912 [1939] u. Bull. Soc. chim. France 17, 18 [1944] u. folgende Arbeiten.

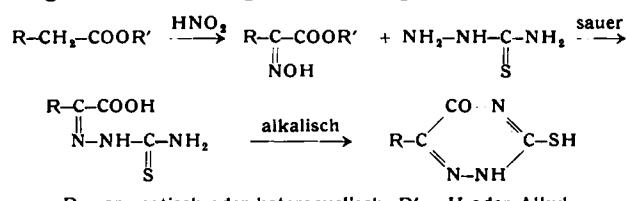
Da einige dieser Verbindungen *in vivo* eine tuberkulostatische Wirksamkeit zeigen, haben wir eine größere Zahl neuer aromatisch- und heterocyclisch-substituierter Mercapto-triazinone hergestellt und untersucht. Ihre Herstellung und Eigenschaften sollen im Folgenden beschrieben werden. Die pharmakologischen Untersuchungsergebnisse werden kurz am Ende dieser Arbeit besprochen.

Synthesen und Eigenschaften substituierter Mercapto-triazinone

Thiosemicarbazone von Glyoxylsäuren gehen bei alkalischer Cyclisierung leicht unter Wasserabspaltung in Mercapto-triazinone über. Es genügt schon, die entsprechenden Thiosemicarbazone in verdünntem Alkali zu lösen und bei Raumtemperatur stehen zu lassen, um dann beim Ansäuern in guter Ausbeute die Mercapto-triazinone zu erhalten. Das Problem zu diesen Verbindungen zu gelangen besteht im Wesentlichen darin, die erforderlichen α -Ketosäuren oder deren Derivate zu synthetisieren. Letztere können ohne Schwierigkeiten in guter Ausbeute in ihre Thiosemicarbazone und anschließend in die Triazinone übergeführt werden.

Zur Synthese der Glyoxylsäuren verwendeten wir die zur Herstellung dieser Verbindungen bekannten Methoden. Am besten bewährte sich meistens die direkte Einführung des Glyoxylsäure-Restes in den Kern durch Umsetzung nach Friedel-Crafts mit Oxalesterchlorid⁶⁾ oder Cyanamiesenester⁷⁾. Wir stellten mit dieser Methode außer einigen schon bekannten eine Reihe neuer aromatischer und heterocyclischer Glyoxylsäureester her. Die daraus gewonnenen Thiosemicarbazone konnten direkt zu den Mercapto-triazinonen cyclisiert werden, ohne daß vorher zur freien Säure verseift wurde.

Da die Glyoxylsäuren in manchen Fällen schlecht zugänglich oder instabil sind, suchten wir, unter Vermeidung der freien Ketosäuren, nach einer andern allgemein anwendbaren Methode zur Herstellung von Triazinonen. Folgende Formeln mögen diesen Weg illustrieren:



Substituierte Essigsäureester lassen sich leicht nitrosieren und es entstehen ihre Isonitroso-Verbindungen, die Oxime der Glyoxylsäureester. Da allgemein die funktionellen Derivate der Oxo-Verbindungen bei der sauren Spaltung in Gegenwart von Thiosemicarbazid in die stabileren Thiosemicarbazone übergehen, so gelingt es, aus diesen Oximen direkt zu den gewünschten Thiosemicarbazonen der Glyoxylsäuren zu gelangen. Die Thiosemicarbazone cyclisieren teilweise bereits sauer. Wir haben daher vorteilhaft das anfallende Gemisch ohne weitere Reinigung direkt durch wäßriges Alkali in die Alkalosalze der Triazine übergeführt. Durch Ansäuern lassen sich die freien Mercapto-triazinone gewinnen. Wir haben gefunden, daß diese Herstellungsmethode allgemein anwendbar ist und speziell in der heterocyclischen Reihe mit Vorteil verwendet wird, wo oft die Ketosäuren schwer zugänglich sind. Es sei erwähnt, daß durchwegs gute Ausbeuten erhalten werden.

⁶⁾ Z. B. K. Kindler, W. Metzendorf u. Dschi-yin-Kwok, Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 308 [1943].

