

Chemotherapie von Viruskrankheiten

Von Guy D. Diana und Francis Pancic^[*]

In diesem Aufsatz soll nach der Beschreibung der von uns verwendeten Screening-Methode ein Überblick über die wichtigsten Fortschritte auf dem Gebiet der viralen Chemotherapie gegeben werden. Die Darstellung wird sich auf Arzneimittel beschränken, die zur Zeit in Gebrauch sind, sowie auf Arzneimittel, deren Wirksamkeit gegen wichtige pathogene Viren nachgewiesen worden ist und die nun am Menschen erprobt werden.

1. Einleitung

Während der letzten Jahre war die Chemotherapie von Viruskrankheiten eine große Herausforderung an die medizinische Wissenschaft. Obwohl sich bei experimentellen Screening-Programmen zahlreiche Verbindungen als antiviral erwiesen, sind nur wenige klinisch untersucht worden, und noch weniger wurden schließlich kommerziell erhältliche Medikamente.

Eine antivirale Substanz mit Breitbandwirkung wird dringend gebraucht; die Möglichkeit, einen solchen Arzneistoff zu finden, ist anscheinend aber recht gering. Die meisten antiviralen Verbindungen, die zur Zeit erhältlich sind oder sich in der klinischen Prüfung befinden, sind nur gegen spezifische Viren wirksam, in einigen Fällen nur gegen einen speziellen Stamm innerhalb einer Gruppe von Viren. Trotz dieser Probleme geht die Suche nach wirkungsvollen antiviralen Substanzen weiter.

Die Virus-Replikation bietet mehrere Angriffspunkte für eine selektive Hemmung. Viren enthalten einen Nucleinsäurekern, der von einer Proteinhülle umgeben ist. Die Virus-Replikation kann nur innerhalb der Wirtszelle stattfinden, wo das Virus seine Hülle abstreift und in eine ekliptische Phase eintritt. Dieser Phase folgt die Replikationsstufe, in der neue Nucleinsäure synthetisiert und von Protein umhüllt wird, worauf das neue Virus aus der Zelle freigesetzt wird. Eine antivirale Substanz kann direkt auf die Virus-Partikel selbst einwirken, das Eindringen des Virus in die Wirtszelle verhindern, in den Abstreifvorgang der Hülle (uncoating process) eingreifen, die Virus-Replikation hemmen oder die Synthese der Proteinhülle stören.

Virale Chemotherapie erfordert Verbindungen mit selektiver Toxizität. Ein Arzneimittel, das in die virale DNA-, RNA- oder Proteinsynthese eingreift, beeinflusst recht oft auch die entsprechenden Vorgänge in der Wirtszelle. Die Notwendigkeit der selektiven Toxizität erschwert die Suche nach neuen antiviralen Substanzen mit Hilfe der üblichen Screening-Methoden.

Obwohl viele Viruskrankheiten harmlos sind, z. B. die gewöhnliche Erkältung (Rhinovirus) mit ihrer geringen Sterblichkeits- und hohen Erkrankungsziffer, sind sie doch für den Betroffenen unangenehm und bedeuten Millionen verlorener Arbeitsstunden mit schweren wirtschaftlichen Auswirkungen. Ein Mittel, das diesen Krankheiten vorbeugt, sie heilt oder ihre Dauer verkürzt, wäre zu begrüßen.

50 bis 75 % der erwachsenen Bevölkerung in der ganzen Welt leiden unter einer durch Herpesviren hervorgerufenen

Schädigung der mucösen Schleimhaut^[1]. Die gleiche Gruppe von Viren ist außerdem für ernstere Krankheiten wie herpetische Encephalitis und Keratoconjunctivitis verantwortlich.

Die Verbreitung von Herpes genitalis beim Menschen hat in den letzten Jahren beträchtlich zugenommen. Diese Geschlechtskrankheit kann als eine der häufigsten angesehen werden.

2. Screening

Es gibt mehrere Methoden, Verbindungen *in vitro* auf ihre antivirale Aktivität zu prüfen. Eine davon wird im folgenden beschrieben.

Da Viren sich nur in lebenden Zellen vermehren, muß man Zellen aus menschlichem oder tierischem Gewebe, die für spezifische Viren geeignete Wirte sind, *in vitro* fortpflanzen. Solch ein System wachsender und sich fortpflanzender Zellen *in vitro* wird als Zell- oder Gewebekultur bezeichnet. Primäre Gewebekulturen bestehen aus einschichtig ausgebreiteten Zellen, die von einem frisch entnommenen Organ stammen und in einem sterilen, synthetischen Nährmedium gezüchtet werden, das eine komplizierte Mischung aus Aminosäuren, anorganischen Salzen und oft tierischem Blutserum enthält. Die Zellen wachsen an der Oberfläche eines sterilen Glas- oder Kunststoffgefäßes.

Wenn sich die Zellen einer Primärkultur durch zahlreiche aufeinanderfolgende Durchgänge auf unendliches Wachstum *in vitro* umgestellt haben, werden sie als Zell-Stamm oder kontinuierliche Zell-Linie bezeichnet. Viele solcher Zell-Stämme und -Linien sind jahrelang in zahlreichen Laboratorien fortgepflanzt worden; die erste Prüfung potentieller antiviraler Medikamente wird gewöhnlich an solchen Systemen durchgeführt.

Wird ein Virus in eine Monoschicht aus empfindlichen Gewebekulturzellen gebracht, dringt es in die Zelle ein, repliziert wie oben beschrieben und fängt an, die Zelle zu zerstören. Diese Zellzerstörung läßt sich mikroskopisch beobachten und wird als „cytopathischer Effekt“ (CPE) bezeichnet.

Die Zugabe von potentiell wirksamen antiviralen Substanzen kurz nach der Adsorption des Virus an der Zelloberfläche kann die Virus-Replikation verhindern und den viralen CPE hemmen. Jede Verbindung, die eine antivirale Aktivität gegen ein bestimmtes Virus zeigt, wird dann *in vitro* weiter untersucht, um die Grenzen ihrer Wirksamkeit zu bestimmen.

Aktive Verbindungen werden anschließend in einem *in-vivo*-Modell getestet, um ihre Wirksamkeit zu bestätigen. Für die Beurteilung *in vivo* stehen zahlreiche Tiermodelle zur Verfügung. Beispielsweise wachsen Influenzaviren rasch im Respirationstrakt von Mäusen oder Frettchen. Das Herpesvi-

[*] Dr. G. D. Diana und Dr. F. Pancic
Sterling-Winthrop Research Institute
Rensselaer, New York 12144 (USA)

rus wächst in mehreren Organen von Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen usw.

Oft können lokale oder systemische Infektionen erzeugt werden. Zur Bewertung von Wirksamkeit und Stärke werden mehrere Parameter herangezogen: Überleben des Tieres, Besserung der Symptome und Virusgehalt in behandelten gegenüber Placebo-Tieren sind die häufigsten Kriterien.

Sowohl das Tierexperiment als auch die Art der Therapie müssen so angelegt sein, daß sie den Verhältnissen beim Menschen möglichst nahekommen.

