

# Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der quecksilberfreien Diuretica[\*]

VON PROF. DR. E. SCHLITTLER, Dr. G. deSTEVENS und DR. L. WERNER

RESEARCH DEPARTMENT, CIBA PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC.,  
SUMMIT, NEW JERSEY (USA)

*Quecksilberdiuretica sind noch heute das Mittel der Wahl, falls eine rasche und reichliche Diurese vonnöten ist. Quecksilber-Verbindungen sind jedoch meist nur bei parenteraler Applikation wirksam, weshalb man immer wieder nach atoxischen, peroral wirksamen quecksilberfreien Präparaten gesucht hat. In beinahe idealer Weise entsprechen die Sulfonamide diesen Bedingungen. Besonders wirksam sind Derivate des Chlorthiazids und Hydrochlorthiazids, die in diesem Bericht ausführlich beschrieben werden. Daneben spielen Aldosteron-Antagonisten und Hemmer der Aldosteron-Ausscheidung vorerst nur eine geringe Rolle.*

## I. Einleitung

Die Bildung von genügend großen Mengen Harn in den Nieren ist eine der Voraussetzungen für die Erhaltung des Lebens. Durch die Harnausscheidung wird das Elektrolytgleichgewicht im Körper aufrechterhalten, Wasser und stickstoff-haltige Substanzen werden entfernt. Seit altersher ist deshalb nach diuretischen Substanzen gesucht worden, d. h. nach Substanzen, welche die Harnausscheidung fördern [1].

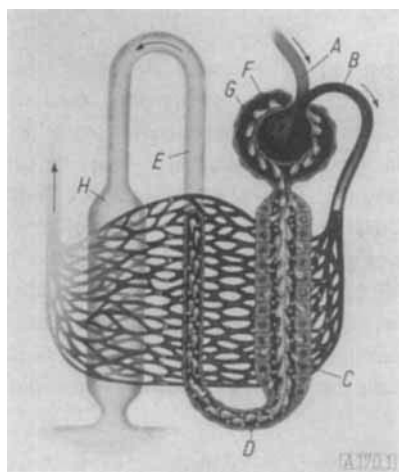


Abb. 1. Bau und Funktion eines Nephrons

- A: afferente Arteriole
- B: efferente Arteriole
- C: proximaler Tubulus
- D: Henlesche Schleife
- E: distaler Tubulus
- F: Bowmansche Kapsel
- G: Glomerulus
- H: Sammelrohr

Die kleinen grauen Kreise symbolisieren Natrium-Ionen

[\*] Neuere Übersichtsreferate über Diuretica:

- a) K. H. Beyer u. J. E. Baer, in E. Jucker: Fortschritte der Arzneimittelforschung. Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1960, Bd. II, S. 9.
- b) H. Heller u. M. Ginsburg, in G. P. Ellis u. G. B. West: Progress in Medicinal Chemistry. Butterworths, London 1961, Bd. I, S. 132.
- c) J. H. Moyer u. M. Fuchs: Hahnemann Symposium on Edema. Saunders Co., Philadelphia und London 1960.

[1] A. Grollman: Pharmacology and Therapeutics. 4. Aufl., Lea und Febiger, Philadelphia, Pa. 1960, S. 516.

Um die Wirkung eines Diureticums zu verstehen, sei kurz auf die Funktion der Nieren eingegangen. Jede der beiden menschlichen Nieren besitzt ungefähr eine Million sekretorischer Einheiten. Eine derartige Einheit wird als „Nephron“ bezeichnet und es genügt, die Funktionen eines einzelnen Nephrons zu kennen, um die gesamte Nierenfunktion zu verstehen. Jedes Nephron besteht aus Glomerulus, proximalem und distalem Tubulus, der Henleschen Schleife und dem Sammelrohr (siehe Abb. 1).

Die wichtigsten Vorgänge, die das Harnvolumen und die Harnzusammensetzung bestimmen, sind

1. Filtration im Glomerulus
2. Rückresorption im proximalen und distalen Tubulus sowie im Sammelrohr
3. Tubuläre Ausscheidung.

Innerhalb 24 Stunden fließen ca. 1700 Liter Blut durch die menschlichen Nieren [2]. Dieses Blut gelangt durch Arteriolen in die Nephren. Dort werden durch die Glomeruli täglich 140 Liter ausfiltriert, was einem Minutenvolumen von ca. 100 ml entspricht. Die Energie für diese Filtration wird vom Herzen geliefert. Das Glomerulus-Filtrat enthält Elektrolyte ( $\text{NaCl}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{KCl}$  usw.) und niedermolekulare organische Stoffe wie Glucose oder Harnstoff. Es passiert den proximalen Tubulus, die Henlesche Schleife und den distalen Tubulus. 98–99 % des Wassers und ein großer Teil der anorganischen Ionen und organischen Verbindungen werden durch die Zellen der Tubuli wieder in das Blut zurückbefördert. Dieser Resorptionsprozeß, dessen Energiebedarf von den Nierenzellen geliefert wird, dient der Kontrolle des Elektrolytgleichgewichts und der Aufrechterhaltung eines konstanten hydrostatischen Drucks. Von größter Bedeutung ist die Rückresorption von physiologisch genügenden Mengen Natrium-, Kalium- und Chlorid-Ionen und die Ausscheidung von Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin. Der nicht resorbierte Teil des Filtrates gelangt als Harn in die Harnblase.

[2] J. S. Goodman u. A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2. Aufl., Macmillan, New York 1955, S. 863.

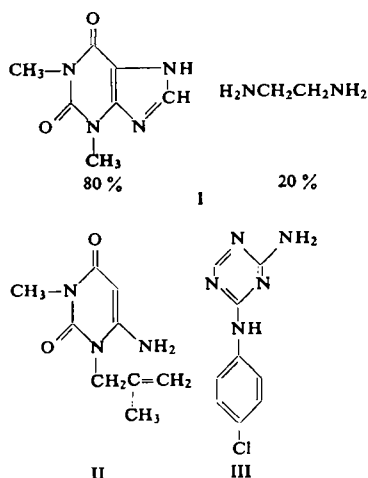
Änderungen in den Glomerulus- oder Tubulusfunktionen, verursacht durch pathologische Nierenveränderungen oder durch Verminderung der Herzleistung, vermögen die Ausscheidungskapazität des Körpers für Wasser sowie für Natrium- und Chlorid-Ionen zu beeinträchtigen. Als Folge können Ödeme (Zurückhalten überschüssigen Wassers im Körper), erhöhter Blutdruck und andere Störungen auftreten. Eine Methode zur Behebung solcher Zustände ist die Entfernung von überschüssigem Wasser und Natrium- und Chlorid-Ionen durch Diuretica. Man nimmt an, daß Diuretica auf die Funktion der Tubuli einwirken und die tubuläre Rückresorption von Elektrolyten und Wasser in den Blutstrom verringern, was eine Verstärkung der Harnbildung zur Folge hat. Eine relativ geringe Verminderung der tubulären Resorption kann eine große Zunahme des Harnvolumens verursachen.

## II. Die Chemie der Diuretica

Die heute bekannten Diuretica werden in folgende Klassen eingeteilt:

- a) Wasser
- b) Osmotische Diuretica
- c) Xanthine, Triazine, Pyrimidine
- d) Quecksilberdiuretica
- e) Sulfonamide
- f) Aldosteron-Antagonisten und Hemmer der Aldosteron-Ausscheidung.

Die Klassen a und b werden hier nicht diskutiert. Verbindungen der Klasse c sind nur schwach wirksam. Zu dieser Gruppe gehören z. B. Aminophyllin (I), Amino-isometradin (II) (Rolicton®) und Chlorazaniil (III) (Daquin®, Orpidan®).



Ausgehend von der diuretischen Wirkung des Coffeins[3] sind namentlich von der deutschen chemischen Schule (*Emil Fischer, Wilhelm Traube* u. a. m.) viele Purine und Pyrimidine aufgebaut worden, die strukturelle Beziehungen zu Coffein und Theophyllin besitzen. Diese Forschungsrichtung hat bis heute keine Diuretica von großer klinischer Bedeutung geschaffen.

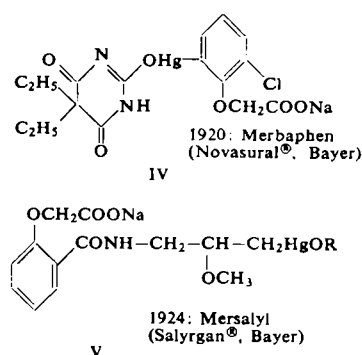
Bis in die zwanziger Jahre dieses Jahrhunderts waren die therapeutischen Möglichkeiten bei Herzinfarkt und Ödemen (d. h. die Behandlung mit Diuretica) relativ

[3] *W. von Schröder*, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 22, 39 (1887).

gering. Erst im Verlauf der letzten 40 Jahre war den Quecksilberdiuretica ein klinischer Erfolg beschieden und trotz des Aufkommens quecksilberfreier Produkte spielt diese Klasse noch eine bedeutende Rolle.