⁷⁾ Z. B. I. M. Hunsberger u. E. D. Amstutz, J. Amer. chem. Soc. 70, 671 [1948].

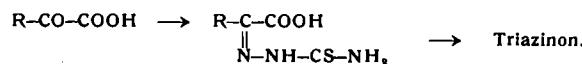
Die von uns hergestellten Mercapto-triazinone sind stark gelbe, in Wasser und organischen Lösungsmitteln schwer lösliche Substanzen. Sie schmelzen meist sehr hoch und unscharf unter Zersetzung. Sie haben schwach saure Eigenschaften und lösen sich in verdünnten Alkalien. Aus ihren Lösungen werden sie durch Säuren wieder in Freiheit gesetzt.

Es folgen die näheren experimentellen Angaben über die Herstellung der Mercaptotriazinone und ihrer zur Synthese benötigten Zwischenprodukte, sofern diese nicht schon aus der Literatur bekannt sind. In den Tabellen sind die Schmelzpunkte, Lösungsmittel und Herstellungsverfahren zusammengestellt.

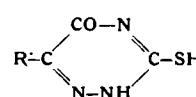
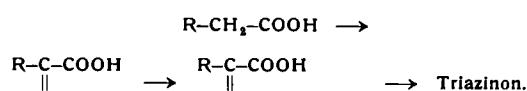
Erklärung zu den Tabellen.

In der Kolonne „Methode“ ist das Herstellungsverfahren aufgeführt und es bedeutet

Methode A: Synthese aus substituierten Glyoxylsäuren (oder -estern) über Thiosemicarbazone, also



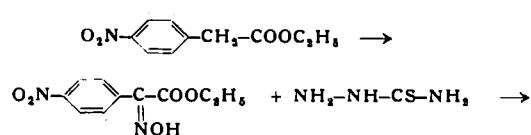
Methode B: Synthese aus substituierten Essigsäuren (oder -estern) über Oxim und Thiosemicarbazone, also

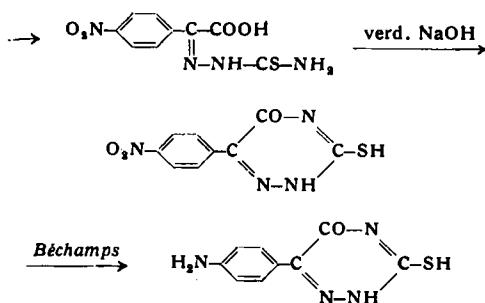


Nr.	R	Fp °C	umkrist. aus
1	O ₂ N-phenyl	258°–259°	wäBr. Pyridin
2	H ₂ N-phenyl	306°	wäBr. Pyridin
3	CH ₃ CO-NH-phenyl	350°–352°	wäBr. Pyridin
4	CH ₃ C=CH-CO-NH-phenyl	264°–266°	abs. Äthanol
5	phenyl-CO-NH-phenyl	311°–312°	wäBr. Pyridin
6	H ₃ CO-phenyl-CO-NH-phenyl	315°–317°	Pyridin
7	H ₃ C-phenyl-CO-NH-phenyl	310°–315°	wäBr. Pyridin
8	C ₆ H ₅ OCO-NH-phenyl	320°–330°	wäBr. Pyridin
9	H ₃ C-SO ₂ -NH-phenyl	298°–300°	wäBr. Pyridin
10	C ₆ H ₅ -NH-CO-NH-phenyl	334°	wäBr. Pyridin
11	H ₃ C-NH-CS-NH-phenyl	230°–235°	wäBr. Pyridin
12	phenyl-CH=N-phenyl	250°–255°	um- gefällt

Tabelle 1
Aromatisch substituierte Mercapto-triazinone; Methode B

Die zur Herstellung der Verbindungen der Tabelle 1 benötigte Grundsubstanz, 6-(p-Aminophenyl)-3-mercaptop-1,2,4-triazin-5-on, ist auf folgendem Weg gut zugänglich:





4-Nitrophenylessigsäureester wird mit Amylnitrit/Natriumalkoholat nitrosiert und ergibt nach Methode B das 4-Nitrophenyl-mercaptop-triazinon. Wir reduzierten dieses nach *Béchamps* zur Amino-Verbindung, deren N-Derivate nach allgemein bekannten Verfahren leicht zu erhalten waren.