3. Der gegenwärtige Stand der antiviralen Chemotherapie beim Menschen

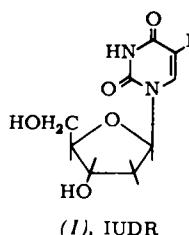
3.1 Herpesviridae

Eines der am weitesten verbreiteten Viren beim Menschen ist Herpes simplex (Typ 1 und 2), das vielfältige klinische Zustände verursacht, die von den bekannten Fieberbläschen (Herpes labialis) bis zu lebensbedrohenden Situationen (Herpes encephalitis) reichen. Das Virus setzt sich gewöhnlich an vielen Stellen des Körpers fest, z. B. am Mund, an den Genitalien, der Haut, den Augen und dem Nervengewebe, und kann aus seinem latenten Zustand reaktiviert werden, wenn der Wirt Einwirkungen wie Sonnenlicht, physischem Stress, Menstruation oder einer Therapie mit Immunsuppressiva ausgesetzt ist.

3.1.1. 5-Iod-2'-desoxyuridin (IUDR)

Die herpetische Keratoconjunctivitis ist zwar nicht so weit verbreitet wie Herpes labialis, doch ist diese Augenkrankheit in den USA eine der Hauptursachen der Erblindung. Hat die Krankheit ein Individuum befallen, ist sie schwer auszurotten. Rezidive der Infektion sind häufig und führen zu einer allmählich zunehmenden Augenschädigung.

Eines der ersten erfolgreichen antiviralen Mittel, das zu einem wertvollen Medikament für die Behandlung der herpetischen Keratitis wurde, ist 5-Iod-2'-desoxyuridin (1). Prusoff^[2] teilte die erste Synthese von (1) mit und studierte seinen Einfluß auf das Wachstum von Mikroben. IUDR hemmt über-



dies die Verwertung von thyminhaltigen Vorstufen des DNA-Thymins in der Zelle. *Herrmann*^[3] untersuchte den Effekt von IUDR auf die Plaque-Bildung durch Vaccinia- und Herpes-simplex-Viren. Bei diesem Test erwies sich IUDR als starker Virusinhibitor; die Brom- und Fluorhomologen stellten sich als inaktiv heraus. IUDR wurde anschließend von *Kaufman*^[4] lokal gegen Herpes-simplex- und Vaccinia-Viren getestet. Er fand, daß es ein sehr wirksames Mittel gegen herpetische Infektionen der Cornea ist. Weitere klinische Untersuchungen bestätigten die Wirksamkeit von IUDR gegen herpe-

tische Keratitis. Zur Zeit ist es das einzige kommerziell erhältliche Arzneimittel zur Behandlung dieser Krankheit.

Nach der Einführung von IUDR haben sich einige Einschränkungen seines Anwendungsbereichs ergeben. Der Wirkstoff ist vor allem bei der oberflächlichen epithelialen Keratitis aktiv, während er bei tieferen Infektionen des Stromas nicht sehr wirksam ist^[5]. IUDR hemmt die virale DNA-Synthese, aber ebenso die DNA-Replikation der Wirtszelle, so daß bei längerer Applikation eine Zellschädigung eintreten kann. Esrottet die Infektion im Auge nicht vollständig aus, und nicht selten flammt sie wieder auf. Aus Patienten, die nicht auf eine IUDR-Behandlung ansprachen, sind resistente Virus-Stämme isoliert worden^[6].

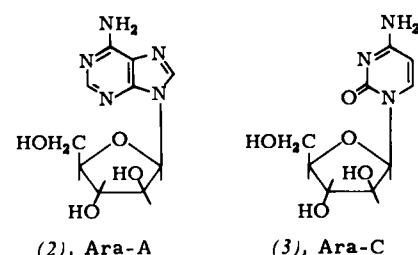
IUDR war unwirksam gegen Herpesinfektionen der Haut, wenn es in Salbenform oder in Polyvinylalkohol auf die erkrankte Stelle aufgetragen wurde^[7]. Andere Untersuchungen zeigten jedoch, daß IUDR in Form einer DMSO-Lösung die Dauer der Erkrankung im Vergleich zu Placebo-Kontrollen um 63 % verkürzte^[8].

Herpetische Encephalitis ist eine beim Menschen auftretende Virus-Encephalitis, die am häufigsten Kinder befällt. Obwohl IUDR systemisch in zahlreichen Fällen erprobt wurde, gibt es keinen eindeutigen Hinweis darauf, daß die medikamentöse Behandlung den Verlauf der Krankheit beeinflußt^[9]. Bei intravenöser Applikation traten Nebenwirkungen wie Thrombocytopenie, Leukopenie und Knochenmarksschwund auf^[10].

IUDR soll gegen Varicella zoster (Gürtelrose) helfen, wenn es lokal in Form einer 40proz. DMSO-Lösung angewendet wird^[11]

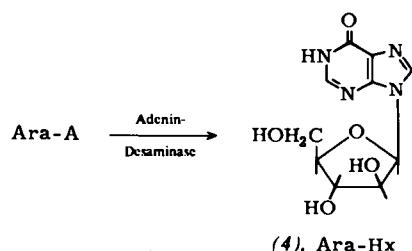
3.1.2. Adenin-arabinosid (Ara-A) und Cytosin-arabinosid (Ara-C)

Zwei andere Nucleoside – Ara-A (2) und Ara-C (3) – zeigen als antivirale Mittel besonders gegen Herpes keratitis vielversprechende Wirkung. Ara-A wurde von Lee^[12] als potentielles Cytostatikum synthetisiert, das die DNA-Synthese hemmt. Zwar beobachtete man eine gewisse Antitumorwir-

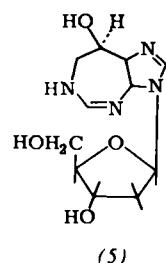


kung, erwog jedoch nicht, es zur Krebstherapie einzusetzen. Später fand man, daß Ara-A in vitro gegen Herpes-simplex- und Vaccinia-Viren^[13] sowie in vitro^[14] und in vivo^[15] gegen Cytomegalie-Viren wirksam ist. Außer dem breiten Wirkungsspektrum in vitro gegen DNA-Viren beobachtete man auch eine Aktivität in vivo bei Hamstern gegen Herpes-keratitis-, intracerebral eingeimpfte Herpes-simplex- und Vaccinia-Viren bei Mäusen^[16].

Ara-A wird durch Adenin-Desaminase in 1- β -D-Arabinofuranosyl-hypoxanthin (Ara-Hx) (4) überführt. Dieser Metabolit besitzt antivirale Eigenschaften. Kürzlich wurde berichtet, daß geringe Mengen eines Adenindesaminase-Inhibitors, Co-Vidarabin (5), nach subcutaner Applikation die



in-vivo-Aktivität von Ara-A gegen Herpes simplex in Mäusen um das Zehnfache – ermittelt aus der Anzahl der Überlebenden – erhöhen^[17]. Bei oraler Verabreichung dieser Kombination



ließ sich dagegen keine Aktivität nachweisen. Ara-A ist beim Menschen gegen Herpes keratitis wirksam^[18].

Bei der Behandlung der epithelialen Keratitis verhält sich Ara-A bezüglich der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts ähnlich wie IUDR. Bei tieferen stromalen Infektionen ist es jedoch weniger zuverlässig. Ara-A wird für Patienten empfohlen, die auf IUDR-Behandlung überempfindlich reagieren oder nicht darauf ansprechen, oder als Alternative zu IUDR bei Rückfallkeratitis. Die Substanz soll für das corneale Epithelium weniger toxisch als IUDR sein, was von Bedeutung ist, wenn die Behandlung längere Zeit fortgesetzt werden muß^[19].

