

partiell, aber auch als ganzes vom Grundkörper, z.B. einem Chinonkern, abgespalten werden, und man damit nicht nur auf die Art der Seitenkette, sondern zugleich auch auf die Substitutionsstelle schließen kann.

Die beobachtete Selektivität bei der Fragmentierung des Elektronenbrenzens ist überraschend, denn die bei einem β -Zerfall des Tritiums freiwerdende Energie liegt um den Faktor 10³ höher als die Dissoziationsenergien der oben erwähnten Bindungen. Man muß daraus den Schluß ziehen, daß die Wechselwirkung, die zur Fragmentierung führt, zwischen dem Molekül und einem Energieüberträger stattfindet, dessen Energie der Dissoziationsenergie ähnlich ist. Ob die Energieübertragung durch H-Atome oder OH-Radikale, durch Elektronen, Strahlung oder durch angeregte Wassermoleküle zustande kommt, ist auf obige Überlegung ohne Einfluß. Trotzdem wird man bestrebt sein, nach einer mechanistischen Interpretation des Elektronenbrenzens zu suchen, schon allein um Vorhersagen über den Verlauf der Fragmentierung machen zu können. Dazu sind die zunehmenden Kenntnisse über die Radiolyse organischer Verbindungen in wäßrigen Lösungen mit Röntgen- und γ -Strahlen von besonderem Wert.

Schon jetzt glauben wir annehmen zu können, daß den solvatisierten Elektronen eine besondere Bedeutung auch bei den von uns beobachteten Fragmentierungen kommt. Deswegen kann auch die Fragmentierung im Massenspektrometer manchmal zum Vergleich dienen. Während dabei jedoch von den komplementären Fragmenten immer nur die eine Hälfte registriert wird, kann man beim Elektronenbrenzen damit rechnen, daß beide Teile gefaßt werden. Außerdem werden beim Elektronenbrenzen nach der Fragmentierung die Bruchstücke durch Absättigung mit H(T)-Atomen oder OH(OT)-

Radikalen und durch Reaktion mit dem tritium-haltigen Wasser „eingefroren“, während die im Massenspektrometer gebildeten Primärradikale unter erneuter Fragmentierung sich intramolekular stabilisieren. Dies führt oft zu einem sehr bandenreichen Spektrum. Eindeutig aber kann man massenspektrometrisch zwischen isomeren Ionen nicht immer unterscheiden, wogegen nach dem Elektronenbrenzen die isomeren Fragmente, chromatographisch voneinander getrennt, als solche identifizierbar sind.

Für die Zukunft erhoffen wir uns von der Radiogaschromatographie, daß nicht nur alle Fragmente aufgrund höherer Empfindlichkeit der Strahlendetektoren nachweisbar werden, sondern auch daß sie oft allein durch ihre Retentionszeiten hinreichend charakterisiert sein werden. Die langen Inkubationszeiten von einigen Tagen bis Wochen werden dann nicht mehr erforderlich sein, wenn man anstelle tritierten Wassers von 5 Ci/ml spezifischer Aktivität solches von 25 Ci/ml verwendet. Dies erfordert eine besonders vorsichtige Arbeitsweise, die bei der Gaschromatographie eher als bei der Dünnenschichtchromatographie gewährleistet ist.

Die manchmal nicht ganz ungefährlichen Versuche und die zunächst unkonventionelle und für einen „Organiker“ etwas ungewohnte Arbeitsweise erforderten im besonderen Maße Fleiß und Idealismus meiner Doktoranden. Dafür möchte ich ihnen auch an dieser Stelle herzlich danken. Die Versuche wären nicht möglich gewesen ohne die dankenswerte Unterstützung des Ministeriums für wissenschaftliche Forschung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Fonds der Chemischen Industrie. Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Hückel und den Dragoco-Werken danken wir für die Überlassung von Chemikalien.

Ein eingegangen am 14. Juni 1966 [A 533]

Eine neue Wirkstoffgruppe gegen Bilharziose

VON DR. P. SCHMIDT UND DR. M. WILHELM

WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNGSLABORATORIEN DER CIBA, BASEL (SCHWEIZ)

Zur Bekämpfung der Bilharziose eignen sich einige Verbindungen mit der 5-Nitro-2-thiazolyl-Gruppierung; besonders wirksam ist 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon. Die Verbindungen werden von den Schistosomen, den Erregern der Krankheit, und ihren Eiern bevorzugt aufgenommen und bewirken das Absterben von Würmern und Eiern. — In diesem Aufsatz wird außerdem ein Überblick über ältere Versuche zur Bekämpfung dieser Tropenkrankheit gegeben.