Nr.	R	Fp °C	umkrist. aus
13		226°–227°	Athanol
14		227°–229°	wäBr. Pyridin
15		245°–247°	Athanol
16		289°–292°	wäBr. Pyridin
17		259°–261°	Athanol
18		247°–249°	verd. Pyridin
19		206°–208°	Athanol

Tabelle 2
Aromatisch substituierte Mercaptotriazinone; Methode A

Das isomere 3-Aminophenyl-mercaptop-triazinon, als Ausgangsstoff für die Verbindungen der Tabelle 2, wurde nach Methode A hergestellt. 3-Nitrophenyl-mercaptop-triazinon ließ sich ebenfalls nach *Béchamps* zur Aminoverbindung reduzieren.

Unter den für die Herstellung der Triazinone der Tabelle 3 benötigten Glyoxylsäuren respektive Essigsäuren sind noch nicht bekannt die 4-Oxyäthyl-oxyphenyl-, 4-Methyl-thiophenyl-, 4-Äthyl-thiophenyl-, 4-Oxy-3-carboxy-phenyl-glyoxylsäure und die 4-Äthylsulfonyl-phenylessigsäure. 4-Oxyäthoxyphenyl-glyoxylsäure entsteht aus der 4-Oxy-Verbindung mit Äthylenechlorhydrin. Die beiden 4-Alkyl-thiophenyl-glyoxylsäureester werden aus Alkylthiophenol mit Oxalesterchlorid nach *Friedel-Crafts* erhalten. Um zur 4-Oxy-3-carboxy-phenylglyoxylsäure zu gelangen, wählt man den 2-Methoxy-benzoësäureäthylester als Ausgangsmaterial, der mit Oxalesterchlorid zur Reaktion gebracht wird. Dabei wird gleichzeitig die Äther-Gruppe aufgespalten und man erhält die gesuchte Oxy-Verbindung. Die 4-Äthylsulfonyl-phenylessigsäure ist analog der isomeren Methylsulfonyl-Verbindung (nach *Willgerodt* aus p-Äthylsulfonyl-acetophenon) erhältlich. Die Cyclisierung des Isatin-thiosemicarbazons ergibt ein Produkt, dem laut Analyse die Konstitution der Verbindung Nr. 37 zukommen muß.

Nr.	R	Fp °C	umkrist. aus	Methode
20		282°–283°	Athanol	A
21		312°	Dioxan	A
22		310°–320°	wäBr. Pyridin	A
23		278°–280°	wäBr. Dioxan	A
24		276°	wäBr. Dioxan	A
25		274°–276°	wäBr. Pyridin	A
26		266°–268°	Pyridin	A
27		238°–240°	Athanol	A
28		266°–268°	Dioxan	A
29		307°–308°	wäBr. Pyridin	B
30		302°–304°	wäBr. Pyridin	B
31		263°	Athanol	A
32		240°	wäBr. Dioxan	B
33		292°	Dioxan	A
34		288°–290°	Athanol	B
35		278°–280°	Athanol	B
36		228°–229°	wäBr. Pyridin	B
37		über 380°	wäBr. Pyridin	A

Tabelle 3
Aromatisch substituierte Mercaptotriazinone

Die schon mehrmals erwähnte Synthese mit Oxalesterchlorid erlaubt es, auch in der Reihe des 5-substituierten Thiophens und des Chinolins den Glyoxylsäure-Rest einzuführen (Triazinone No. 38, 39, 40, 41). Da das 8-Oxy-chinolin nicht zur Reaktion zu bewegen ist, hat man vom 8-Methoxychinolin auszugehen, wenn die 8-Oxychinolyl-5-glyoxylsäure entstehen soll. Die Äther-Gruppe wird aufgespalten bei der Einwirkung von Oxalesterchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid, oder bei der nachfolgenden Wasserdampfdestillation. Die 3 isomeren Pyridyl-Verbindungen Nr. 43, 44, 45 werden aus den entsprechenden Pyridyl-essigsäureestern über die Oxime nach Methode B hergestellt. Da uns 6-(4'-Pyridyl)-3-mercaptop-1,2,4-triazin-5-on speziell interessierte (siehe pharmakologischen Teil), wurde dessen Herstellung genauer studiert. 4-Pyridyl-essigsäureester konnte sowohl mit Amylnitrit/Natriumalkoholat, als auch mit Salzsäure/Natriumnitrit oder mit Eisessig/Natriumnitrit nitrosiert werden, wobei die zuletzt genannte Methode die beste Ausbeute lieferte. Es gelang uns nicht, die noch unbekannte 4-Pyridyl-glyoxylsäure durch saure Spaltung ihres Oxims zu erhalten, da dieselbe decarboxylierte unter Bildung des Pyridin-4-aldehyds, der in guter Ausbeute zu isolieren war.