Die lokale Wirksamkeit von Ara-A bei Herpes genitalis ist nicht so gut belegt wie seine Aktivität am Auge. In einem Doppelblindversuch am Menschen milderte Ara-A bei lokaler Applikation nicht den Verlauf der Krankheit^[20].

Bei der Haut- oder Genitalbehandlung muß der Wirkstoff offensichtlich in einem geeigneten Träger zum Ort der Virus-Replikation gebracht werden. Somit ist die Penetration des Arzneimittels durch das Gewebe für seine Wirksamkeit entscheidend.

Ara-A wird zur Zeit am Menschen in Fällen von herpetischer Encephalitis, Varicella zoster, Cytomegalie sowie muco-cutanen herpetischen Infektionen erprobt. Bei keiner der Untersuchungen gelang ein eindeutiger Wirkungsnachweis, doch gibt es Hinweise auf günstige Reaktionen. Zur systemischen Behandlung muß Ara-A intravenös als Infusion verabreicht werden, was eine große Flüssigkeitsaufnahme pro Tag erfordert^[21]. Da sich Ara-A bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwies^[22, 23], ist die systemische Behandlung auf lebensbedrohende Krankheiten oder solche begrenzt, die schwere Schäden hervorrufen. Zur Zeit beteiligen sich 22 Forschungszentren an Doppelblindversuchen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ara-A in der systemischen Therapie^[24].

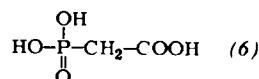
Ara-A^[25–30] scheint die DNA-Polymerase und/oder die Ribonucleotid-Reduktase zu hemmen. Zur vollständigen Aufklärung der Wirkungsweise bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen.

Das antivirale Wirkungsspektrum von Ara-C (3) ähnelt dem des Ara-A. Ara-C ist *in vitro* aktiv gegen DNA-Viren (Herpes-, Varicella-zoster-, Cytomegalie- und Vaccinia-Virus)^[31] und ist klinisch für die Behandlung von granulomatösen Leukämien brauchbar.

Die Aussicht, daß Ara-C zur Behandlung der durch Varicella zoster verursachten Erkrankungen nützlich sein könnte, führte zum ersten klinischen Versuch mit disseminiertem Zoster^[32], einer schweren Krankheit, die sich bei Patienten entwickelt, deren Immunsystem unterdrückt wird. Diese Voraussetzung ist oft bei Organtransplantationen oder bei Krebspatienten gegeben, die chemotherapeutisch behandelt werden. Leider war Ara-C bei der systemischen Behandlung dieses Zustands nicht wirksam und eindeutig toxisch.

3.1.3. Dinatriumphosphonoacetat

Die antivirale Aktivität der seit über 50 Jahren bekannten Phosphonoessigsäure (6) gegen Herpes 1 und 2 wurde durch Screening *in vitro* entdeckt^[33]. In-vivo-Untersuchungen an cornealen Herpes-simplex-Infektionen bei Kaninchen zeigten,



dass Sproz. Phosphonoessigsäure in Form des Dinatriumsalzes Herpes keratitis unterdrückt^[34]. Auch bei Mäusen erwies es sich bei intraperitonealer Injektion als wirksam gegen Herpesinfektionen des Zentralnervensystems^[35]. Anscheinend blockiert der Wirkstoff die DNA-abhängige DNA-Polymerase^[36, 37].

3.2. Viren des menschlichen Respirationstrakts

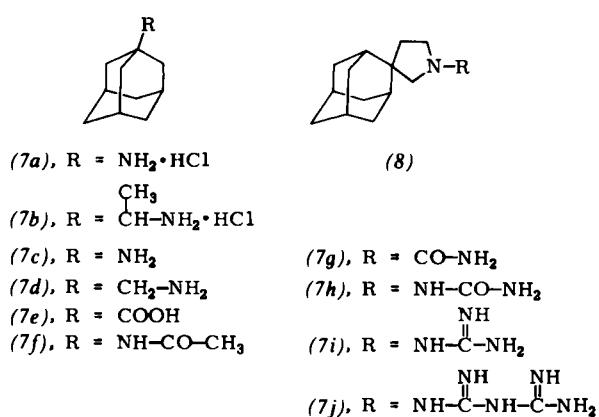
Zu den am häufigsten vorkommenden Viren gehören jene, die den oberen und unteren Respirationstrakt beeinflussen. Viren dieser Art führen gewöhnlich zu einer niedrigen Sterblichkeits-, aber einer hohen Erkrankungsziffer, z. B. die einfache Erkältung. Influenza, Parainfluenza, Rhinovirus, respiratorisches Syncytialvirus und Adenovirus sind noch nicht unter chemotherapeutischer Kontrolle. Influenzaviren greifen den oberen und unteren Respirationstrakt an und sind für Krankheiten von epidemischem Ausmaß verantwortlich. Influenza kann sogar zum Tod führen, besonders bei Individuen mit geschwächten Atmungs- oder Kreislauf Funktionen. Das respiratorische Syncytialvirus, das das untere Atmungssystem beeinflusst, kommt hauptsächlich bei kleinen Kindern vor; so waren bei einer Untersuchung 80 % der Betroffenen jünger als vier Jahre^[38]. Die Symptome wurden mit Bronchitis und Lungenentzündung in dieser Altersgruppe in Verbindung gebracht. Auch das Adenovirus befällt kleine Kinder, allerdings nicht im gleichen Ausmaß wie das respiratorische Syncytialvirus, und offenbart sich in einer Fülle klinischer Symptome von Hauterkrankungen bis zu gastrointestinalen Infektionen und sogar Schädigungen des Zentralnervensystems. Das Virus wird oft bei Rekruten beobachtet und tritt in epidemischem Umfang in Armeelagern auf.

3.2.1. 1-Aminoadamantan-hydrochlorid (Amantadin-hydrochlorid)

Die Entdeckung der antiviralen Aktivität von 1-Aminoadamantan (7a) gegen einige Influenza-Stämme^[39, 40] rief

großes Interesse hervor. Leider ist das Wirkungsspektrum ziemlich schmal. Amantadin ist aktiv besonders gegen Influenza A2, weniger wirksam gegen den C-Typ und inaktiv gegen den B-Typ.

In einem Modellversuch mit Mäusen, in dem die Tiere intranasal mit Influenza vom Typ A2 infiziert wurden, verhüte die orale oder systemische Gabe von Amantadin (täglich 25 bis 50 mg/kg) den Tod von 90 bis 100 % der Tiere.



Beim Menschen wurde die Wirksamkeit von Amantadin in kontrollierten klinischen Versuchen nachgewiesen^[41-43]. Am wirksamsten ist das Mittel, wenn man es prophylaktisch zur Zeit der Infektion oder in der Anfangsphase der Erkrankung gibt. Hier ist es erwiesenermaßen nützlich zur Verhütung der Influenza-A2-Infektion. Therapeutisch verabfolgt, verkürzt es die Dauer der Krankheit und verringert die Schwere der klinischen Symptome einschließlich des Fiebers.

Rimantadin (7b), ein Homologes von Amantadin (7a), ist in vitro noch wirksamer und hemmt zudem andere RNA-Viren wie Röteln-, Masern-, respiratorische Syncytial- und Parainfluenzaviren^[44].