### Quecksilberdiuretica (Klasse d)

Quecksilberdiuretica sind noch heute das Mittel der Wahl falls eine rasche und reichliche Diurese vonnöten ist[4]. Die Geschichte der Quecksilberdiuretica reicht vom 16. Jahrhundert (als *Paracelsus* Calomel verwendete) über die „Guy's Hospital Pills“ (Calomel, Scilla und Digitalis) bis zu den modernen Quecksilberdiuretica. Letztere sind das Resultat einer Zufallsbeobachtung[5]: Ein junger syphilitischer Patient wurde mit einem Quecksilbersalicylat an Stelle einer Arsenverbindung behandelt, worauf sich sofort eine reichliche Diurese einstellte. Die ursprünglich verwendete Verbindung Merbaphen (IV) wurde vier Jahre später durch das



weniger toxische Mersalyl (V) ersetzt. Mehrere Übersichtsarbeiten berichten über dieses Gebiet[6]. Zwischen 1920 und 1945 wurden Quecksilberdiuretica eingehend untersucht, und in der Verringerung der Toxizität und der totalen Verträglichkeit wurden erhebliche Fortschritte gemacht. Meist sind derartige Quecksilberverbindungen nur parenteral wirksam und diese Tatsache war der Grund, daß man immer wieder nach atoxischen, peroral wirksamen quecksilberfreien Präparaten gesucht hat. Die wichtigsten Verbindungen, die diesen Bedingungen in beinahe idealer Weise entsprechen sind die Sulfonamide.

### Sulfonamide (Klasse e)

Die chemische Bearbeitung der Sulfonamide hat in jeder Beziehung eine reiche Ernte eingebracht. Die Entdeckung ihrer diuretischen Wirkung geht auf das Jahr 1940 zurück, als die Nebenwirkungen einiger Sulfonamide untersucht wurden. Bei einigen sulfanilamid-behandelten Patienten trat eine Acidosis auf und bereits damals stellten *Mann* und *Keilin*[7] fest, daß diese Nebenwirkungen auf der Hemmung der Carboanhydrase beruhen, eines Enzyms, das die Bildung von Bicarbonat aus CO<sub>2</sub> und Wasser katalysiert:

[4] *A. Vogl*, Amer. J. Cardiology 6, 1078 (1960).

[5] *A. Vogl* beschrieb seine frühen Erfahrungen viele Jahre später im Amer. Heart Journal 39, 881 (1950).

[6] Siehe z. B. *H. L. Friedman*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 65, 461 (1957) oder *A. Burger*: Medicinal Chemistry. 2. Aufl. Interscience Publishers Inc., New York und London 1960, S. 641.

[7] *T. Mann* u. *D. Keilin*, Nature (London) 146, 164 (1940).

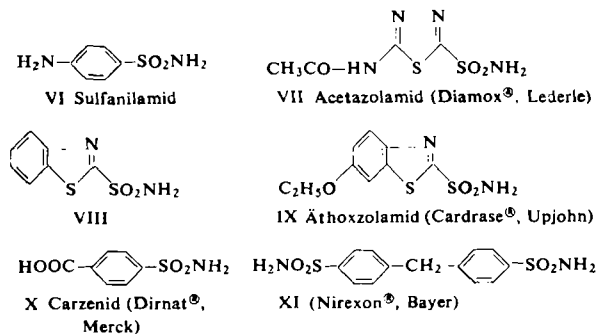
- (1)  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Carboanhydrase}} \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
- (2)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \rightarrow \text{Na}^+ + \text{NaHPO}_4^- \rightarrow \text{Glomerulusfiltrat}$
- (3)  $\text{NaHPO}_4^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{NaH}_2\text{PO}_4 \rightarrow \text{Harn}$
- (4)  $\text{HCO}_3^- + \text{Na}^+ \rightarrow \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{Blut und Harn}$

1949 wies *Schwartz* darauf hin [8], daß die Hemmung der Carboanhydrase eine Verringerung der Umwandlung von Kohlendioxyd und Wasser in Wasserstoff- und Bicarbonat-Ionen (1) verursachen sollte. Als Folge davon wird die Umwandlung von Dinatriumphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) in Mononatriumphosphat (2) verlangsamt und es wird vermehrt Dinatriumphosphat (anstatt Mononatriumphosphat) ausgeschieden.

Es gelang *Schwartz* [8] der klinische Nachweis, daß die diuretische Wirkung von Sulfanilamid (VI, Tabelle 1) auf der Hemmung der Carboanhydrase beruht. In der Tat verursacht Sulfanilamid eine derart hohe Ausscheidung von Natrium- und Bicarbonat-Ionen, daß eine Acidosis entsteht, die ihrerseits die Carboanhydrase-Hemmung durch Sulfanilamid aufhebt.

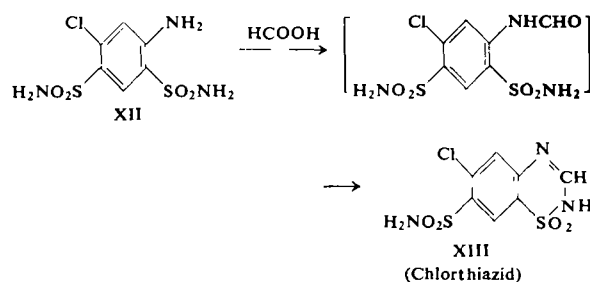
Aufbauend auf derartigen Beobachtungen haben *Roblin* und *Clapp* [9] eine große Zahl von heterocyclischen Sulfonamiden hergestellt und auf Carboanhydrase-Hemmung geprüft [10]. Diese Arbeiten führten 1950 zu dem bekannten Diureticum Acetazolamid (Diamox®, Lederle) (VII, Tabelle 1).

Tabelle 1. Carboanhydrase-Hemmer



Acetazolamid war ein wesentlicher Fortschritt gegenüber früheren Verbindungen und hat sich im Lauf der Jahre zu einem bedeutenden Präparat entwickelt. Es war in der Tat das erste klinisch wirksame, quecksilberfreie Präparat mit oraler Wirkung [11]. *Roblins* Gruppe fand, daß Benzthiazol-2-sulfonamid (VIII) in vitro ein noch stärkerer Carboanhydrase-Hemmer ist als Acetazolamid, doch ist das Präparat beim Hund nach intravenöser Verabreichung inaktiv. *Clapp* [12] bewies, daß Benzthiazol-2-sulfonamid im Tier sehr rasch zu 2-Mercaptobenzthiazol abgebaut wird, das als Glucuronid im Harn ausgeschieden wird. Kürzlich ist das entsprechende 6-Äthoxybenzthiazol-2-sulfonamid (IX) als Carbo-

anhydrase-Hemmer eingeführt worden [13]. Man nimmt an, daß die Äthoxygruppe in der 6-Stellung die Verbindung gegen metabolische Einflüsse widerstandsfähiger macht. Carzenid (X), eine Modifikation des Sulfanilamid-Moleküls, zeigt beim Menschen nur eine schwache diuretische Wirkung. 1957 wurde in Deutschland Nirexon (XI) eingeführt [14]. Als Carboanhydrase-Hemmer soll es dem Acetazolamid wesentlich überlegen sein. Ungefähr gleichzeitig hat sich eine Arbeitsgruppe der Fa. Merck, Sharp und Dohme unter der Leitung von *J. M. Sprague* mit der Synthese von diuretisch wirksamen Benzoldisulfonamiden befaßt [15]. Neben den p-Benzoldisulfonamiden waren es vor allem die m-Benzoldisulfonamide, die das Interesse dieser Arbeitsgruppe weckten. Rasch wurde erkannt, daß zusätzliche Substituenten im Benzolkern die diuretische Wirkung wesentlich verstärken. Die interessantesten Präparate dieser Reihe [16]



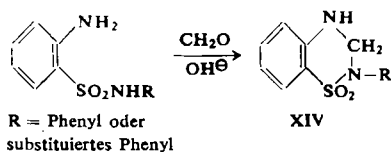
waren die N-Acylverbindungen ( $\text{CH}_3\text{CO}$  bis  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CO}$ ) von 4-Amino-6-chlorbenzol-m-disulfonamid (XII). Verbindung XII wurde auch mit Ameisensäure umgesetzt [17]; das dabei entstehende Zwischenprodukt scheint nur wenig beständig zu sein, und das Endprodukt war ein cyclisches Derivat [18], 6-Chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzthiadiazin-1,1-dioxyd (XIII). Diese Verbindung wurde Chlorthiazid genannt, sie besitzt oral genommen beim Menschen eine ungewöhnlich hohe diuretische Aktivität verbunden mit geringer Toxizität. Die tägliche orale Chlorthiazid-Dosis beträgt 500 mg bis 2 g. Die Darstellung des Chlorthiazids durch die Arbeitsgruppe von Merck, Sharp und Dohme war der entscheidende Schritt in der gesamten Entwicklung der quecksilberfreien Diuretika. Von diesem Punkt an gestaltete sich die weitere Entwicklung außerordentlich stürmisch. Im Gegensatz zu den Carboanhydrase-Hemmern ähnelt die Wirkung des Chlorthiazids der Wirkung der Quecksilberpräparate, d. h. Natrium- und Chlorid-Ionen werden in ungefähr gleicher Menge ausgeschieden. Langdauernde Verabreichung des Präparats erzeugt keine Acidosis, und die diuretische Wirkung wird nicht vermindert.