1. Die Bilharziose (Schistosomiasis)

Die Bilharziose ist nach der Malaria die in subtropischen und tropischen Gebieten am weitesten verbreitete Erkrankung. Sie wird durch Blutwürmer aus der Gruppe der Trematoden hervorgerufen, nämlich durch Schistosomen, die in den Blutgefäßen des Menschen und einiger Säugetiere leben. Männchen und Weibchen sind eng umschlungen, wobei das kräftige Männchen mit seinen eingerollten Körperrändern das kleinere, faden-

förmige Weibchen umklammert und mit Hilfe seiner Saugnäpfe die Verankerung und die Fortbewegung des Pärchens im Gefäßlumen übernimmt (Abb. 1). Die Schistosomen ernähren sich vom Blut. Sie werden maximal 30 Jahre alt und 0,8 bis 1,2 cm lang.

Man kennt drei Hauptarten von Schistosomen, welche die Bilharziose des Menschen verursachen. Jede dieser Arten führt zu unterschiedlichen Krankheitsbildern:

Schistosoma haematobium, der Erreger der Urogenital-Bilharziose, befällt den Blasen- und Analbereich; er ruft Symptome hervor, die sich ausschließlich auf die Harnwege kon-

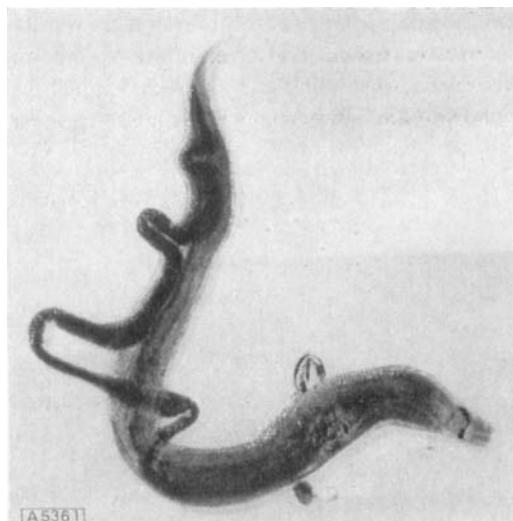


Abb. 1. Schistosoma-Pärchen.

zentrieren, wobei oft die Nieren, bei Frauen auch der Genitaltrakt beteiligt sind.

Schistosoma mansoni, der Erreger der intestinalen Bilharziose, befällt vor allem die Mesenterialgefäß. Die Symptome treten in Darmtrakt, Milz und Leber auf. Dysenterie und Pfortaderhochdruck sind häufige Folgeerscheinungen.

Schistosoma japonicum, der Erreger der spleno-hepatischen Bilharziose, nistet sich, im Gegensatz zu den anderen Arten, in weniger klar umschriebenen Bezirken ein, vorwiegend jedoch in Milz und Leber. *S. japonicum* ist für einen ausschließlich spleno-hepatischen Symptomkomplex verantwortlich, dessen Entwicklung aber rascher und spektakulärer verläuft als beim Befall mit *S. mansoni*.

Der Lebenszyklus der drei Hauptarten des Parasiten verläuft über vier Entwicklungsstadien:

1. Das Weibchen lagert die Eier vor allem in den feinen Gefäßen des Darms oder der Harnorgane ab. In den kleinen Gefäßen bleiben die Eier stecken, und die blockierten Gefäßabschnitte veröden. Absonderungen der Eier diffundieren in das umliegende Gewebe, wo sie charakteristische Entzündungen hervorrufen. Es entstehen kleine Granulome, in deren Zentrum ein Ei oder eine Gruppe von Eiern liegt („Pseudotuberkeln“). Gelangen die Eier aber in das Lumen von Harnblase oder Darm, so werden sie mit dem Urin bzw. den Faeces ausgeschieden. Damit nimmt die Verbreitung dieser Krankheit ihren Anfang.

2. Aus den Eiern schlüpfen Larven (Mirazidien) aus, die beim Umherschwimmen in den Zwischenwirt, die Wasserschnecke, eindringen.

3. In den Wasserschnecken entwickeln sich aus einer Mirazidie tausende von Zerkarien durch geschlechtslose Teilung. Zerkarien sind Larven (Gabelschwanzlarven), die einen gegabelten Ruderschwanz sowie Bohrdrüsen besitzen. Die zahlreichen Zerkarien schwärmen einige Wochen nach der Infektion der Schnecke, d.h. nach dem Eindringen des Mirazidiums in die Schnecke, ins Wasser aus. Die freischwimmenden oder am Wasserspiegel haftenden Zerkarien dringen bei Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut des Menschen mit Hilfe des Sekretes der Bohrdrüsen in den Organismus ein. Auf dem Lymph- oder Blutweg wandern die jungen Parasiten zur Leber, wo sie in den Pfortaderästen innerhalb weniger Wochen geschlechtsreif werden.

4. Zu Paaren vereint, suchen die Würmer die Mesenterial- und Darmvenen auf, oder sie gelangen von dort in die Venengeflechte des kleinen Beckens. Damit ist die Entwicklung abgeschlossen, und der Zyklus beginnt von neuem.