Die Adamantan-Struktur wurde zahlreichen Modifikationen unterworfen. *Swallow*^[45] fand bei Anwesenheit einer ionisierbaren Gruppe [wie in (7c) bis (7e)] eine gute Aktivität gegen Influenza A2, doch wurde diese beim Austausch gegen eine nicht-ionisierbare Gruppe [wie in (7f) und (7g)] beträchtlich herabgesetzt. *Schlatmann*^[46] berichtete, daß die Harnstoff- (7h), Guanidin- (7i) und Biguanid-Derivate (7j) in vitro sämtlich eine dem Amantadin vergleichbare Aktivität zeigten. In vivo war die Aktivität jedoch geringer, und es traten unerwünschte Nebenwirkungen auf.

Bei einigen Adamantan-Spiroverbindungen vom Typ (8)^[47] war das N-Methyl-Derivat in vivo dreimal wirksamer gegen Influenza A2 Japan und A2 Hongkong als Amantadin (7a). Ein breiteres Wirkungsspektrum, das auch Aktivität gegen Coxsackie A21 und Rhino 2 (HGP) einschloß, wurde in vitro beobachtet.

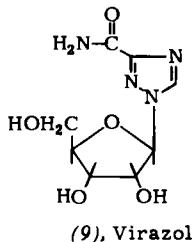
Man nimmt an, daß Amantadin in die Anfangsphase der Virus-Replikation eingreift, indem es die Penetration des Virus in die Wirtszelle beeinflußt^[48-50]. Das Virus scheint sich in Gegenwart des Wirkstoffs an die Zelloberfläche zu heften. Außerhalb der Wirtszelle besitzt das Mittel keine virucide Wirkung.

Bei der Verabreichung von Amantadin wurden Nebenwirkungen beobachtet wie schwache gastrointestinale Störungen und vereinzelt auftretende zentral-nervöse Reaktionen^[51, 52].

Rimantadin (7b) wird zur Zeit ebenso wie Spiroadamantan (8), R=CH₃, weiter untersucht.

3.2.2. Virazol (Ribavirin)

Das von *Simon* et al.^[53] synthetisierte Virazol (9), eine antivirale Substanz mit breitem Wirkungsspektrum, ist sowohl gegen DNA- als auch gegen RNA-Viren aktiv^[54, 55]. Erst



kürzlich wurde eine 90proz. Wirksamkeit von Virazol gegen Influenza an Mäusen gefunden^[56]. Untersuchungen zur Wirkungsweise ergaben, daß der antivirale Effekt auf eine Hemmung der GMP-Synthese auf der Stufe der Umwandlung von IMP in XMP zurückzuführen sein könnte.

Virazol ist zur Zeit in Südamerika eingeführt, wo es klinischen Prüfungen gegen Influenza A2^[57], Virushepatitis^[58] und Varicella zoster^[59] unterzogen wurde. In den USA ergab eine Untersuchung am John Wesley County Hospital in Los Angeles, daß Virazol gegen Hepatitis B unwirksam ist^[60].

3.3. Interferon

Interferon ist ein Protein mit niedrigem Molekulargewicht, das im Körper zur Abwehr von Virusinfektionen gebildet wird. Die zelluläre Interferonsynthese wird entweder durch ein Virusantigen oder einen chemischen Reizstoff stimuliert. Interferon ist im Blutstrom nachweisbar und erreicht dort innerhalb 24 Stunden nach der Infektion seine höchste Konzentration. Um Virusinfektionen zu bekämpfen, scheint das natürliche Abwehrsystem des Körpers ideal zu sein. Daher wurde klinisch intensiv daran gearbeitet, die Virusinfektionen verhütende oder heilende Wirkung des endogenen Interferons aufzuklären.

Merigan et al.^[61] berichteten über einen statistisch signifikanten Effekt, wenn Freiwilligen, die mit Rhinovirus infiziert waren, Interferon intranasal einen Tag vor und drei Tage nach der Infektion verabreicht wurde. Die Behandlung verhüte die Entwicklung klinischer Symptome und verhinderte die Ausbreitung der Viren. Andere Rhinovirus-Stämme wurden nicht überprüft, aber in-vitro-Untersuchungen legen nahe, daß exogenes Interferon günstig auf sie ansprechen könnte. *Cane* et al.^[62] berichteten über die in-vitro-Empfindlichkeit von 20 Stämmen von Rhinoviren, die Menschen befallen, gegenüber Interferon aus menschlichen Leukocyten und menschlichen Vorhautfibroblasten. Die Empfindlichkeit der Virusstämme variierte in Abhängigkeit von der Art der zur Viruszüchtung verwendeten Gewebekultur sowie der Interferonquelle. In einer Gewebekulturart genügten 20 bis 40 Einheiten Interferon zur Hemmung eines Rhinovirus-Stammes, während für einen anderen Rhinovirus-Stamm 5000 Einheiten nicht ausreichten. Züchtet man Viren beider Stämme jedoch in einer anderen Gewebekultur, so werden sie durch relativ niedrige Konzentrationen (0.5 bis 5.0 Einheiten) an Interferon gehemmt.

Interferon beeinflußt den Ausbruch von Rötelninfektionen^[63], wenn man sieben Stunden vor der Impfung mit der systemischen Applikation beginnt. Eine andere Untersuchung bewies eine Wirkung von Interferon auf Herpes zoster, wenn während fünf Tagen Dosen von 100000 Einheiten intramuskulär appliziert wurden^[64]. Schließlich wurde das Auge eines Patienten mit IUDR-resistenter herpetischer Keratitis viermal täglich mit 50000 bis 100000 Einheiten Interferon behandelt; das Auge heilte innerhalb von drei Tagen^[65].

3.4. Interferon-Induktoren

3.4.1. Polynucleotide

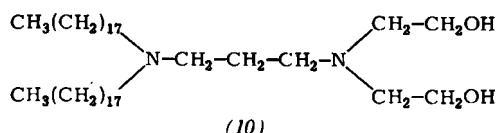
Poly(I, C) wurde in einen Komplex mit Poly-1-lysin und Carboxymethylcellulose eingebaut, der nuclease-resistant ist und wahrscheinlich die interferon-induzierende Wirkung dieses Polynukleotids verbessert^[66]. Dieser Komplex zeigte bei Affen vielversprechende Ergebnisse, und zwar auch gegen Gelbfieber- und Tollwutviren^[67].

Die Stimulation von endogenem Interferon durch Poly(I, C) ist ebenfalls in vitro und in vivo nachgewiesen worden. Der Reizstoff wurde an freiwilligen Versuchspersonen getestet, denen er einen Tag vor der durch Rhinovirus Typ 13 oder Influenza A2 hervorgerufenen Infektion intranasal verabreicht wurde^[68]. Bei den medikamentös behandelten Patienten wurde ein geringer, aber eindeutiger Rückgang der klinischen Symptome im oberen Respirationstrakt verzeichnet. Die Virusausbreitung soll beim Rhinovirus, jedoch nicht beim Influenzavirus, etwas zurückgehen.

Die toxischen Wirkungen von Poly(I, C) scheinen beim Menschen nur die lokale Applikation zuzulassen^[69 - 71].