1951 haben *Freeman* und *Wagner* [19] substituierte o-Aminobenzol-monosulfonamide in alkalischer Lösung

- [8] *W. B. Schwartz*, New England J. Med. 240, 173 (1949).  
 [9] *R. O. Roblin* u. *J. W. Clapp*, J. Amer. chem. Soc. 72, 4890 (1950).  
 [10] *R. W. Berliner* u. *J. Orloff*, Pharmacol. Rev. 8, 137 (1956).  
 [11] *Z. B. J. R. Cummings*, *E. Tabachnik* u. *M. Seelig*, in *J. H. Moyer* u. *M. Fuchs*: Hahnemann Symposium on Edema. Saunders Co., Philadelphia und London 1960, S. 252; *C. K. Friedberg*, ebenda S. 258.  
 [12] *J. W. Clapp*, J. biol. Chemistry 223, 207 (1956).

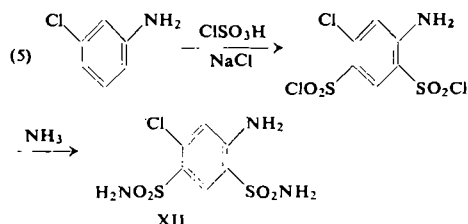
- [13] *J. Korman*, US-Pat. 2868800 (13. 1. 1959).  
 [14] *W. Modell*, Amer. J. med. Sci. 231, 564 (1956).  
 [15] *J. M. Sprague*, N.Y. Acad. Sci. Biol., Vortrag am 8. 11. 1957.  
 [16] *J. M. Sprague* et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 71, 328 (1958).  
 [17] *A. Ekbom*, Bih. Svenska. Vet.-Akad. Handl. 27, II (No. 1), S. 22 (1902); Beilstein, 4. Aufl., 27, 570; 14, 682.  
 [18] *F. C. Novello* u. *J. M. Sprague*, J. Amer. chem. Soc. 79, 2028 (1957); US-Pat. 2809194 (8. 10. 1957).  
 [19] *J. H. Freeman* u. *E. C. Wagner*, J. org. Chemistry 16, 815 (1951).

mit Formaldehyd kondensiert und dabei N(2)-substituierte Dihydrobenzthiadiazin-1.1-dioxyde (XIV) erhalten. o-Aminobenzolsulfonamide reagieren in schwach saurem Milieu mit verschiedenen Aldehyden zu analogen Verbindungen.



Kondensation von 4-Amino-6-chlor-1.3-benzoldisulfonamid (XII)[20] mit Paraformaldehyd ergab trotz Anwesenheit der zweiten Sulfamylgruppe 6-Chlor-3.4-dihydro-7-sulfamyl-1.2.4-benzthiadiazin-1.1-dioxyd (XVI). Beweisend für die Struktur von XVI ist, daß man die gleiche Verbindung durch Reduktion von Chlorthiazid mit Natriumborhydrid erhält. Verbindung XVI (Hydrochlorthiazid) ist 10- bis 15-mal aktiver als Chlorthiazid, sowohl bei Versuchstieren als auch am Menschen. Eine erhöhte Aktivität der Dihydroverbindungen ist bei sehr vielen Thiazid-Diuretika beobachtet worden. Nach dem ersten großen Erfolg von *Novello* und *Sprague* war dieser Befund einer der wichtigsten Fortschritte.

Bevor wir uns mit der großen Zahl von Thiazid-Diuretika befassen, die während der letzten drei Jahre in zahlreichen Laboratorien hergestellt wurden, ist es angebracht, mit einigen Worten die Darstellung der Ausgangsmaterialien zu erwähnen. Chlorsulfonierung von Anilin ergibt Aminobenzolmono- oder -trisulfonchloride. Falls ein Aminobenzol-disulfonamid hergestellt werden soll, muß man eine der Metastellungen zur Aminogruppe blockieren [21]. Eine direkte Methode zur Darstellung von XII stammt von *Lustig* und *Katscher* [22]; m-Chloranilin wird mit Chlorsulfonsäure und Natriumchlorid erhitzt, und das entstehende Disulfonylchlorid wird mit Ammoniak umgesetzt.



Es sind mehrere Modifikationen dieses Prozesses beschrieben worden, so die Verwendung eines organischen Lösungsmittels, wie Tetrachloräthan, oder der Ersatz von Natriumchlorid durch Thionylchlorid [21]. In einigen Fällen vermag ein größerer Überschuß von Chlorsulfonsäure zwei Sulfonylchloridgruppen einzuführen [23].

Weitere Möglichkeiten [24] zur Synthese von Verbindungen des Typs XII zeigen die Gleichungen (6) bis (8).

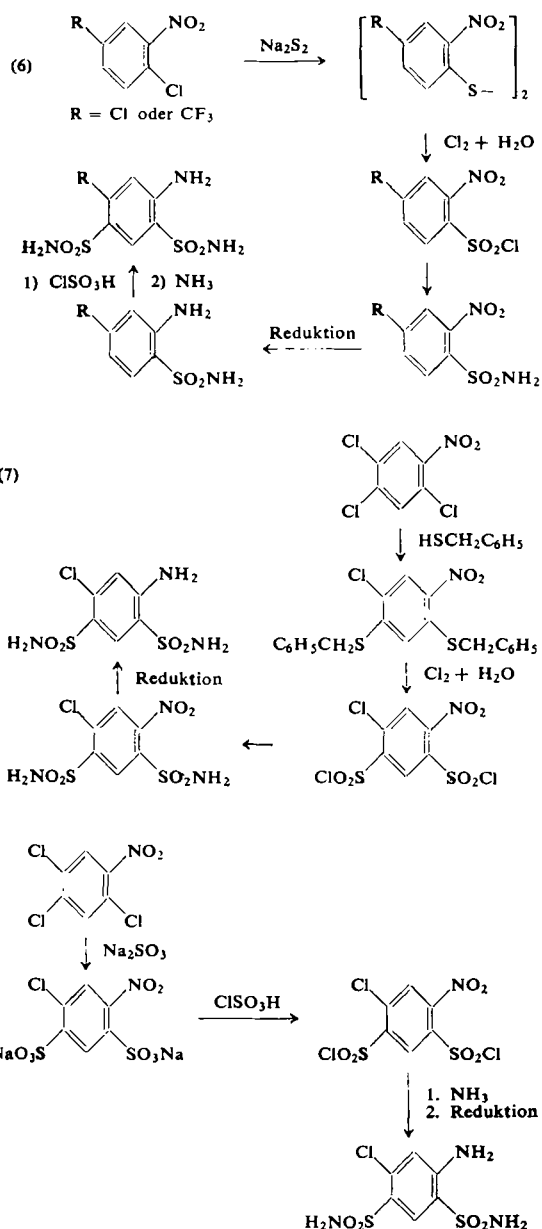
[20] G. deStevens, L. H. Werner, A. Halamandaris u. S. Ricca, *Experientia* (Basel) 14, 463 (1958).

[21] F. C. Novello, S. C. Bell, E. L. A. Abrams, C. Ziegler u. J. M. Sprague, *J. org. Chemistry* 25, 965 (1960).

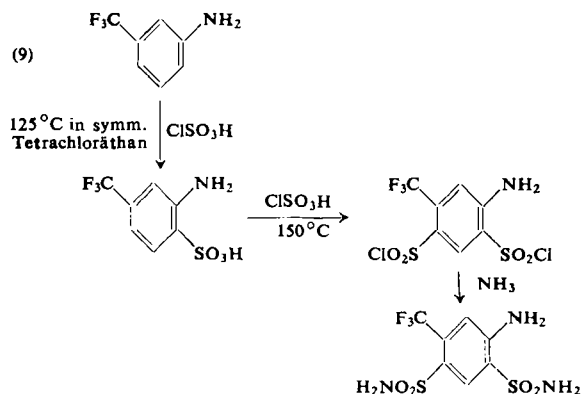
[22] O. Lustig u. E. Katscher, *Mh. Chem.* 48, 87 (1927).