(Fortsetzung von Tabelle 5)

Nr.	R	Fp °C	umkrist. aus	Methode
38		282–284°	wäBr.Dioxan	A
39		266–268°	umgefällt	A
40		278°	wäBr.Dioxan	A
41		300°	wäBr.Pyridin	A
42		280–290°	Athanol/Dioxan	A
43		324°	wäBr.Dioxan	B
44		336°	wäBr.Pyridin	B
45		264–266°	wäBr.Dioxan	B

Tabelle 4
Heterocyclisch-substituierte Mercapto-triazinone

Nr.	Verbindung	Fp °C	umkrist. aus	Methode
54		258°	Athanol	
55		252–253°	Athanol/Dioxan	A
56		223–224°	Athanol	A
57		250–251°	Athanol	A

Die Thioäther entstehen, wenn man die Natriumsalze der Triazinone mit Alkylhalogeniden umsetzt. Von Interesse schienen uns auch die N₂- und N₄-substituierten Mercapto-triazinone. Zu ihrer Herstellung werden die Glyoxylsäureester mit entsprechend substituierten Thiosemicarbaziden umgesetzt und die erhaltenen Thiosemicarbazone anschließend cyclisiert. Der Ringschluß der N₄-substituierten Thiosemicarbazone verläuft bedeutend trüger als mit den unsubstituierten Vertretern. Eine Cyclisierung des Thienyl-2-glyoxylsäure-4-phenyl-thiosemicarbazons findet überhaupt nicht mehr statt. Im Gegensatz dazu werden 2-substituierte Thiosemicarbazone außerordentlich leicht zum Ring geschlossen. Beim Versuch, das Thienyl-2-glyoxylsäure-2-benzylthiosemicarbazon zu erhalten, ist spontan das Mercaptotriazinon Nr. 57 entstanden. Ein Thiosemicarbazon kann nicht mehr gefaßt werden.

Pharmakologische Untersuchungen⁸⁾

Die oben beschriebenen Mercapto-triazinone wurden in unseren chemotherapeutischen Laboratorien im Mäusetest auf ihre tuberkulostatische Wirksamkeit untersucht. Von den aromatisch-substituierten Triazinonen zeigte das 6-Phenyl-3-mercaptop-1,2,4-triazin-5-on⁵⁾ schwache Aktivität. Wir versuchten durch Substitution im Phenylkern zu wirksameren Verbindungen zu kommen. Dabei zeigte auch hier das p-Acetylaminophenyl-Derivat Nr. 3 in vivo die beste tuberkulostatische Wirksamkeit aller untersuchten aromatisch-substituierten Triazinone. Bei gleicher Dosierung wirkt dasselbe etwas schwächer als p-Acetyl-amino-benzaldehyd-thiosemicarbazone (TB 1). Weitere Substitution im Phenyl-Kern ergab in vivo völlig unwirksame oder nur sehr schwach wirksame Produkte. Alle im Triazinon-Ring substituierten Verbindungen waren ebenfalls unwirksam.

Von den heterocyclisch-substituierten Mercapto-triazinonen erwies sich die Thienyl-Verbindung Nr. 38 in vivo ungefähr gleich aktiv wie die Acetamino-Verbindung Nr. 3. Die im Thiophen-Kern mit Halogen-Gruppen substituierten Verbindungen Nr. 39 und 40, sind unwirksam.