2. Verbreitung

Nach Schätzung der World Health Organisation sind 200 bis 300 Millionen Menschen von der Bilharziose befallen. *S. haematobium* findet sich in ganz Nordafrika von Marokko bis zum Niltau, in Westafrika vom Senegal bis Angola, ferner in Ost- und Südafrika einschließlich Madagaskar. Außerhalb Afrikas treten die Parasiten auf der arabischen Halbinsel und im Irak auf. *S. mansoni* kommt vor allem in den östlichen Randgebieten Afrikas, von Unterägypten bis Südafrika, auf Madagaskar sowie im Jemen vor, ferner in Brasilien, Venezuela und auf einigen Antilleninseln. *S. japonicum* ist in China stark verbreitet, strichweise auch in Japan und auf den Philippinen.

3. Therapie der Bilharziose

Um die Bilharziose erfolgversprechend zu bekämpfen, muß der Lebenszyklus der Parasiten in mindestens einem Entwicklungsstadium unterbrochen werden. Dies könnte durch Beseitigung des Zwischenwirtes, der Wasserschnecken, erreicht werden, oder durch Behandlung des erkrankten Menschen mit Medikamenten, welche die Schistosomen angreifen und die Erzeugung und Ablage von Eiern unterbinden.

Der Realisierung beider Forderungen stellen sich beträchtliche Schwierigkeiten entgegen. Zur Eliminierung der Schnecken müßte ein Molluskizid zur Verfügung stehen, das spezifisch auf den Zwischenwirt wirkt, das aber die in den gleichen Gewässern lebenden Fische und Pflanzen nicht schädigt.

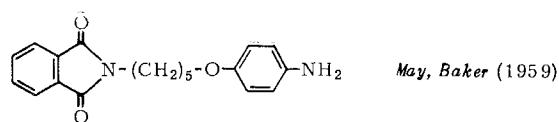
Große Anstrengungen wurden unternommen, um die Entwicklung der Parasiten im Hauptwirt zu unterbinden. Mehrere Substanzen haben sich schon im Tierexperiment als wirksam erwiesen, vermochten sich aber bis jetzt für die Therapie am Menschen nicht durchzusetzen (Schema 1).

In der Praxis wurden bisher nur zwei Substanzgruppen mit mehr oder weniger Erfolg angewendet, und zwar Verbindungen des dreiwertigen Antimons sowie Derivate des 6H-Dibenzothiin-6-ons (Thioxanthone).

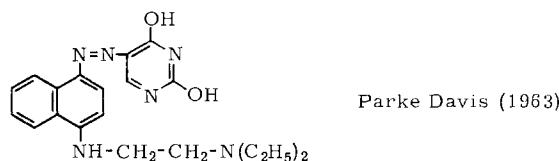
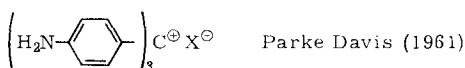
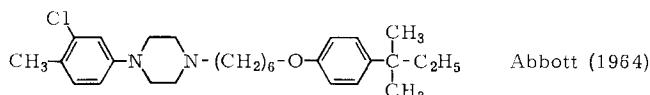
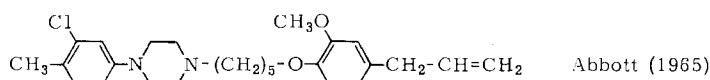
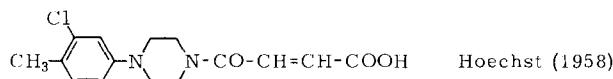
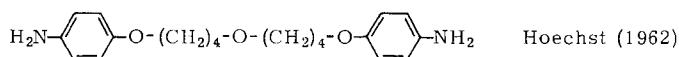
Schon 1918 führte Christoffersen^[1] den Brechweinstein als Mittel gegen Bilharziose ein. Die Verbindungen des dreiwertigen Antimons sind sowohl in vitro als auch in vivo wirksam, unabhängig von der Schistosomenart und dem Wirt. Begrenzt wird der therapeutische Effekt einzig durch Rezidive infolge zu niedriger Dosierung, die sich allerdings wegen der Toxizität aufdrängt.

Versuche zur Entgiftung des Brechweinsteins sind immer wieder an der Tatsache gescheitert, daß die Menge des dreiwertigen Antimons sowohl für die antiparasitäre Wirkung als auch für die Toxizität maßgebend ist. Eine größere Menge Antimon ergibt zwar eine bessere Wirkung, aber auch eine größere Toxizität, und zwar unabhängig von der chemischen Form. Zudem müssen die Antimonverbindungen parenteral verabreicht werden, was einen weiteren Nachteil darstellt.

[1] J. B. Christoffersen, Lancet 195, 325 (1918).

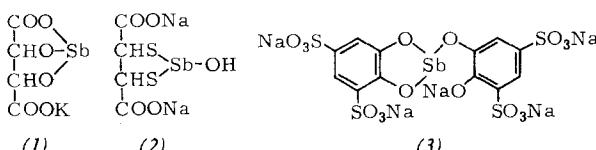


S. haematobium. Sie können peroral verabreicht werden, sind aber relativ toxisch. Die bekannteste Verbindung (4) dieser Serie wird unter den Namen Miracil D® (Bayer) und Nilodin® (Burroughs Wellcome) vertrieben.



Schema 1. Versuchspräparate gegen Bilharziose.