3.4.2. *N,N*-Dioctadecyl-*N,N*'-bis(2-hydroxyethyl)-1,3-propanediamin

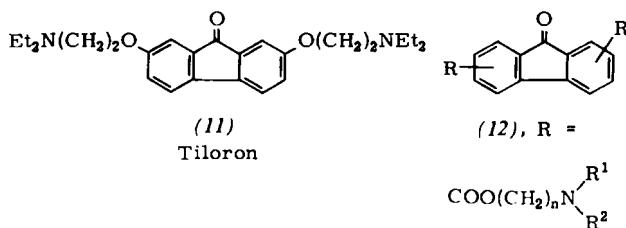
N,N-Dioctadecyl-N',N'-bis(2-hydroxyethyl)-1,3-propandiamin (10) erwies sich als aktiv, wenn man es Mäusen 6 bis 12 Stunden vor der Infektion parenteral appliziert. Es bot



Schutz vor tödlichen Infektionen durch Encephalomyocarditis- und Semliki-Forest-Viren und unterdrückte die durch Vaccinia-Viren hervorgerufene Pockenbildung^[72]. Klinische Untersuchungen^[73, 74] bestätigten die früher an Versuchstieren beobachtete Interferon-Induktion und ergaben weiter, daß das Propandiamin (10) vor der durch Rhinovirus verursachten Krankheit schützt. In einem Doppelblindversuch verwendete man das Propandiamin, um die örtliche Interferon-Produktion der Zellen im oberen Respirationstrakt bei Rhinovirus-Infektion zu bestimmen. Einen Tag vor der Infektion begann man, den Reizstoff intranasal zu applizieren. Man fand einen im Vergleich zur Placebo-Kontrolle hohen Interferon-Gehalt im Nasenwasser, dazu verminderte Infektiosität des Virus, weniger schwere Symptome und geringere Virusausbreitung.

3.4.3. Tiloron

Eine der interessantesten Entwicklungen auf dem Gebiet der antiviralen Chemotherapie war wahrscheinlich die Entdeckung, daß eine nicht-polymere Verbindung, 2,7-Bis[2-(diethylamino)ethoxy]-9-fluorenon-dihydrochlorid (11) (Tiloron-hydrochlorid) imstande ist, bei Versuchstieren die Bildung größerer Mengen Interferon auszulösen^[75-80]. [Verbindung (10) war damals noch nicht bekannt^[72-74].]



Es wurden zahlreiche Homologe von (11) synthetisiert, damit eine Struktur-Wirkungs-Beziehung aufgestellt werden konnte^[81-86]; am wirksamsten waren die sich von Fluorenon ableitenden Bis(aminoalkylester) vom Typ (12). Stark basische Aminfunktionen schienen ebenso notwendig wie eine C₃-Kette, die O von N in den Ester-Seitenketten trennt. Eine Untersuchung von *Kaufman* et al. zeigte jedoch, daß Tiloron beim Menschen keine nachweisbaren Mengen Interferon induziert. Darauf hinaus wurde Toxizität beobachtet, wenn man die Verbindung oral oder lokal applizierte. *Kaufman* schloß daraus, daß Tiloron-hydrochlorid auch bei hohen lokalen Dosen weder unschädlich noch wirksam ist^[87].

Die vorläufigen klinischen Ergebnisse bestätigen die antivirale Wirksamkeit von Interferon. Zur Zeit stehen seiner Anwendung allerdings mehrere Hindernisse im Wege. Interferon ist spezies-spezifisch und damit nur beschränkt zugänglich. Dies führt zu einem zweiten Problem, nämlich der Herstellung großer Mengen an menschlichem Interferon. Mit der heutigen Technologie ist keine Interferon-Produktion im kommerziellen Maßstab möglich. Schließlich macht die Instabilität von Interferon in Körperflüssigkeiten Dosierungen erforderlich, die wahrscheinlich weit über der wirksamen Konzentration liegen.

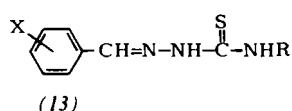
Die Verwendung von Interferon-Induktoren, so attraktiv sie zunächst erscheint, ist beim Menschen hinsichtlich Toxizität und/oder Pyrogenität problematisch. Zum Beispiel vermag Poly(I, C) die Schwere der experimentell erzeugten Rhinovirusinfektion zu mildern, wenn man es intranasal gibt, aber aufgrund seiner toxischen Eigenschaften zögern die Kliniker weiterhin, es in das antivirale Arsenal aufzunehmen.

3.5. Andere antivirale Substanzen

3.5.1. Thiosemicarbazone

Die Entdeckung, daß Thiosemicarbazone antivirale Aktivität besitzen, geht auf Hamre^[88-90] zurück, der einen drastischen Effekt auf die Sterblichkeit von Mäusen beobachtete, die intranasal mit Vacciniaviren und dann mit Benzaldehyd-thiosemicarbazone (13a), dem *p*-Acetamid-Homologen (13b) und ihren *N*-Isobutyl-Homologen (13c) und (13d) behandelt wurden.

Diese Entwicklung veranlaßte Thompson et al.^[9,11] schließlich zu einer Untersuchung anderer Thiosemicarbazone, bei der sie feststellten, daß Isatin- β -thiosemicarbazone (14), in Kon-



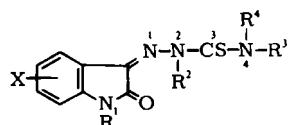
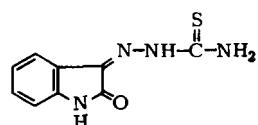
(13a), X = H, R = H

(13b), X = *p*-CH₃-C(=O)-NH, R = H

(13c), X = H, R = CH(CH₃)C₂H₅

(13d), X = *p*-CH₃-C(=O)-NH,
R = CH(CH₃)C₂H₅

zentrationen von 0.6 % mit der Nahrung verabreicht, gegen dieses Virus wirksam ist.



Bauer^[92] zeigte in einer weiteren Untersuchung über die Wirksamkeit dieser Verbindung, daß Mäuse, die täglich subcutan mit zwei Dosen von je 125 mg/kg behandelt wurden, ein ausgezeichnetes Überlebensverhältnis aufwiesen. Als nächstes unternahm Bauer^[93] eine Struktur-Wirkungs-Untersuchung, um den Einfluß von Modifikationen der Isatin- β -thiosemicarbazone-Struktur (15) auf die antivirale Aktivität zu bestimmen. Bauer folgerte, daß die Einführung von Substituenten in den Benzolring eine Abnahme oder den Verlust der Aktivität bewirkt. Substitution am Ring-Stickstoff (R') erzeugte einen steilen Aktivitätsanstieg, der bei R' = Ethyl ein Maximum erreichte. Substitution an den Positionen 2 oder 4 des Semicarbazone-Teils resultierte wieder in vollständigem Aktivitätsverlust.

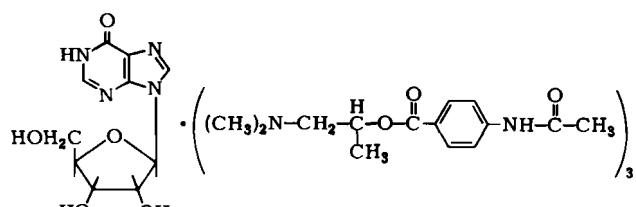
(*N*-Methylisatin)- β -thiosemicarbazone (Methisazon) (15), R' = CH₃, R = H, wurde für weitere in-vivo-Untersuchungen ausgewählt und erwies sich sowohl gegen DNA- als auch gegen einige RNA-Viren als wirksam^[94]. Klinisch wurde die Anwendung der Substanz auf DNA-Viren beschränkt; gegen Pocken zeigt sie einen prophylaktischen Effekt^[95]. Nachdem die Krankheitssymptome aufgetreten sind, ist das Mittel wirkungslos; wird es jedoch während der Inkubationsperiode verabreicht, verringert es die Chance der Krankheitsentwicklung. Daher ist bei ungeschützten Kontakten eine Impfung vor der Behandlung mit Methisazon angezeigt. Therapeutisch ist Methisazon bei Impfungskomplikationen wie Virämie und *Vaccinia gangrenosa* wirksam.