[23] W. Logemann, P. Giraldi u. S. Galimberti, *Liebigs Ann. Chem.* 623, 157 (1959).

[24] F. C. Novello, US-Pat. 2910475 (27. 10. 1959); 2965656 (20. 12. 1960); C. T. Holdrege, R. B. Babel u. L. C. Cheney, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4807 (1959).



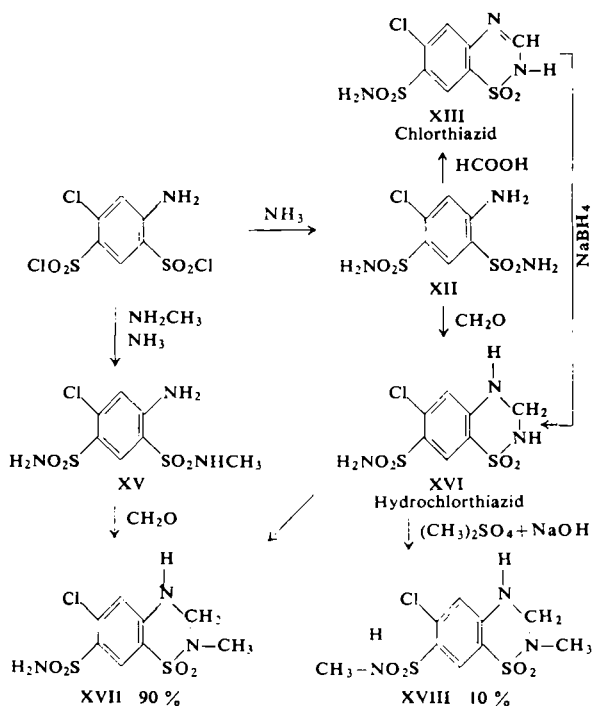
Beim Arbeiten nach Gleichung (5) erhält man gewöhnlich gute Ausbeuten des gesuchten Benzoldisulfonylchlorids. Bei der analogen Sulfonierung von m-Trifluormethylanilin sind die Ausbeuten dagegen gering [25]. Zur Darstellung von 4-Amino-6-trifluormethyl-1.3-benzoldisulfonamid arbeitet man deshalb entweder nach Gleichung (6) oder nach folgender Variante [21, 26]:



[25] R. Selleri u. O. Caldini, *Ann. Chimica* 50, 170 (1960).

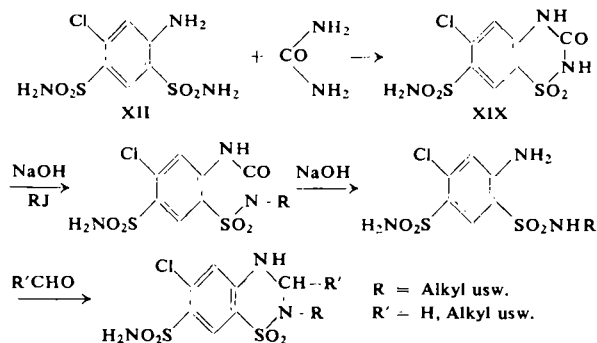
[26] H. Kracker u. F. Herrlein, US-Pat. 2119882 (6. 6. 1938).

Die außerordentlich hohe diuretische Wirkung der Chlorthiazide und Hydrochlorthiazide hat eine Gruppe von bisher nur wenig bearbeiteten heterocyclischen Verbindungen in das Zentrum des pharmakologischen und klinischen Interesses gebracht. Eine große Zahl derartiger Verbindungen wurde dargestellt und biologisch geprüft. Besonders leicht zugänglich sind Thiazide und Hydrothiazide, die in Stellung 3 substituiert sind. Man erhält sie aus den entsprechenden Sulfonamiden durch Kondensation mit Säuren, Aldehyden und Ketonen. Zur Darstellung von Verbindungen, welche in Stellung 2 alkyliert sind, können bereits alkylierte Sulfonamide (z. B. XV) verwendet werden oder es wird der heterocyclische Ring (XVI) nach seiner Bildung alkyliert. Methylierung von XVI mit einem Mol Dimethylsulfat ergab 90 % 2-Monomethyl- (XVII) und 10 % Dimethylderivat XVIII. Durch reduktive Spaltung von XVII ließ sich zeigen, daß



die Methylgruppe an N-2 und nicht an N-4 oder am N-Atom der Sulfonamidgruppe steht. Die Struktur von XVIII wurde durch Ringschluß des entsprechenden N,N'-Dimethyl-benzoldisulfonamids bewiesen [27].

2-Alkylverbindungen sind auch von Close und Mitarb. [28] dargestellt worden: Verbindung XII wurde mit



[27] L. H. Werner, A. Halamandaris, S. Ricca, L. Dorfman u. G. deStevens, J. Amer. chem. Soc. 82, 1161 (1960).

[28] W. J. Close, L. R. Swett, L. E. Brady, J. H. Short u. M. Vernsten, J. Amer. chem. Soc. 82, 1132 (1960).

Harnstoff zu XIX kondensiert. Da die im Ring stehende Sulfonamidgruppe stärker sauer ist als die an C-7 wird mit Methyljodid bevorzugt N-2 methyliert. Das Methylierungsprodukt wird mit Lauge hydrolysiert und anschließend mit einem Aldehyd zum Dihydrobenzthiazin kondensiert.

#### Stabilität der Thiazid-Diuretika in wäßriger Lösung

Chlorthiazid und Hydrochlorthiazid hydrolysieren langsam in neutraler, saurer oder alkalischer, wäßriger Lösung. Analytische Bestimmungsmethoden und Stabilitätsuntersuchungen sind für Chlorthiazid [29] und für Hydrochlorthiazid [30] publiziert worden. Relative Stabilitäten sind aus kinetischen Daten sowohl für Chlorthiazid als auch für Hydrochlorthiazid berechnet worden. Bei 25 °C zerfallen in 0,1 N NaOH: Chlorthiazid zu ungefähr 1 %/Stunde und Hydrochlorthiazid zu ungefähr 1 %/300 Stunden. Hydrochlorthiazide mit Substituenten in Stellung 3 sind weniger stabil als die nicht-substituierte Verbindung. Die relativen Stabilitäten bei anderen pH- und Temperaturbedingungen weichen wahrscheinlich von oben wiedergegebenen Resultaten ab, doch sind die Verhältnisse nur ungenügend geklärt. Photometrische Bestimmung von Hydrochlorthiazid und seiner Hydrolyseprodukte siehe [30].

#### Biologische Prüfungsmethoden

In nicht geringem Maße war das Vorhandensein zuverlässiger Prüfungsmethoden ein Grund für die rasche Entwicklung der Sulfonamid-Diuretica. In unseren Laboratorien werden sämtliche Diuretica zunächst an der Ratte geprüft [31]: Hungernden Ratten werden mit der Schlundsonde pro 100 g Körpergewicht 5 ml einer 0,2- oder 0,9-proz. Kochsalzlösung zusammen mit der zu prüfenden Substanz verabreicht. Die Ratten werden in einem Stoffwechselkäfig gehalten, die Harnausscheidung wird über 3 Stunden gemessen, der Harn selbst wird auf seinen Gehalt an Natrium-, Kalium- und Chlorid-Ionen geprüft.

Die Bestimmung der diuretischen Wirkung der Präparate am Hund vermittelt ein besseres Bild über die klinische Eignung und erlaubt auch einen besseren Vergleich der Chlorthiazid- und Hydrochlorthiazid-Wirkung [32, 33]. Gruppen von je 6 Hunden erhalten eine subkutane Injektion von je 100 ml 0,9-proz. Kochsalzlösung. Unmittelbar vor der Kochsalzinjektion wird den Tieren das zu prüfende Präparat peroral gegeben. Der Harn wird nach 2, 4 und 6 Stunden mit einem Katheter entnommen und auf seinen Natrium-, Kalium- und Chlorid-Gehalt analysiert.

[29] W. F. Charnicki, F. A. Bacher, S. A. Freeman u. D. H. DeCesare, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit. 48, 656 (1959).

[30] C. R. Rehm u. J. B. Smith, J. Amer. pharmac. Assoc., sci. Edit. 49, 386 (1960).

[31] A. A. Renzi, J. J. Chart u. R. Gaunt, Toxicol. appl. Pharmacol. 1, 406 (1959).

[32] W. E. Barrett, R. A. Rutledge, H. Sheppard u. A. J. Plummer, Toxicol. appl. Pharmacol. 1, 333 (1959).

[33] J. E. Baer, H. F. Russo u. K. H. Beyer, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 100, 442 (1959).

## Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität

Die Zahl der im Verlauf der letzten Jahre dargestellten Verbindungen ist beträchtlich; schematisch können diese in zwei Klassen gruppiert und diese ihrerseits weiter unterteilt werden:

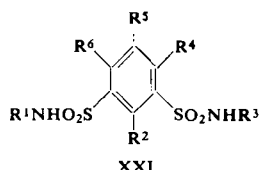
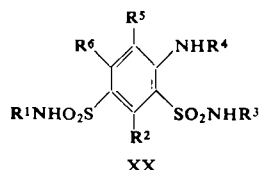
- A) Disulfonamide und verwandte Substanzen ohne Benzthiadiazin-Ring
- B) Cyclische Verbindungen mit einem Benzthiadiazin- oder Dihydrobenzthiadiazin-Ring

Jede der beiden Klassen umfaßt die drei folgenden Gruppen:

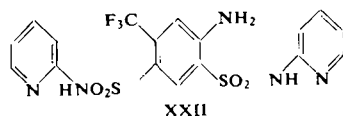
- a) Derivate von m-Benzoldisulfonamiden
- b) Derivate von heterocyclischen Sulfonamiden
- c) Derivate von Benzolcarboxamid-sulfonamiden.

### Aa) Benzol-m-disulfonamide ohne Benzthiadiazin-Ring

Eine große Zahl von Benzol-m-disulfonamiden ist von *No-vello*[21], *Lund* und *Kobinger*[34], *Close* und Mitarb.[28], *Petrow* und Mitarb.[35] sowie in unseren Laboratorien hergestellt worden. Zur Erleichterung der Diskussion sollen diese Verbindungen in 1,3-Disulfonamide mit einer Amino- oder substituierten Aminogruppe in Stellung 4 (XX) und in solche mit anderen Substituenten (XXI) (Wasserstoff eingeschlossen) eingeteilt werden.



Bei Verbindungen der Gruppe XX wird maximale pharmakologische Aktivität dann erhalten, wenn R<sup>6</sup> Chlor, Brom, Trifluormethyl oder eine Nitrogruppe ist und R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> Wasserstoffatome sind. 6-Fluor-, Amino-, Methyl- und Methoxygruppen verringern die diuretische Aktivität. Sind sämtliche Substituenten (R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>) Wasserstoff, so geht die Wirkung verloren. Dies ist auch bei R<sup>5</sup> SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup>=H der Fall. Die Einführung zusätzlicher Substituenten an R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> mit



Chlor in Stellung 6 verringert die Aktivität. Sonderbarerweise verringert die Alkylierung der beiden Sulfonamidgruppierungen (R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> = Methyl oder Äthyl) die Wirksamkeit keineswegs. Verbindung XXII[36] besitzt eine hohe diuretische Wirksamkeit. Die Substituenten R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> (vor allem R<sup>6</sup>) sind im Laufe der erwähnten Arbeiten weitgehend variiert worden. XII selbst ist un-

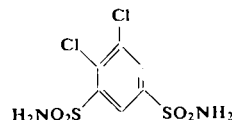
[34] F. J. Lund u. W. Kobinger, Acta pharmacol. toxicol. (Köbenhavn) 16, 297 (1960).

[35] B. G. Boggiano, V. Petrow, O. Stephenson u. A. M. Wild, J. Pharmacy Pharmacol. 12, 497 (1960); G. B. Jackman, V. Petrow, O. Stephenson u. A. M. Wild, ebenda 12, 648 (1960); V. Petrow, O. Stephenson u. A. M. Wild, ebenda 12, 705 (1960).

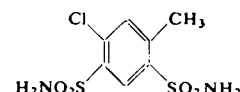
[36] L. C. Cheney u. C. T. Holdrege, US-Pat. 2947742 (2. 8. 1960).

ter dem Namen Salamid (Ferrosan) [37] als Diureticum eingeführt worden. Auch sein Dimethylderivat (R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> R<sup>5</sup> = H, R<sup>6</sup> = Cl) besitzt beträchtliche Aktivität [38].

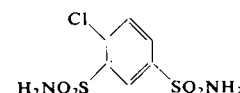
Auch von der Struktur XXI leitet sich eine große Zahl gut wirksamer Verbindungen ab, von denen einige als Diuretica und für andere Zwecke eingeführt worden sind, so z. B. XXIII[39], XXIV[40] und XXV[41].



Dichlorphenamid  
Daranide® (Merck)



Disulphamid  
Disamide® (British Drug Houses)

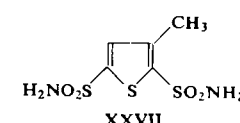
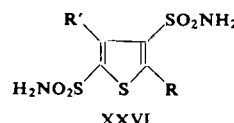


Haflutan®<sub>4</sub> (Curta)

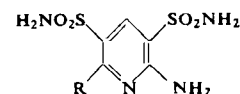
Daranide ist ein Carboanhydrase-Hemmer, dessen Aktivität die des Acetazolamids übertrifft. Aus diesem Grunde ist Daranide als Diureticum weniger geeignet, doch wird es zur Behandlung des Glaukoms empfohlen [42].

### Ab) Heterocyclische Disulfonamide

Zu dieser Gruppe gehören Disulfonamide des Thiophens[43] und des Pyridins[44], so z. B. die Verbindungen XXVI bis XXVIII. Die 5-Chlor- und 5-Alkyl-2,4-thiophendisulfonamide sind 2- bis 4-mal so aktiv wie



R = Halogen, Alkyl, NHCOCH<sub>3</sub>  
R' = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



R = H, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

[37] A. Lund u. K. Stirling, Acta pharmacol. toxicol. (Kopenhagen) 15, 300 (1959); T. A. Hilden et al., Ugeskr. Laeger 121, 454 (1959).

[38] W. Logemann, P. N. Giraldi u. M. A. Parenti, Nature [London] 182, 1510 (1958); W. Logemann, P. Giraldi u. S. Galimberti, Liebigs Ann. Chem. 623, 157 (1959).

[39] J. B. Rochelle, J. H. Moyer u. R. V. Ford, Amer. J. med. Sci. 235, 168 (1958).

[40] B. G. Boggiano, S. Condon, M. T. Davies, G. B. Jackman, B. G. Overell, V. Petrow, O. Stephenson u. A. M. Wild, J. Pharmacy Pharmacol. 12, 419 (1960); A. David u. K. P. Fellowes, ebenda 12, 65 (1960).

[41] H. Düster, Med. Klinik 54, 2044 (1959); G. Kabisch, Die Medizinische 1959, 2179.

[42] J. E. Harris, O. Beaudreau u. G. Hoskinson, Amer. J. Ophthalmol. 45, 120 (1958); siehe auch [39].

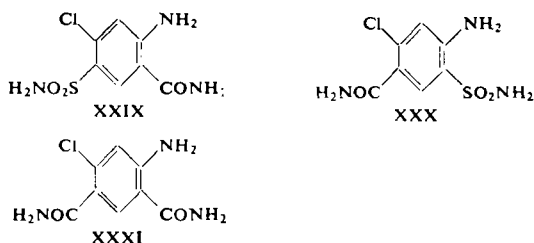
[43] G. deStevens, A. Halamandaris, S. Ricca u. L. H. Werner: Abstracts, 136. National Meeting der Amer. chem. Soc. Sept. 1959, S. 13–0; W. Siedel u. K. Sturm, DAS (Hochst) 1059921; 1088508; 1088509; 1096916.

[44] L. H. Werner, S. Ricca, A. Halamandaris u. G. deStevens, Meeting-in-Miniature, Amer. chem. Soc. North Jersey Section, Feb. 1960; H. L. Yale u. J. T. Sheehan, Abstracts, 138. National Meeting der Amer. chem. Soc. Sept. 1960, S. 49–0; H. L. Yale, K. Losee u. J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. 82, 2042 (1960).

XII. Die Aktivität des 3-Methyl-2.5-thiophendisulfonamids XXVII ist noch etwas höher, wogegen die des 3-Alkyl-5-methyl-2.4-thiophendisulfonamids (XXVI,  $R = CH_3$ ,  $R^1 = C_2H_5$ ) bedeutend geringer ist. Bei der Prüfung an Versuchstieren besaßen diese Verbindungen ein im Vergleich zur Natriumausscheidung anomal hohes Ausscheidungsvermögen für Kalium. Dies deutet darauf hin, daß es sich bei diesen Verbindungen um ausgesprochene Carboanhydrase-Hemmer handelt, die als reine Diuretica nicht sehr geeignet sind. In der Pyridinreihe sind 2-Aminopyridin- (XXVIII,  $R = H$ ) und 2.6-Diaminopyridin-3.5-disulfonamide (XXVIII,  $R = NH_2$ ) sehr schwach wirksam. 2-Amino-6-methyl-3.5-pyridindisulfonamid (XXVIII,  $R = CH_3$ ) besitzt eine höhere Aktivität, doch reicht sie nicht an die von 4-Amino-6-chlorbenzol-1.3-disulfonamid (XII) heran.