Von den in Schema 2 zusammengestellten, gegen Bilharziose gebräuchlichen Antimonverbindungen Brechweinstein (1), Astiban® (2) (Hoffmann-La Roche) und Fuadin® (3) (Winthrop) zeigt (2) eine geringere Toxizität als Brechweinstein (1) und ist an verschiedenen Orten gut aufgenommen worden [2].

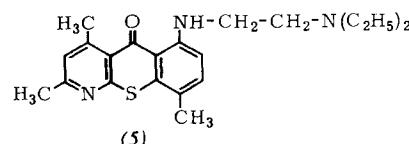
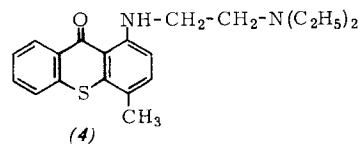


Schema 2. Antimonhaltige Bilharziosemittel.

Unter den antimonfreien Mitteln gegen die Bilharziose haben bis jetzt nur die Thioxanthon-Derivate eine gewisse Bedeutung erlangt. Um 1932 wurden Xanthon- und Thioxanthon-Derivate mit Dialkylamino-alkylamin-Seitenketten als Protozoenmittel hergestellt. Diese zeigten auch eine Heilwirkung bei Mäusen, die von *Schistosoma mansoni* befallen waren [3]. Am Menschen wirken die Medikamente aber nur genügend stark gegen

[2] E. A. H. Friedheim et al., Amer. J. trop. Med. Hyg. 3, 714 (1954); P. Cavier, Biol. medicale 49, 201 (1960).

[3] W. Kikuth et al., Naturwissenschaften 33, 253 (1946); Ann. trop. Med. Parasitol. 42, 256 (1948).



Schema 3. Thioxanthon-Präparate.

Unser Präparat CIBA 17'581-Ba (5) [4] hatte an der durch *S. mansoni* infizierten Maus eine gute Heilwirkung, zeigte aber in der Klinik die gleichen Nachteile wie Nilodin® und wurde deshalb aufgegeben. Wir benutzten aber dieses Präparat noch längere Zeit als Vergleichssubstanz bei Versuchen *in vivo*.

Neuerdings wurde bei Sterling-Winthrop ein Metabolit von (4) gefunden, der an der Maus bei gleicher therapeutischer Wirkung wie (4) zehnmal weniger toxisch ist. Es handelt sich um das an der Methylgruppe hydroxylierte Derivat [5].

4. Experimentelle Prüfung

Die Voraussetzung für eine experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Schistosomiasis ist ein geeigneter mikrobiologischer Test. Die bei den antibakteriell wirksamen Antibiotika übliche Prüfung *in vitro* ist bei den Schistosomen nur bedingt brauchbar, weil die schädigende Wirkung auf die Parasiten erst relativ spät sichtbar wird. Während der benötigten langen Einwirkungszeit (> 2 Tage) können Milieufaktoren ins Gewicht fallen, die zu Artefakten führen. Besser ist es deshalb, die Würmer in ihrem natürlichen Milieu, d.h. in den Blutgefäßen der infizierten Wirte, zu lassen.

In den Jahren 1948/1949 ist es in englischen und deutschen Instituten gelungen, den natürlichen Entwicklungszyklus von *S. mansoni* im Laboratorium zu reproduzieren. Als Laboratoriumstier dienen in erster Linie weiße Mäuse, die 6 Wochen nach künstlicher Infektion mit je 100 Zerkarien in den Darmgefäßen ca. 20 gepaarte adulte Würmer aufzuweisen pflegen. Die abgelegten Eier finden sich wie beim infizierten Menschen im Kot, ferner auch in der Leber der Tiere.

Derartig uniform infizierte Tiere ermöglichen die Bewertung von Präparaten unter einheitlichen Bedingungen.

[4] Kd. Meier, unveröffentlicht.

[5] D. Rossi et al., Nature (London) 208, 1005 (1965).

5. Natürliche und synthetische Nitroverbindungen

Auf der Suche nach antibakteriellen und/oder antiparasitären Verbindungen haben wir uns seit 1948 mit der Chemie der Nitroverbindungen und im speziellen mit heterocyclischen Nitroverbindungen beschäftigt. Damals war das Chloramphenicol, ein Antibiotikum mit einer aromatisch gebundenen Nitrogruppe, gefunden worden.

Es zeigte sich später, daß organische Nitro-Verbindungen in der Natur viel häufiger vorkommen als man bisher vermutet hat. Sie sind Bestandteile des pflanzlichen Materials oder Produkte des Mikroorganismen-Stoffwechsels. Die Nitro-Gruppe kann sowohl aliphatisch als auch aromatisch gebunden sein. Eine aliphatische Nitro-Verbindung, die in der Natur öfter vorkommt, ist β -Nitropropionsäure. Sie ist in Pflanzenmaterial in Form von Glucosiden gebunden, so in den Wurzeln des wohlriechenden Veilchens (*Viola odorata*). Ein Beispiel einer heterocyclischen Nitro-Verbindung natürlichen Ursprungs ist das Antibiotikum Azomycin (2-Nitroimidazol). Diese Verbindung weist bei niedriger Toxizität gegen Warmblüter hohe antibakterielle Wirkung auf.