3.5.2. Immunstimulatoren

Obwohl Vaccine sich als Immunstimulatoren einstufen lassen, ist ihre Aktivität auf die Antikörper-Reaktion gegenüber einem spezifischen Organismus beschränkt, wie Pocken, Röteln und andere Vaccine illustrieren. Neuerdings entdeckte man, daß einige Verbindungen den gesamten Resistenzapparat des Körpers mobilisieren können und als Reaktion auf ein Antigen eine höhere Resistenz erzeugen als man sie normalerweise erwartete.

Inoseplex (Isoprinosin) (16) erwies sich als Immunstimulator und ist in den letzten Jahren auf antivirale Wirkung geprüft worden.

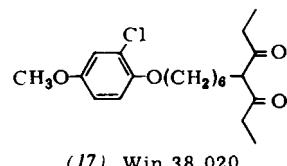
Gegen Influenza A bei Mäusen war die Verbindung nicht sehr wirksam^[96]. Eine Untersuchung mit Freiwilligen, die mit dem A2-Hongkong-Influenzavirus infiziert waren, ergab



keinen Einfluß auf die klinischen Symptome, wies aber auf eine verringerte Virusausbreitung hin^[97]. Nach oraler Applikation von Inoseplex (9 Tage viermal täglich 1.5 mg) trat die Krankheit seltener auf und war weniger schwer; gleichzeitig nahm die Antikörperkonzentration zu^[98]. Inoseplex war oral wirksam gegen Herpes genitalis, konnte allerdings Rückfälle nicht verhüten^[99].

3.5.3. β -Diketone

Kürzlich berichteten Diana und Pancic über die antivirale Aktivität einiger β -Diketone^[100]. 4-[6-(2-Chlor-4-methoxyphenoxy)hexyl]-3,5-heptandion (17), das für eine gründliche in-vitro-Prüfung ausgewählt worden war, erwies sich als wirk-



sam gegen Rhino- und Herpesvirus der Typen 1 und 2. Die Wirksamkeit gegen Herpesvirus wurde in Tierversuchen bestätigt. Klinische Untersuchungen sind geplant.

4. Schlußbetrachtung

Der bedeutendste Fortschritt auf dem Gebiet der antiviralen Chemotherapie in der vergangenen Dekade war die Entwicklung von Arzneimitteln, die derzeit in begrenztem Maß klinisch angewendet werden. Man weiß mehr über die Struktur der Viren und die virale Replikation, so daß es möglich ist, Verbindungen zu entwerfen, die in virale Prozesse eingreifen könnten. Das mit antiviralen Verbindungen verknüpfte Stigma, für Säugetiere unbedingt toxisch zu sein, mag eines Tages genauso veralten wie die Annahme, daß jede potentiell antivirale Substanz ein Nucleosid sein muß.

Es wurde schon mehrmals erwähnt, daß die Fortschritte der antiviralen Chemotherapie nicht direkt mit denen der antimikrobiellen Chemotherapie verglichen werden können. Zu den Unterschieden gehören die Natur der hervorgerufenen Krankheiten, der Bau der Organismen und die Breite des Wirkungsspektrums der verfügbaren antiviralen Substanzen und Antibiotika.

Obwohl einige experimentell verwendete Substanzen oral aktiv sind, erzielt man größere Erfolge mit lokaler Applikation, bis hin zur versuchsweisen intranasalen Applikation von Wirkstoffen bei Infektionen der oberen Atemwege. Diese Art Thera-

pie könnte in der Tat den Vorteil besitzen, die Toxizität des Arzneistoffs zu vermindern.

Wesentlich für den raschen Fortschritt auf diesem Gebiet war die Entwicklung verfeinerter in-vivo-Modelle, die der Wirklichkeit nahekommen. Hoffentlich führen diese neuen Modelle zu neuen und wirksameren Arzneimitteln.

Wir danken den Herren Dr. Frederick Nachod, Dr. Joseph Collins, Dr. Paul Came und Dr. Bernard Steinberg für ihre Anregungen und Kommentare bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Eingegangen am 12. Mai 1976 [A 122]
Übersetzt von Dr. Peter Fuster, Ludwigshafen