#### Ac) Benzolsulfonamide mit Carboxamidgruppierung

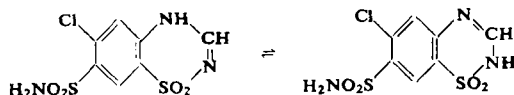
Derartige Verbindungen sind von *Cohen*[45], *Novello*[46] und in unseren Laboratorien dargestellt worden. Körper vom Typus XXIX besitzen eine gewisse diuretische Aktivität. Verbindungen vom Typ XXX und XXXI sind inaktiv.



#### Ba) Thiazide und Hydrothiazide

Unter den 3 Klassen der Gruppe B sind einzig die Benzthiadiazine und die Hydrobenzthiadiazine von therapeutischer Bedeutung. Da die Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität bei der Grundform und bei ihrem Dihydroderivat verschieden sind, sollen beide gesondert besprochen werden.

Thiazide: 6-Chlor-7-sulfamyl-1.2.4-benzthiadiazin-1.1-dioxyd (Chlorthiazid) existiert in tautomeren Formen [22]. Substitution des heterocyclischen Ringes ist in 2/3 oder 3/4-Stellung möglich.



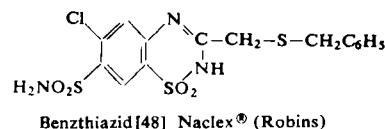
Im Benzolring ist Substitution in 5-, 6-, 7- und 8-Stellung möglich, das Gleiche gilt für die Dihydroverbindung. Für hohe Wirksamkeit ist die freie Sulfamylgruppe in Stellung 7 ausschlaggebend, Alkylierung oder Acylierung dieser Sulfamylgruppe läßt die Wirksamkeit verschwinden [47].

[45] E. Cohen, B. Klarberg u. J. R. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 82, 2731 (1960).

[46] F. C. Novello, US-Pat. 2952680 (13. 9. 1960).

[47] W. Logemann, P. N. Giraldo u. M. A. Parenti, Nature (London) 182, 1510 (1958); J. H. Short u. U. Biermacher, J. Amer. chem. Soc. 82, 1135 (1960). Vgl. J. G. Topliss, N. Sperber u. A. A. Rubin, US-Pat. 2986573 (30. 6. 1961) sowie A. A. Rubin, F. E.

Für maximale diuretische Wirksamkeit muß sich ein Substituent in Stellung 6 befinden. Verbindungen mit Chlor, Brom, Trifluormethyl oder einer Nitrogruppe an C-6 sind hochaktiv. Die Trifluormethylverbindung wurde unter dem Namen Flumethiazid eingeführt, ihre Wirksamkeit kommt der von Chlorthiazid gleich. Methyl-, Fluor-, Methoxy- und Aminogruppen in Stellung 6 verringern die Aktivität, ebenso wie zusätzliche Methyl- oder Chlorsubstitution in 5-Stellung. Auch die Alkylierung des einen oder andern Stickstoffatoms im heterocyclischen Ring läßt die Wirksamkeit absinken. Verbindungen mit einer Alkylgruppe in Stellung 3 behalten ihre hohe Wirksamkeit, wogegen 3-Phenylderivate bedeutend weniger wirksam sind. Die Einführung einer Benzylthiomethylgruppe in Stellung 3 vergrößert die Aktivität um das 10-fache.



Hydrothiazide: Es wurde bereits erwähnt, daß durch den Übergang von Chlorthiazid in Hydrochlorthiazid die Wirksamkeit auf das 10- bis 20-fache gesteigert wird. Der hydrierte Heteroring bietet vermehrte Möglichkeiten für Substitutionen, und aus diesem Grund sind Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität bei den Dihydroverbindungen häufiger untersucht worden als bei den Thiaziden. Bei Substitution im Benzolring sind die Beziehungen weitgehend ähnlich mit denen in der Thiazid-Reihe und benötigen keine weiteren Kommentare. Aus der Gruppe der Hydrothiazide wurde das 6-Trifluoromethyl-Derivat als Hydroflumethiazid eingeführt, seine Aktivität gleicht ungefähr derjenigen des Hydrochlorthiazids.

Substitution in der 2- und in der 3-Stellung der Dihydroverbindung führt zu Körpern, die nicht nur eine erheblich höhere Wirksamkeit besitzen, sondern auch qualitativ etwas verschieden sind. In den hier folgenden Abschnitten wird ihre Aktivität jeweils mit der des Hydrochlorthiazids verglichen.

##### α) Substitution an C-3:

a) unverzweigte Alkylgruppen: Die Wirksamkeit nimmt von Methyl bis Butyl zu und sinkt dann wieder ab. Das Butylderivat (Su-6254 [\*]) ist 5- bis 10-mal so aktiv wie Hydrochlorthiazid, das Heptylderivat besitzt annähernd die gleiche Wirksamkeit wie Hydrochlorthiazid.

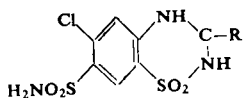
b) verzweigte Alkylgruppen: Das niedrigste Glied, die Isopropylverbindung, ist weniger aktiv als Hydrochlorthiazid, die 3-Isobutyl- und die 3-(1-Methylpropyl)-Derivate besitzen 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität, wogegen die 3-(1-Methylbutyl)-, die 3-(1-Äthylpropyl)-

Roth, M. M. Winbury, J. G. Topliss, M. H. Sherlock, N. Sperber u. J. Black, Science (Washington) 133, 2067 (1961), wo antihypertensive, nichtdiuretische Verbindungen mitgeteilt werden, denen diese spezifische Sulfamylgruppe fehlt.

[48] S. Y. P'An, A. Scriabine, D. E. McKersie u. W. McLamore, J. Pharmacol. exp. Therap. 128, 122 (1960).

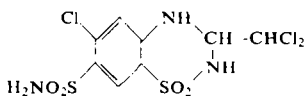
[\*] Verbindungen mit der Bezeichnung „Su“ sind in den Laboratorien der CIBA, Summit, N.J., hergestellt worden.

und die 3-(1-Äthylpentyl)-Derivate weniger aktiv als die Muttersubstanz sind.



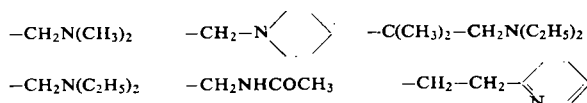
Su-6254: R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 5- bis 10-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 Su-6187[\*]: R = CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 Thiabutazid, Saltucin® (Boehringer, Mannheim)

c) Halogenalkylgruppen: Halogenoalkylgruppen in Stellung 3 verstärken die diuretische Wirksamkeit. Das 3-Chlormethyl-Derivat ist ungefähr 7-mal aktiver als Hydrochlorthiazid, beim 3-Dichlormethyl-Derivat steigt die Wirksamkeit auf das 20-fache. Dieses Produkt wird als Trichlormethiazid verkauft. Sonderbarerweise sind die 3-Trichlormethyl- und die 3-(1.2-Dichloräthyl)-Verbindung nur so aktiv wie Hydrochlorthiazid, wogegen die Aktivität beim 3-(2-Chloräthyl)- und 3-(1.1.2-Trichloräthyl)-Derivat wieder auf das 10-fache der Hydrochlorthiazid-Aktivität steigt.

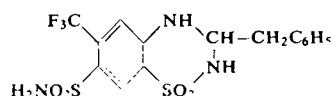


20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 Su-7057 Trichlormethiazid [49]  
 Naqua® (Schering, USA)  
 Esmarin® (E. Merck) Fluitran®

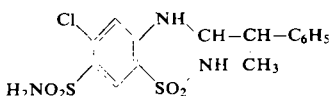
d) Aminoalkylderivate: Substitution der 3-Stellung durch Aminoalkylgruppen ergibt im allgemeinen keine Wirkungssteigerung. Als Beispiele für Aminoalkylsubstituenten, mit denen in unseren Laboratorien gearbeitet wurde, mögen die folgenden Gruppen dienen:



e) Aralkylgruppen: Im allgemeinen wird die diuretische Aktivität durch Einführung einer Aralkylgruppe in Stellung 3 gefördert. Die 3-Benzyl- und die 3-(1-Phenethyl)-Derivate sind ungefähr 20-mal aktiver als Hydrochlorthiazid. Das unten angeführte 6-Trifluormethyl-3-benzyl-Derivat ist unter dem Namen Benzhydroflumethiazid als Diureticum eingeführt worden. Bei der Verwendung einer verzweigten Seitenkette, wie im 3-(2-Phenethyl)-Derivat (Su-7078), wird die Aktivität nochmals gesteigert.