Eine große Anzahl von Nitro-Verbindungen wurde in den letzten Jahren synthetisiert. Einige Derivate eignen sich als Insekticide, Herbicide oder Fungicide. Unter den Nitroheterocyclen haben vor allem einige Nitrofuran-Derivate als Baktericide und Antiprotozoen-Mittel in der Human- und Veterinär-Medizin Bedeutung erlangt. Auch einige einfache Nitro-thiazol-Derivate werden als Protozoenmittel vor allem in der Veterinär-Medizin angewendet.

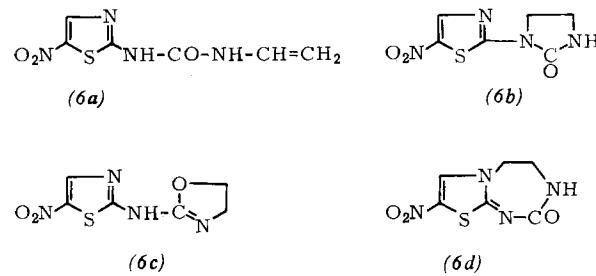
Wir haben uns speziell mit Nitroverbindungen der Furan-, Thiophen-, Imidazol-, Pyrazol-, Thiazol-, Pyridin- und Pyrimidin-Reihe und einigen Di-nitroheterocyclen und anellierten Nitroheterocyclen beschäftigt. Einige dieser Verbindungen wiesen interessante antibakterielle und auch antiparasitäre Eigenschaften auf, keine vermochte jedoch den Anforderungen, die heute an ein Therapeutikum gestellt werden, zu genügen.

6. Nitro-thiazole

a) Synthese und Strukturaufklärung von 1-(5-Nitro-2-thiazoly)-2-imidazolidinon

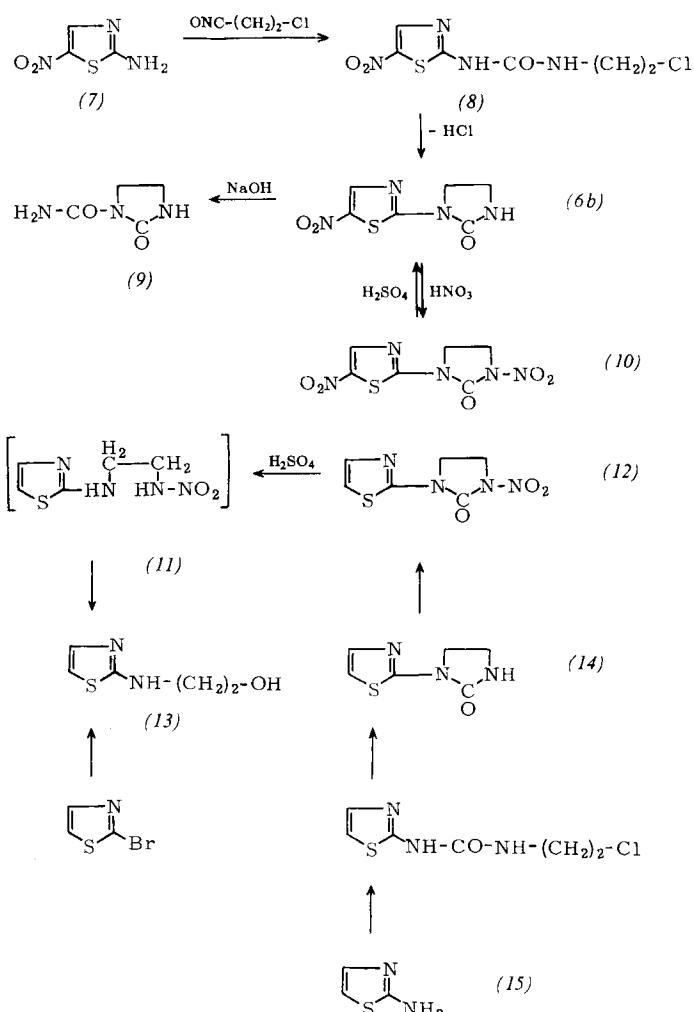
Vor einigen Jahren haben wir mit der intensiven Bearbeitung der Nitro-thiazol-Reihe begonnen. Die Kondensation von 2-Chloräthylisocyanat mit 2-Amino-5-nitro-thiazol (7) führte zu N-(5-Nitro-2-thiazoly)-N'-(2-chloräthyl)-harnstoff (8). Diese Verbindung zeigte interessante Wirkungen gegen Protozoen. Unter neutralen oder basischen Bedingungen spaltete (8) Chlorwasserstoff ab, und es entstand ein Produkt mit der Summenformel $C_6H_6N_4O_3S$, das sich durch eine hohe Wirkung gegen *S. mansoni* in dem vorher beschriebenen in-vivo-Test auszeichnete. Die täglich wiederholte Gabe von 2 mg pro Maus während einer Woche schädigte die Würmer so, daß bei der anschließenden Autopsie keine lebenden Exemplare mehr zu finden waren^[6].