- [1] N. Engl. J. Med. 293, 986 (1975).
 [2] W. E. Prusoff, Biochim. Biophys. Acta 32, 295 (1959).
 [3] E. C. Herrmann, Jr., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 107, 142 (1961).
 [4] H. E. Kaufman, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 251 (1962).
 [5] I. H. Leopold, Ann. N. Y. Acad. Sci. 130, 181 (1965).
 [6] R. Jawetz, V. R. Coleman, R. C. Dawson u. P. Thygeson, Ann. N. Y. Acad. Sci. 173, 282 (1970).
 [7] S. Kibrick u. A. S. Katz, Ann. N. Y. Acad. Sci. 173, 83 (1970).
 [8] F. O. MacCallum u. R. E. Juel-Jensen, Brit. Med. J. 2, 805 (1966).
 [9] D. C. Nolan, M. M. Carruthers u. A. M. Lerner, N. Engl. J. Med. 282, 10 (1970).
 [10] D. C. Nolan, C. B. Lauter u. A. M. Lerner, Ann. Intern. Med. 78, 243 (1970).
 [11] B. E. Juel-Jensen, F. O. MacCallum, A. M. R. Mackenzie u. M. C. Pike, Brit. Med. J. 4, 776 (1970).
 [12] W. W. Lee, A. Benitez, L. Goodman u. B. R. Baker, J. Am. Chem. Soc. 82, 2648 (1960).
 [13] M. Priva DeGarilhe u. J. De Rudden, C. R. Acad. Sci. 259, 2725 (1964).
 [14] R. W. Sidwell, G. Arnett u. G. J. Dixon, 7th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Abstr. No. 64 (1967).
 [15] R. W. Sidwell, G. J. Dixon, S. M. Sellers u. F. M. Schabel, Jr., Appl. Microbiol. 16, 370 (1968).
 [16] F. M. Schabel, Jr., Chemotherapy 13, 321 (1968).
 [17] B. J. Sloan, J. K. Kielitz u. F. A. Miller, Third Conf. Antiviral Substances. N. Y. Acad. Sci. Meeting, Febr. 1976, Paper No. 7.
 [18] D. Pavan-Langston u. C. H. Dohmlan, Am. J. Ophthalmol. 74, 81 (1972).
 [19] D. Pavan-Langston, Adenine Arabinoside, A Symposium on Current Status. Sept. 1974.
 [20] E. L. Goodman, J. P. Luby u. M. T. Johnson, Antimicrob. Agents Chemother. 8, 693 (1975).
 [21] L. T. Chien, N. J. Cannon, L. J. Charamella, W. E. Dismukes, R. J. Whitley, R. A. Buchanan u. C. A. Alford, Jr., J. Infect. Dis. 128, 658 (1973).
 [22] W. W. Nichols, Cancer Res. 24, 1502 (1964).
 [23] S. Wilkeron, S. C. Finley, W. H. Finley u. L. T. Chien, Clin. Res. 21, 52 (1973).
 [24] J. Am. Med. Assoc. (Medical News) 230, 201 (1974).
 [25] J. J. Furth u. S. S. Cohen, Cancer Res. 28, 2061 (1968).
 [26] J. J. Brink u. G. A. LePage, Cancer Res. 24, 312 (1964).
 [27] J. J. Furth u. S. S. Cohen, Cancer Res. 27, 1528 (1967).
 [28] J. L. York u. G. A. LePage, Can. J. Biochem. 44, 19 (1966).
 [29] E. C. Moore u. S. S. Cohen, J. Biol. Chem. 242, 2116 (1967).
 [30] M. A. Waqer, L. A. Burgoine u. M. R. Atkinson, Biochem. J. 121, 803 (1971).
 [31] J. B. Campbell, R. F. Maes, T. J. Wiktor u. H. Koprowski, Virology 34, 701 (1968).
 [32] D. A. Stevens, G. W. Jordan, T. F. Waddell u. T. C. Merigan, N. Engl. J. Med. 289, 873 (1973).
 [33] N. L. Shipkowitz, R. R. Bower, R. N. Appell, C. W. Nordeen, L. R. Overby, W. R. Roderick, J. B. Schleicher u. A. M. Von Esch, Appl. Microbiol. 26, 264 (1973).
 [34] D. D. Gerstein, C. R. Dawson u. J. O. Oh, Antimicrob. Agents Chemother. 7, 285 (1975).
 [35] R. G. Duff, N. L. Shipkowitz u. L. R. Overby, 15th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Paper No. 241, Sept. 1975.
 [36] J. C. H. Mao, E. E. Robishaw u. L. R. Overby, J. Virol. 15, 1281 (1975).
 [37] L. R. Overby, E. E. Robishaw, J. B. Schleicher, A. Rueter, N. L. Shipkowitz u. J. C. H. Mao, Antimicrob. Agents Chemother. 6, 360 (1974).
 [38] F. Assaad u. W. C. Cockburn, Bull. WHO 51, 437 (1974).
 [39] C. E. Hoffmann, R. F. Haff u. E. M. Neumayer, Fed. Proc. 23, Abstract No. 1716 (1964).
 [40] G. G. Jackson, R. L. Muldoon u. L. W. Akers, Antimicrob. Agents Chemother. 1963, 703.
 [41] J. J. Quilligan, M. Hirayama u. H. D. Baernstein, Schweiz. Med. Wochenschr. 96, 1689 (1966).
 [42] O. Goetz u. J. Schirrmock, Münch. Med. Wochenschr. 109, 459 (1967).
 [43] Y. Togo, R. B. Hornick, A. T. Dawkins, Jr. u. C. R. Gallagher, Clin. Res. 15, 312 (1967).
 [44] A. Tsunoda, H. F. Maassab, K. W. Cochran u. W. C. Eveland, Antimicrob. Agents Chemother. 1965, 553.
 [45] D. C. Swallow, Progr. Med. Chem. 8, 119 (1971).
 [46] J. L. M. A. Schlatmann, C. H. DeBock u. W. T. Goedemans, Proc. 5th Int. Cong. Chemother. IV, 323 (1967).
 [47] K. Lundahl, J. Schut, J. L. M. A. Schlatmann, G. B. Paerels u. A. Peters, J. Med. Chem. 15, 129 (1972).
 [48] C. E. Hoffmann, E. M. Neumayer, R. F. Haff u. R. A. Goldsby, J. Bacteriol. 90, 623 (1965).
 [49] J. S. Oxford u. G. C. Schild, J. Gen. Virol. 2, 377 (1968).
 [50] W. T. Goedemans, Zentralbl. Bakteriol. I. Abt. Orig. 214, 289 (1970).
 [51] R. O. Peckinpaugh, F. B. Askin, W. E. Pierce, E. A. Edwards, D. F. Johnson u. G. G. Jackson, Ann. N. Y. Acad. Sci. 173, 62 (1970).
 [52] J. A. Schneider, D. G. Iezzoni u. S. A. Nahler, Ann. N. Y. Acad. Sci. 173, 103 (1970).
 [53] L. N. Simon, R. W. Sidwell, G. P. Khare, D. G. Streeter, J. P. Miller, J. T. Witkowski, J. H. Huffman u. R. K. Robins, Virus Res. Symp. Mol. Biol. Proc. 415-428 (1973).
 [54] G. P. Khare, R. W. Sidwell, J. T. Witkowski, L. N. Simon u. R. K. Robins, Antimicrob. Agents Chemother. 3, 517 (1973).
 [55] R. W. Sidwell, L. B. Allen, G. P. Khare, J. H. Huffman, J. T. Witkowski, L. N. Simon u. R. K. Robins, Antimicrob. Agents Chemother. 3, 242 (1973).
 [56] Chem. Eng. News 52, No. 12 (1974).
 [57] F. Salido-Rangell, H. Nasser-Quinone u. B. Breseno in [17], Paper No. 24a.
 [58] P. Augusto u. H. Galvao in [17], Paper No. 24b.
 [59] H. F. Zertuche in [17], Paper No. 24c.
 [60] Medical World News, 8. März 1976.
 [61] T. C. Merigan, T. S. Hall, S. E. Reed u. D. A. J. Tyrrell, Lancet I, 563 (1973).
 [62] P. E. Came, persönliche Mitteilung.
 [63] J. M. Best u. J. E. Banatvala, J. Biol. Stand. 3, 107 (1975).
 [64] G. Emodi, T. Rufli, M. Just u. R. Hernandez, Scand. J. Infec. Dis. 7, 1 (1975).
 [65] K. Kobza, G. Emodi, M. Just, E. Hilti, A. Leuenberger, U. Binswanger, G. Thiel u. F. P. Brunner, Lancet I, 1343 (1975).
 [66] H. B. Levy, G. Baer, S. Baron, C. F. Gibbs, M. Iadarola, W. London u. J. M. Rice, I. R. C. S. 2, 1643 (1974).
 [67] E. L. Stephen, W. L. Pannier, M. L. Sammons, S. Baron, H. B. Levy u. R. O. Spertzel, Fed. Proc. 34, 960 (1975).
 [68] D. A. Hill, S. Baron, J. C. Perkins, M. Worthington, J. E. VanKirk, J. Mills, A. Z. Kalpikian u. R. M. Chanock, J. Am. Med. Assoc. 219, 1179 (1972).
 [69] R. H. Adamson u. S. Fabro, Nature 223, 718 (1969).
 [70] A. D. Steinberg, S. Baron u. N. Talal, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 63, 1102 (1969).
 [71] P. J. Price, W. A. Suk, E. M. Zimmerman, G. J. Spahn, A. F. Gazdar u. S. Baron, J. Nat. Cancer Inst. 50, 1299 (1973).
 [72] W. W. Hoffman, J. J. Korst, J. F. Niblack u. T. H. Cronin, Antimicrob. Agents Chemother. 3, 498 (1973).
 [73] C. Panusarn, E. D. Stanley, V. Dirda, M. Rubenis u. G. G. Jackson, N. Engl. J. Med. 291, 57 (1974).
 [74] R. G. Douglas, Jr. u. R. F. Betts, Infect. Immun. 9, 506 (1974).
 [75] R. F. Krueger u. G. D. Mayer, Science 169, 1213 (1970).
 [76] G. D. Mayer u. R. F. Krueger, Science 169, 1214 (1970).
 [77] W. L. Albrecht, E. R. Andrews, R. W. Fleming, J. M. Grisar, S. W. Horgan, A. D. Sill, F. W. Sweet u. D. L. Wenstrup, Abstract 160th Nat. Meeting Am. Chem. Soc., Chicago, Ill., Sept. 1970.
 [78] R. W. Fleming, W. L. Albrecht, E. R. Andrews, J. M. Grisar, S. W. Horgan, A. D. Sill, F. W. Sweet u. D. L. Wenstrup, Vortrag beim Int. Colloq. on Interferon and Interferon Inducers, Louvain, Sept. 1971.
 [79] R. F. Krueger, G. D. Mayer, K. P. Camyre u. S. Yoshimura, Vortrag bei der 11. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Atlantic City, N. J., Okt. 1971.
 [80] J. F. Niblack, Vortrag beim 23. Internat. Congress of Pure and Applied Chem., Boston, Mass. 1971.
 [81] A. D. Sill, W. L. Albrecht, E. R. Andrews, R. W. Fleming, S. W. Horgan, E. McC. Roberts u. F. W. Sweet, J. Med. Chem. 16, 240 (1973).
 [82] E. R. Andrews, R. W. Fleming, J. M. Grisar, J. C. Kihm, D. L. Wenstrup u. G. D. Mayer, J. Med. Chem. 17, 882 (1974).
 [83] W. L. Albrecht, R. W. Fleming, S. W. Horgan, J. C. Kihm u. G. D. Mayer, J. Med. Chem. 17, 886 (1974).
 [84] J. M. Grisar, K. R. Hickey, R. W. Fleming u. G. D. Mayer, J. Med. Chem. 17, 890 (1974).
 [85] A. D. Sill, E. R. Andrews, F. W. Sweet, J. W. Hoffman, P. L. Tiernan, J. M. Grisar, R. W. Fleming u. G. D. Mayer, J. Med. Chem. 17, 965 (1974).