Benzhydroflumethiazid Naturetin® (Squibb) 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität [34, 50]



Su-7078: 100-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

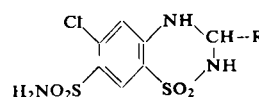
[49] R. M. Taylor u. M. M. Winbury, Nature (London) 187, 603 (1960); G. deStevens, L. H. Werner, W. E. Barrett, J. J. Chart u. A. A. Renzi, Experientia (Basel) 16, 113 (1960); M. H. Sherlock, N. Sperber u. J. Topliss, ebenda 16, 184 (1960),.

[50] C. T. Holdrege, R. B. Babel u. L. C. Cheney, J. Amer. chem. Soc. 81, 4807 (1959).

f) Phenyl und substituierte Phenylgruppen: Die Einführung von Phenyl oder substituierten Phenylgruppen ist gegenüber der Einführung von Aralkylgruppen unvorteilhaft. Diese Regel bestätigte sich mit folgenden Substituenten in Stellung 3: Phenyl, o- und m-Tolyl, m- und o-Fluorphenyl, o-Carboxyphenyl, o-, m- und p-Chlorphenyl. Das Gleiche gilt für heterocyclische Substituenten in Stellung 3, z. B. 2-Thienyl, 2-Furfuryl und 4-Pyridyl. Im Gegensatz dazu ist kürzlich 3-(2-Thienylmethyl)-hydrochlorthiazid als hochaktiv bezeichnet worden.

g) Cycloalkylgruppen: Einzelne Verbindungen dieser Gruppe zeigen extrem hohe Aktivität. Das Cyclopentyl-derivat ist 5-mal so aktiv wie Hydrochlorthiazid, wogegen beim Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Cyclooctyl-derivat die Aktivität auf das 20-fache steigt. Das Δ<sup>2</sup>-Cyclohexenylderivat ist ungefähr 40-mal aktiver als Hydrochlorthiazid.

Die Einführung einer Methylengruppe zwischen dem Heteroring und der alicyclischen Gruppe bewirkt wiederum eine Aktivitätssteigerung. Das Cyclopropylmethyl- und das Cyclobutylmethylderivat wirken 20-mal stärker als Hydrochlorthiazid, und bei der Cyclopentylmethyl-Seitenkette steigt die Wirksamkeit sogar auf das 160-fache. Diese Verbindung wurde unter dem Namen Cyclopenthiazid als Diureticum eingeführt. Das Cyclopentyläthylderivat ist nur 20-mal aktiver als Hydrochlorthiazid, das Cyclohexylmethylderivat ist weniger aktiv als das Cyclopentylmethyl-Analog. Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Bedingungen für maximale Wirksamkeit in dieser Gruppe in bezug auf Größe und Distanz der alicyclischen Ringe sehr spezifisch sind



Su-8341: R = -CH<sub>2</sub>-; 160-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität, Cyclopenthiazid [51], Navidrix® (CIBA)

Su-8395: R = -CH<sub>2</sub>-; 50 bis 100-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

Su-7526: R = -; 5-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

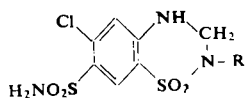
Su-8740: R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

### β) Substitution an N-2:

Im Gegensatz zu den beim Chlorthiazid besprochenen Verhältnissen liefert Alkylierung des Hydrochlorthiazid-Moleküls in Stellung 2 hochaktive Verbindungen. Alkyl-, Cyclopentyl-, Allyl- und Benzylgruppen wurden in Stellung 2 eingeführt. Das 2-Äthylderivat (Su-6835, 100-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität) war das aktivste Präparat, das entsprechende Methylderivat besaß nur 3-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität. Substitution durch höhere Alkylgruppen und Benzyl erhöhte ebenfalls die Wirksamkeit. Auch in diesem Fall scheinen die Voraussetzungen für maximale Aktivität sehr spezifisch zu sein.

[51] W. E. Barrett, J. J. Chart u. A. A. Renzi, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 131, 325 (1961); B. Truniger u. W. Siegenthaler, Schweiz. med. Wschr. 91, 87 (1961).





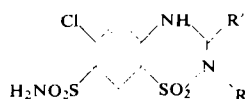
R = CH<sub>3</sub>; Su-6441: 3-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; Su-6835: 100-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; Su-8305: 65-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Su-8066: 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

#### γ) Substitution an N-4:

Unsere eigenen Arbeiten haben gezeigt, daß Substitution in Stellung 4 die Aktivität im allgemeinen verringert. 4-Methyl-hydrochlorthiazid ist weniger wirksam als Hydrochlorthiazid. Auch von anderer Seite liegen keine interessanten Befunde vor.

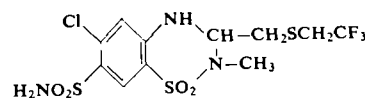
#### δ) Gleichzeitige Substitution an N-2 und C-3:

Gleichzeitige Substitution an N-2 und C-3 ergibt Produkte von gleicher oder höherer Aktivität als Hydrochlorthiazid.



Su-6694: R = R' = CH<sub>3</sub>; gleiche Aktivität wie Hydrochlorthiazid  
 Su-6938: R = CH<sub>3</sub>; R' = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 Su-7272: R = CH<sub>3</sub>; R' = CH<sub>2</sub>Cl; 10-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität  
 Methyclothiazid (Enduron®) (Abbott) [52]  
 Su-8293: R = -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R' = CH<sub>2</sub>Cl; 20-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

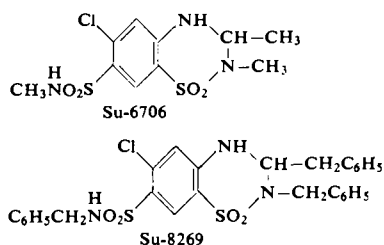
Es ist bemerkenswert, daß die Einführung einer Benzylgruppe in Stellung 2 und einer zusätzlichen Chlormethylgruppe in Stellung 3 (Su-8293) die Aktivität nicht herabsetzt, sondern sogar erhöht. Ein Diuretikum dieser Gruppe (Methyclothiazid) ist bereits eingeführt worden und ein zweites, Polythiazid [53] wird zur Zeit in der Klinik ausgewertet.



Polythiazid, Renese® (Pfizer) 50-fache Hydrochlorthiazid-Aktivität

#### ε) Gleichzeitige Substitution an N-2, C-3 und am N-Atom der 7-Sulfonamidgruppe

Substitution an N-2, C-3 und am N-Atom der 7-Sulfonamidgruppe ergab variable Wirksamkeiten, die Verbindungen Su-6706 und 8269 mögen als Beispiele dieses Typus dienen

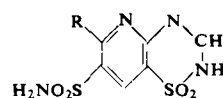


#### Bb) Thiazide mit einem heterocyclischen aromatischen Ring[54]

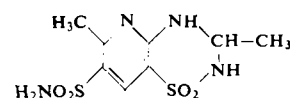
In dieser Gruppe wurden hauptsächlich Pyridinderivate dargestellt. Im allgemeinen besitzen diese Verbindungen ungefähr die gleiche Aktivität wie Chlorthiazid.

[52] R. V. Ford, Current Therap. Res. 2, 422, 430 (1960).

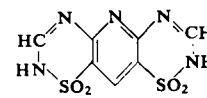
[53] J. M. McManus, A. Scriabine, W. M. McLamore, Fed. Proc. 20, 411 (1961); R. V. Ford, Current Therap. Res. 3, 320 (1961).



Su-5938: R = H: inaktiv  
 Su-5939: R = CH<sub>3</sub>: gleiche Aktivität wie Chlorthiazid  
 Su-5919: R = NH<sub>2</sub>: Inaktiv



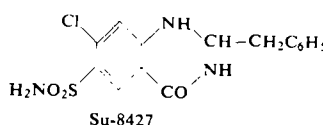
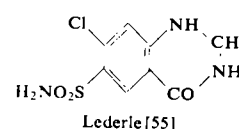
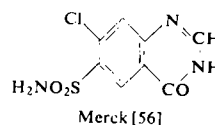
Su-6857: gleiche Aktivität wie Chlorthiazid



Su-5922: inaktiv

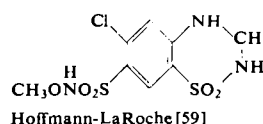
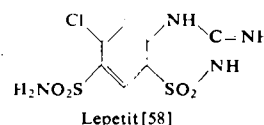
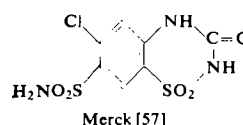
#### Bc) Heterocyclische Derivate von Benzolcarboxamid-sulfonamiden

Su-8427 wurde in unseren Laboratorien dargestellt, es besitzt eine gute Wirkung. Auch die beiden andern Verbindungen (Merck und Lederle) sollen aktiv sein.