Nr.	Verbindung	Fp °C	umkrist. aus	Methode
46		240–242°	Athanol	
47		223–224°	Athanol	A
48		207–208°	Athanol	A
49		186–187°	Athanol	A
50		320	wäBr.Pyridin	
51		180–181°	Athanol	A
52		181–182°	Athanol	A
53		215–216°	wäBr.Pyridin	A

Tabelle 5
Im Triazinon-Ring substituierte Produkte

⁸⁾ Wir danken Prof. J. Hirsch für die Überlassung der Resultate der chemotherapeutischen Prüfung. Vgl. dazu: J. Hirsch, Naturwiss. 41, 142 [1954].

Wird in der Thienyl-Verbindung der Triazin-Kern in 2-, 3- oder 4-Stellung substituiert, Nr. 54, 55, 56, 57, so geht die Wirksamkeit des Grundkörpers ebenfalls verloren. Schwach wirksam erwies sich das aus Chinolyl-brenztraubensäure hergestellte Produkt Nr. 42, während die Chinolyl-5-Verbindung Nr. 41 unwirksam ist.

In der Pyridin-Reihe fanden wir beim *6-(4'-Pyridyl)-3-mercaptop-1,2,4-triazin-5-on*, Nr. 45, die beste Aktivität aller untersuchten Mercapto-triazinone, während die isomeren 2- und 3-Pyridyl-Verbindungen Nr. 43 und 44 völlig unwirksam waren. Sie zeigt, in etwa 2facher Dosierung an Mäusen geprüft, gleiche Wirksamkeit wie Pyridin-3-aldehyd-thiosemicarbazone⁹⁾, ist hingegen wesentlich weniger aktiv als Isoniazid (Isonicotin-säurehydrazid = INH). Interessant ist aber, daß 4-Pyridyl-mercaptoptriazinon sowohl in vitro als auch in vivo gegen INH-resistente Tuberkelbazillen seine volle Wirksamkeit behielt¹⁰⁾. Auch ist seine Toxizität¹⁰⁾ niedriger als diejenige von Isoniazid und der besten heterocyclischen Thiosemicarbazone.

⁹⁾ J. Hirsch, Verh. naturhist.-med. Ver. Heidelberg, N. F. 19 [1952].
¹⁰⁾ R. Domenjoz, unveröffentl. Versuchsergebnisse.

Ein Vergleich der Wirksamkeiten der Thiosemicarbazone mit den Mercapto-triazinonen ergibt, daß in der aromatischen Reihe die dem p-Acetylaminobenzaldehyd-thiosemicarbazone (TB 1) entsprechende Verbindung Nr. 3 auch gute Wirksamkeit zeigt. Hingegen ist die Überinstimmung in der heterocyclischen Reihe nicht so gut, Thiophen-2-aldehyd-thiosemicarbazone ist völlig unwirksam²⁾, während das entsprechende Thienyl-mercaptoptriazinon sich als gut wirksam erwiesen hat. In der Pyridyl-Reihe zeigen die Thiosemicarbazone sowohl des Pyridin-3- wie auch des Pyridin-4-aldehyds gute in vivo-Aktivität³⁾, während bei den Mercapto-triazinonen nur die Pyridyl-4-Verbindung aktiv ist. Dies entspricht eher den Verhältnissen bei den Pyridincarbonsäure-hydraziden, wo sich auch nur Pyridin-4-carbonsäurehydrazid (INH) als wirksam erwies.

Wir danken Herrn Direktor Dr. W. Henrich, dem Leiter unserer wissenschaftlichen Abteilungen Pharma und Schädlingsbekämpfung, für die Anregung zur vorliegenden Arbeit.