Auf Grund der Bruttoformel und der Ausgangskomponenten mußten die Formeln (6a)–(6d) für die wirkungsvolle Verbindung in Erwägung gezogen werden.



Die erhaltene Verbindung ist im Gegensatz zu N-(Nitrothiazoly)-N'-äthylharnstoff (27) in kalter 1 N Natronlauge nicht löslich. Im 1H -NMR-Spektrum fehlen die für eine Allyl-Gruppierung charakteristischen Signale. Formel (6a) fällt deshalb außer Betracht. Durch Abbaureaktionen^[7] ließ sich zeigen, daß nicht die Strukturen (6c) und (6d), sondern die Struktur (6b) vorliegt.

Das durch Umsetzung von 2-Amino-thiazol (15) mit 2-Chloräthylisocyanat und anschließende Cyclisierung erhaltene 1-(2-Thiazoly)-2-imidazolidinon (14) wurde unter milden Bedingungen zum N-Nitro-imidazolidinon (12) nitriert. Dessen Imidazolidinon-Ring spaltete durch Behandlung mit verdünnter Säure auf, wobei sich 2-Thiazolylamino-äthanol



Schema 4. Abbau von 1-(5-Nitro-2-thiazoly)-2-imidazolidinon.

[6] C. R. Lambert, M. Wilhelm, U. Striebel, F. Kradolfer u. P. Schmidt, Experientia 20, 452 (1964).

[7] M. Wilhelm, F. A. Marquardt, Kd. Meier u. P. Schmidt, Helv. chim. Acta, im Druck.

(13) bildete. Dieses Abbauprodukt konnte auch aus 2-Brom-thiazol und Äthanolamin erhalten werden. Wir vermuten, daß der Abbau über das N-Nitramin (11) führt.

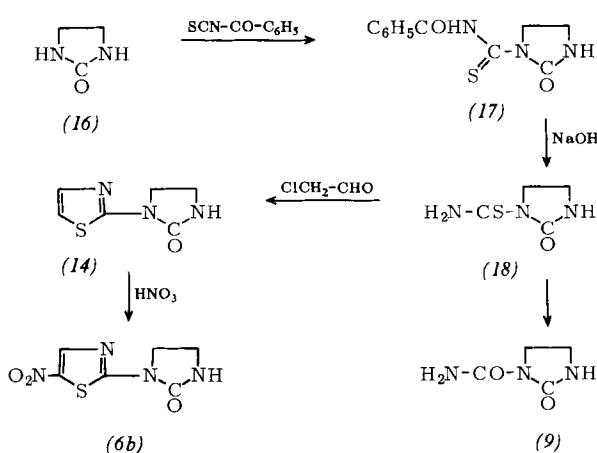
Das N-Nitro-imidazolidinon-Derivat (12) konnte mit einem mol Salpetersäure in das Dinitro-Derivat (10) übergeführt werden. Dasselbe Produkt wurde auch durch Nitrierung unserer Verbindung (6b) erhalten.

Mit verdünnter Schwefelsäure konnte dieses Dinitro-imidazolidinon-Derivat (10) in das ursprüngliche Mono-nitro-imidazolidinon-Derivat (6b) umgewandelt werden.

Mit Natronlauge wurde der Thiazolring unseres Produktes geöffnet. Als Bruchstück ließ sich 2-Oxo-imidazolidin-carbonsäureamid (9) fassen, das schon Jankiewicz-Wasowska^[8] beschrieb und das wir auch auf anderem Wege synthetisierten.

Durch diese beiden Abbaureaktionen ist die Struktur (6b) mit großer Wahrscheinlichkeit sichergestellt.

Einen zusätzlichen Beweis lieferte die Synthese aus 2-Imidazolidinon (Schema 5).



Schema 5. Synthese von 1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon (6b).

2-Imidazolidinon (16) kondensierte mit Benzoylisothiocyanat zur Verbindung (17); mit Alkali entstand durch Abspalten des Benzoylrests das Thiocarbonsäureamid (18), das mit Chloracetaldehyd 1-(2-Thiazolyl)-2-imidazolidinon (14) liefert. Die anschließende Nitrierung ergab wiederum unsere gegen Schistosomen wirksame Verbindung (6b).

Das Röntgenspektrum bestätigte die auf chemischem Wege bewiesene Konstitution.

b) Struktur und Wirkung ähnlicher Thiazol-Derivate

Die interessanten Eigenschaften des Nitro-thiazol-Derivates (6b) veranlaßten uns, viele ähnliche Verbindungen herzustellen, aber nur ganz wenige Präparate wiesen gute schistosomicide Eigenschaften auf^[9] (Tabelle 1).