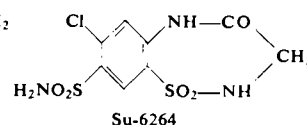
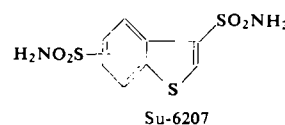
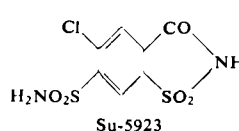
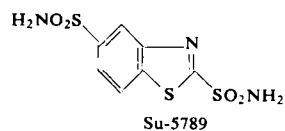


#### Weitere Diuretica

Von den drei folgenden Präparaten besitzt das erste schwach diuretische Wirkung, während das zweite dem Chlorthiazid gleichwertig und das dritte ungefähr so wirksam ist wie Hydrochlorthiazid.



Mehrere Benzthiazole, Benzthiophene, saccharinähnliche Verbindungen und Körper mit thiazidähnlichen, jedoch größeren Heteroringen sind in unseren Laboratorien synthetisiert worden. Sie sind alle inaktiv.



[54] Siehe auch H. L. Yale u. J. T. Sheehan: Abstracts, 138. National Meeting der Amer. chem. Soc., Sept. 1960, S. 49-0; H. L. Yale, K. Losee u. J. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. 82, 2042 (1960).

[55] E. Cohen, B. Clarberg, J. R. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. 81, 5508 (1959); siehe auch unter [41].

[56] F. C. Novello, US-Pat. 2952680 (13. 9. 1960).

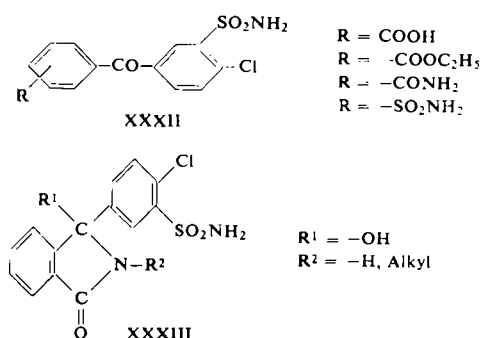
[57] F. C. Novello, US-Pat. 2886566 (12. 5. 1959); J. org. Chemistry 25, 977 (1960).

[58] Lepetit S.p.A., Brit. Pat. 847176 (22. 5. 1958).

[59] Hoffmann-La Roche, Belg. Pat. 593790 (4. 8. 1960).

## Diuretische Aktivität von Benzophenon-Derivaten

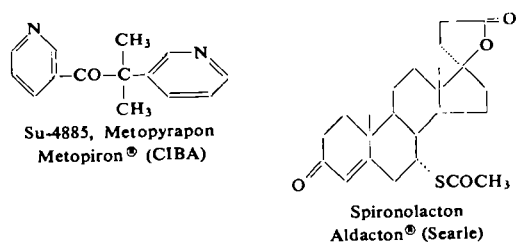
Chemiker der Fa. Geigy haben eine Reihe von Benzophenonsulfonamiden (XXXII und XXXIII) dargestellt,



denen diuretische Wirkung zukommt [60]. Chlorthalidon (Hygroton®) (XXXIII, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H) ist als Diureticum eingeführt worden [61].

## Aldosteron-Antagonisten (Klasse f)

Es wird heute allgemein angenommen, daß Aldosteron bei der Erzeugung von Ödemen und für ihr Fortbestehen eine ausschlaggebende Rolle spielt. Aldosteron verhindert die Natriumausscheidung und fördert die Ausscheidung von Kalium. Bei Herzinfarkten, Lebercirrhose und nephrotischen Syndromen, Krankheiten bei denen Oedeme häufig sind, produziert die Nebennierenrinde oft zu große Mengen Aldosteron. Dieser Zustand führt zu gesteigerter Natriumretention und zu vermehrtem Kaliumverlust, wodurch bestehende Oedeme verschlimmert werden. Die Aldosteronwirkung kann an zwei Stellen verringert oder gehemmt werden: entweder wird die Sekretionstätigkeit der Nebennierenrinde reduziert oder die Einwirkung von Aldosteron auf den distalen Tubulus wird unterdrückt. Ein wichtiger Vertreter von Verbindungen der ersten Kategorie ist Metopyraron (Su-4885, Metopiron®-CIBA) [62]. Zusätzlich



beeinflusst Metopyraron die Biosynthese von Corticosteron und Cortisol. Daraus resultiert eine vermehrte ACTH-Ausschüttung und zugeordnet eine Stimulierung der Nebennierenrinde. Dank dem Effekt von Metopyraron werden nur die Vorstufen von Corticosteron und Cortisol aufgebaut, die ihrerseits Natrium zurückhalten und die Bildung von Oedemen begünstigen.

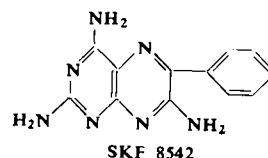
[60] W. Graf, E. Girod, E. Schmid u. W. G. Stoll, *Helv. chim. Acta* 42, 1085 (1959).

[61] F. Reutter u. F. Schaub, *Schweiz. med. Wschr.* 89, 1158 (1959); M. Fuchs, J. H. Meyer u. B. E. Newman, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 88, 795 (1960); S. Mach u. R. Veyrat, *ebenda* 88, 841 (1960); W. K. Stewart u. L. W. Constable, *Lancet* No. 7176, 523 (1961).

[62] W. L. Bencze u. M. J. Allen, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 4015 (1959).

Um dies zu verhindern, muß auch die ACTH-Ausschüttung verhindert werden, was sich durch Gabe von Prednison oder Dexamethason erreichen läßt. Diese kombinierte Behandlung mit Metopyraron und einem Corticosteroid verhindert nicht nur Salz- und Wasserretention, sondern fördert auch die Diurese [63].

Eine zweite Methode besteht in der direkten Hemmung der Aldosteronwirkung auf die Tubuli der Nieren. Dies kann mit Hilfe von Steroiden erreicht werden [64], die an C-17 des Steroidsystems eine Spirolactongruppe tragen. Gibt man Spironolacton einem Patienten, der an überschüssiger Aldosteronproduktion leidet, so wird Kalium zurückgehalten und Natrium und Wasser werden vermehrt ausgeschieden. Verbindungen dieses Typs sind als gewöhnliche Diuretica nicht wirksam, sie können nur bei Patienten mit Hyperaldosteronismus verwendet werden. Sowohl Metopyraron als auch Spironolacton sind jedoch oft in thiazid-resistenten Fällen verwendbar. Man gibt mit Vorteil eine Kombination von Metopyraron, Spironolacton und einem Corticosteroid. Kürzlich ist über einen neuen Aldosteronhemmer [65], SKF 8542, berichtet worden. Besonders bei Lebercirrhose erhält man mit dieser Verbindung gute Resultate. Sie ist anscheinend bedeutend aktiver als Spironolacton, doch besteht über ihre Wirkungsweise noch keine Klarheit.



Zusammenfassend läßt sich sagen, daß viele Verbindungstypen diuretische Wirksamkeit besitzen. Keine Gruppe übertrifft jedoch die Thiazide in ihrer breiten Anwendungsmöglichkeit, ihrer geringen Toxizität und den geringen Nebenwirkungen.

## III. Wirtschaftliche Aspekte des Diuretica-Marktes

Zu Beginn des Jahres 1961 waren folgende Gruppen quecksilberfreier Diuretica auf dem Markt:

16 Sulfonamide, 4 Triazine, 2 Aminouracile und Spironolacton. Hydrochlorthiazid war das führende Produkt, denn es wurde von 66 Firmen verkauft. Dem Hydrochlorthiazid folgten Chlorthiazid (40 Firmen), Hydroflumethiazid (20 Firmen), Benzhydroflumethiazid (11 Firmen), Acetazolamid (10 Firmen) und 11 Sulfonamide von geringerer Bedeutung. Allein in Italien, das in der Zahl der Präparate oft führend ist, wurde Hydrochlorthiazid zu Beginn des Jahres 1961 unter 27 (!) Markenbezeichnungen verkauft. 1960 belief sich in den USA der Umsatz an Thiazid-Diuretica auf ungefähr 45 Millionen Dollar.

Eingegangen am 16. Oktober 1961 [A 170]

[63] D. A. Holub u. J. W. Jailer, *Ann. intern. Med.* 53, 425 (1960).

[64] J. A. Cella, E. A. Brown u. R. R. Burtner, *J. org. Chemistry* 24, 743 (1959); J. A. Cella u. R. C. Tweit, *ebenda* 24, 1109 (1959); E. A. Brown, R. D. Muir u. J. A. Cella, *ebenda* 25, 96 (1960).

[65] V. D. Wiebelhaus et al., *Fed. Proc.* 20, 409 (1961); A. P. Crosley et al., *ebenda* 20, 410 (1961); J. H. Laragh et al., *ebenda* 20, 410 (1961).