Eingeg. am 29. April 1954 [A 582]

Die Entwicklung der Antihistaminmittel und zentral dämpfenden Mittel

Von Prof. Dr.-Ing. Dr. med. h. c. FRITZ MIEZSCH, Wuppertal-Elberfeld¹⁾
Aus den Farbenfabriken Bayer A.G., Werk Elberfeld

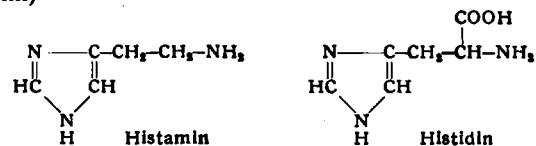
Charakteristisch für Antihistaminica sind basische Alkyl-Reste, die mit aromatischen oder heterocyclischen Ringen verbunden sind. Die Herstellung zahlreicher Präparate wird beschrieben. Omeril, ein neues Antihistaminicum ohne sedative Wirkung, wurde in Elberfeld entwickelt. Bei Phenothiazin-Derivaten besteht ein fließender Übergang der Wirkung von Antihistamin-Mitteln zu zentral dämpfenden Mitteln. Auf die besondere Bedeutung der Stellung des Chlor-Atoms wird hingewiesen.

Die Entwicklung der Antihistaminmittel und der zentral dämpfenden Mittel stellt wohl neben der Synthese der Morphin-artig wirksamen Analgetika der Dolantin-, Polamidon- und Morphinan-Reihe die interessanteste Leistung auf dem Gebiete der organotropen Mittel während der letzten 15 Jahre dar. Durch die Ausdehnung des Indikationsgebietes über die reine Antihistaminwirkung hinaus auf die lokalanästhetische, vagolytische, sympathicolytische, ganglioplegische bis auf die direkte Einwirkung auf das Stammhirn sind neue Anwendungsmöglichkeiten, insbesondere in der sogenannten Winterschlafnarkose und in der Psychiatrie geschaffen worden, die noch garnicht voll abzusehen sind. Die grundlegenden Arbeiten sind französischen Forschern, insbesondere des Pasteur-Instituts in Paris (*Bovet, Maderni, Fourneau*²⁾) und den Chemikern der Firma Rhône-Poulenc zu verdanken. Die wichtigsten Beobachtungen wurden dort vor und zu Beginn des zweiten Weltkrieges gemacht. Ihre Bedeutung wurde aber auch bald im Auslande erkannt, und besonders die Amerikaner begannen das Gebiet unter Aufgebot zahlreicher Wissenschaftler systematisch durchzuarbeiten. In Elberfeld konnten wir erst in letzter Zeit einige eigene Beiträge leisten, waren aber in der Lage, die Entwicklung von Anfang an recht genau zu verfolgen, so daß wir hoffen, hier eine brauchbare Übersicht geben zu können. Im Interesse einer klaren Herausarbeitung der großen Linien mußte da-

bei allerdings auf eine lückenlose Aufzählung der erschienenen Mittel verzichtet werden, ohne dabei einen Wertmaßstab anlegen zu wollen.

Die Antihistamin-Wirkung

Das Histamin (β -Imidazolyl-äthylamin) kann durch Kohlendioxyd-Abspaltung aus Histidin (β -Imidazolyl-alanin)



einer im menschlichen Organismus vorkommenden lebenswichtigen Aminosäure entstehen. Es wird für die zahlreichen allergischen Reaktionen verantwortlich gemacht, die bedingt durch die Zivilisationsschäden unserer Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnen. Wichtige Erscheinungsformen dieser Allergien sind Asthma, Heuschnupfen, anaphylaktischer Schock bei Seruminktionen, anomale Reaktion auf gewisse Nahrungsmittel, wie Fische, Erdbeeren, Pilze usw., sowie anomale Reaktionen auf bestimmte synthetische Arzneimittel. Histamin-Bildung tritt auch bei gewissen äußeren Schädigungen, wie Verbrennungen und Erfrierungen ein. Die Antihistaminmittel wirken nun antagonistisch auf das Histamin ein. Der eigentliche Wirkungsmechanismus ist noch nicht klar erfaßt; fest steht nur, daß die Folgeerscheinungen gebessert werden oder ganz ausbleiben.

¹⁾ Vorgetragen im Ortsverband Gleisen und Köln der ODCh am 8. 12. 1953 u. 15. 1. 1954. — Es sei vermerkt, daß es sich bei zahlreichen hier genannten Substanzbezeichnungen um geschützte Warenzeichen handelt.
²⁾ Arch. int. Pharmacodyn. Thér. 46, 178 [1933]; C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 114, 980 [1933].