Schon eine kleine Änderung am Thiazolring, wie die Einführung eines Alkyl- oder Aryl-Restes in 4-Stellung [Verbindungen (19) bzw. (20)], führt zu inaktiven Produkten. Für die Wirkung scheint die Nitro-Gruppe in 5-Stellung notwendig zu sein; fehlt sie wie in (14) oder ist sie durch Chlor, Sulfamoyl oder p-Chlor-phenylazo ersetzt [(21), (22) bzw. (23)], so gehen die schistosomiciden Eigenschaften verloren. Eine Alkyl-Substitution des Imidazolidinon-Ringes wie in (25) verringert die Wirkung; wird der Ring erweitert [(24)],

[8] J. Jankiewicz-Wasowska, Roczniki Chem. 34, 85 (1960).

[9] M. Wilhelm u. P. Schmidt, Acta tropica Suppl. 9, 3 (1965).

Tabelle 1. Wirkung von Thiazol-Derivaten gegen *Schistosoma mansoni* in der Maus (+++ stark, ++ mittel, + schwach, - nicht wirksam).

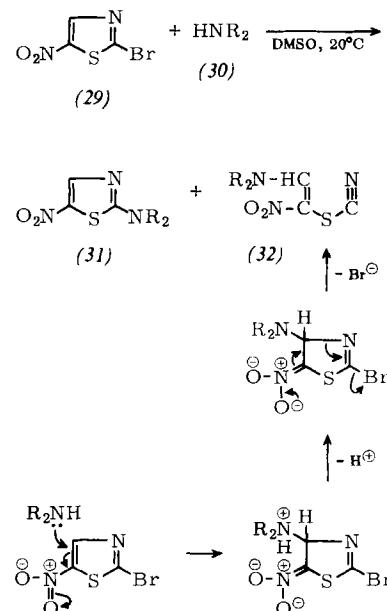
Verb.	R ¹	R ²	Z	R ³	R ⁴	Wir-kung
(6b)	H	NO ₂	NH			+++
(19)	Alkyl	NO ₂	NH			0
(20)	Aryl	NO ₂	NH			0
(14)	H	H	NH			0
(21)	H	Cl	NH			0
(22)	H	SO ₂ -NH ₂	NH			0
(23)	H	N=N-C ₆ H ₄ -p-Cl	NH			0
(24)	H	NO ₂	CH ₂ -NH			+++
(25)	H	NO ₂	N-Alkyl			+ +
(26)	H	NO ₂	CH ₂			0
(8)				H	Cl	+
(27)				H	H	0
(28)				CH ₃	H	0

so bleibt sie erhalten. Das offenkettige Ausgangsprodukt (8) hat etwa ein Drittel der Aktivität von (6b), hingegen ist das Äthylharnstoff-Derivat (27) unwirksam. Die Chloräthyl-Verbindung (8) wird wahrscheinlich im Organismus teilweise in (6b) umgewandelt.

Wir haben uns gefragt, ob ein tertiäres Stickstoffatom vorhanden sein müsse. N-(5-Nitro-2-thiazolyl)-N-methyl-N'-äthyl-harnstoff (28) erwies sich jedoch als inaktiv.

Wird die NH-Gruppierung des Imidazolidinonringes durch eine Methylengruppe wie in (26) ersetzt, so geht die Wirkung verloren.

Der Nitro-thiazol-Ring ist nicht besonders stabil und zerfällt schon bei der Behandlung mit warmer Natronlauge. Ilvespää^[10] isolierte Spaltprodukte bei der Umsetzung von 2-Brom-5-nitrothiazol mit Aminen (Schema 6).



Schema 6. Spaltung von 5-Nitro-thiazol-Derivaten.

Bei der Kondensation von 2-Brom-5-nitrothiazol (29) mit sekundären Aminen (30) entstehen häufig zwei isomere Reaktionsprodukte (31) und (32). Das IR-Spektrum von (31) zeigt die Banden des erwarteten Konden-

[10] A. O. Ilvespää, Helv. chim. Acta, im Druck.

sationsprodukts – 2-Diäthylamino-5-nitrothiazol –, während im IR-Spektrum von (32) eine scharfe Bande bei $4,63\text{ }\mu$ und eine sehr intensive Bande bei $6,18\text{ }\mu$ vorhanden sind, welche auf einen Thiocyanat-Rest und eine C=C-Bindung hinweisen.

Die Thiocyanatgruppe in Verbindung (32) konnte auch durch ihre Reaktion mit Eisen(III)-salzen nachgewiesen werden (Rotfärbung), während Verbindung (31) in diesem Test keine Farbreaktion gibt. Die Kernresonanzspektren von (31) und (32) sind sehr ähnlich und entsprechen den Erwartungen.

Die Entstehung von (32) kann dadurch erklärt werden, daß das sekundäre Amin (30) sich an das durch die Nitrogruppe positivierte Kohlenstoffatom in 4-Stellung anlagert. Anschließend öffnet sich der Ring, wobei Bromwasserstoff abgespalten wird.

Mit sterisch gehinderten Basen war die Ausbeute an (32) bedeutend größer als mit einfachen Aminen. So ergab z.B. Dicyclohexylamin praktisch nur das Thiocyanat (32), R= $(\text{CH}_2)_6$, während mit Dimethylamin nur 2-Dimethylamino-5-nitrothiazol (31), R= CH_3 , erhalten wurde.

Das Amin kann also in 2- oder 4-Stellung des 2-Brom-5-nitro-thiazols angreifen, wobei für sterisch stärker gehinderte Basen die Substitution in 2-Stellung schwieriger ist. Wenn die Aktivierungsenergie für die Substitution in 2-Stellung nicht mehr aufgebracht werden kann, findet auch Addition in 4-Stellung und anschließende Ringöffnung statt.

Mit primären Aminen konnte erwartungsgemäß kein Ringöffnungsprodukt erhalten werden.

7. Klinische Resultate

Nach eingehenden pharmakologischen, toxikologischen und biochemischen Untersuchungen wurde 2-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon (6b) (Aambilhar®) Ende 1963 zum erstenmal in der Klinik Menschen, die mit *S. haematobium* befallen waren, verabreicht. Dabei beobachtete man eine abrupte Verminderung der Anzahl lebender Schistosomeneier im Urin der Patienten, deren Allgemeinzustand sich unter Zunahme des Körpergewichtes rasch besserte. Bald wurden keine lebenden Eier mehr im Urin dieser Menschen gefunden, was ein Hinweis für das Absterben der Würmer ist [11].

Seit jenen ersten Untersuchungen in der Klinik sind tausende von Schistosomen-Kranken behandelt worden. Es zeigte sich, daß das Präparat auf alle drei Stämme der menschlichen Schistosomen wirkt und eine parasitologische Heilung, sofern die Behandlung korrekt durchgeführt wird, gewährleistet [12]. Die Therapie entfaltet ihre Wirksamkeit bei täglichen Dosen von 25 mg/kg bei einer Behandlungsdauer von 5–7 Tagen.

[11] C. R. Lambert u. F. S. Cruz Ferreira, Bull. World Health Org. 32, 73 (1963).

[12] C. R. Lambert, Acta tropica 23, 1 (1966).

8. Wirkungsweise

1-(5-Nitro-2-thiazolyl)-2-imidazolidinon wirkt besonders aktiv auf die ausgewachsenen Formen des Parasiten, wobei die Weibchen deutlich empfindlicher sind als die Männchen. Das zuerst feststellbare Phänomen ist die Wirkung auf die Eiablage, die schon bei $1/4$ bis $1/5$ der schistosomiziden Dosis gehemmt wird [13].

Es war deshalb interessant, die Resorption der Substanz im Organismus des Wirts und des Parasiten zu untersuchen [14]. Zu diesem Zwecke wurden Mäuse, die mit *S. mansoni* künstlich infiziert waren, mit ^{14}C -markiertem Nitrothiazolyl-imidazolidinon behandelt. Die Autoradiographie der Gewebe sowie der Parasiten zeigte, daß sich die Radioaktivität in den ausgewachsenen Würmern und in den Eiern stark anreichert. Die Weibchen nahmen mehr radioaktive Substanz auf als die Männchen. In den abgelagerten Eiern war die Radioaktivität wesentlich höher als in den sie umgebenden Geweben, wie die Mikroautoradiographie eines Leberschnittes in Abbildung 2 zeigt.

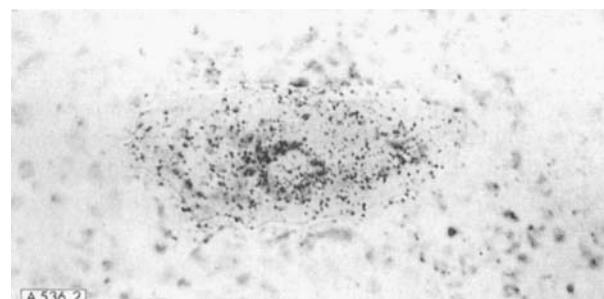


Abb. 2. Mikroautoradiographie. Schistosomenei in der Leber einer Maus nach 24 Std. Behandlung mit 1g/kg Ambilhar®. Vergrößerung 540-fach.

Eine hohe Konzentration fand sich auch in der Schleimhaut des Magens sowie im Darm.

Nach den vorliegenden Befunden kann folgende Wirkungsweise angenommen werden: Dank des Imidazolidinon-Ringes [oder des Perhydro-diazinon-Ringes in (24)] wird das Nitro-thiazol-Derivat von den Schistosomen und Eiern bevorzugt aufgenommen. In diesen beeinflußt es mit seiner Nitrogruppe den Stoffwechsel, vielleicht durch Blockierung eines Redoxfermentes. Für diese Annahme spricht auch die Tatsache, daß Metaboliten und auch synthetische Substanzen ohne Nitro-Gruppe die Wirkung verloren haben.

Ein eingegangen am 7. Juni 1966 [A 536]

[13] H. P. Striebel u. F. Kradolfer, Acta tropica Suppl. 9, 54 (1965).

[14] R. Hess, J. W. Faigle u. C. Lambert, Nature (London) 210, 964 (1966).