- [86] W. L. Albrecht, R. W. Fleming, S. W. Horgan, B. H. Deck, J. W. Hoffman u. G. D. Mayer, *J. Med. Chem.* 17, 1150 (1974).
- [87] H. E. Kaufman, Y. M. Centifanto, E. D. Ellison u. D. C. Brown, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 137, 357 (1971).
- [88] D. Hamre, J. Bernstein u. R. Donovick, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73, 275 (1950).
- [89] K. A. Brownlee u. D. Hamre, *J. Bacteriol.* 61, 127 (1951).
- [90] D. Hamre, K. A. Brownlee u. R. Donovick, *J. Immunol.* 67, 305 (1951).
- [91] R. L. Thompson, S. A. Minton, J. E. Officer u. G. H. Hitchings, *J. Immunol.* 70, 229 (1953).
- [92] D. J. Bauer, *Br. J. Exp. Pathol.* 36, 105 (1955).
- [93] D. J. Bauer u. P. W. Sadler, *Br. J. Pharmacol.* 15, 101 (1960).
- [94] D. J. Bauer, K. Apostolov u. J. W. T. Selway, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 173, 314 (1970).
- [95] G. H. Werner, *Norw. Press. Med. I.*, 805 (1972).
- [96] R. L. Muldoon, L. Mezny u. G. G. Jackson, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2, 224 (1972).
- [97] S. Longley, R. L. Dunning u. R. H. Waldman, 12th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Abstr. No. 95 (Sept. 1972).
- [98] D. M. Pachuta, Y. Togo, R. B. Hornick, A. R. Schwartz u. S. Tominaga, *Antimicrob. Agents Chemother.* 5, 403 (1974).
- [99] T. W. Chang, N. Fiumara u. L. Weinstein, 13th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., Abstr. No. 194 (Sept. 1973).
- [100] G. D. Diana u. F. Pancic, Vortrag beim 15. National Medicinal Symposium, Salt Lake City, Utah, Juni 1976.

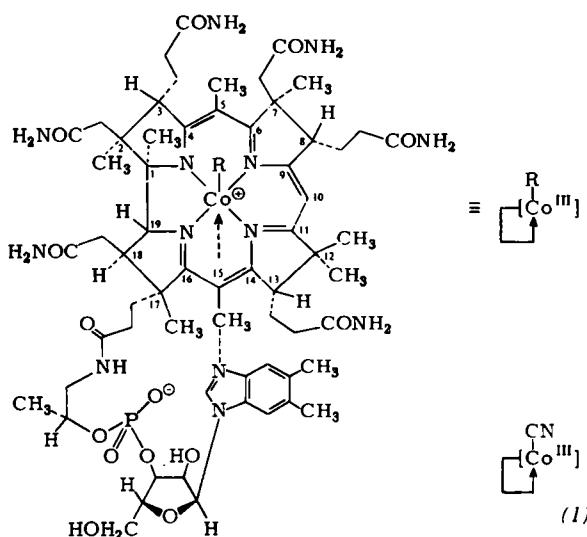
Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet des Vitamins B₁₂: Reaktionen des Cobaltatoms in Corrin-Derivaten und Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen

Von G. N. Schrauzer^[*]

Untersuchungen der Organometall-Reaktionen von Vitamin B₁₂ und Vitamin-B₁₂-Modellverbindungen schaffen die Grundlagen zum Verständnis der Wirkungsweise der Corrin-Coenzyme und erweitern unsere Kenntnisse über Eigenschaften und Reaktionen von Organocobalt-Verbindungen. In diesem Aufsatz wird über die wichtigsten nichtenzymatischen Reaktionen des Cobaltatoms im Vitamin B₁₂ und in Modellverbindungen vom Typ der Cobaloxime berichtet.

1. Einleitung

Der letzte ausführliche Bericht über chemische und biochemische Entwicklungen auf dem Gebiet des Vitamins B₁₂ (Cyanocobalamin) in dieser Zeitschrift erschien 1963^[1]. Kurz davor hatten *Crowfoot-Hodgkin* und *Lenhert* nachgewiesen, daß im Coenzym B₁₂ (5'-Desoxy-5'-adenosylcobalamin) eine



Schema 1. Struktur eines Organocobalamins. Im Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) (1) ist R = CN; im Coenzym B₁₂ ist R = 5'-Desoxy-5'-adenosyl. Das Ligandensystem mit den Kohlenstoffatomen 1 bis 19 und den vier zentralen Stickstoffatomen wird Corrin genannt; siehe (9) in Abschnitt 4.

Cobalt-Kohlenstoff-Bindung vorliegt^[2], woraus zu schließen war, daß auch in der Natur Organometall-Reaktionen ablaufen. Man war zunächst geneigt anzunehmen, daß das makrocyclische Ligandensystem des Vitamins B₁₂ (1) (siehe Schema 1) die Eigenschaften des Cobalts modifiziert, so daß es stabile Co—C-Bindungen bilden kann, denn damals waren nur wenige und recht unbeständige Verbindungen mit Co—C- σ -Bindungen bekannt.

1964 berichteten Schrauzer und Kohnle^[3], daß die Reaktionen des zentralen Cobaltatoms im Vitamin B₁₂ mit wesentlich einfacheren Cobalt-Komplexen simuliert werden können: die 1907 von Tschugaeff beschriebenen Cobalt(III)-Komplexe des Diacetyl dioxims (2)^[4] und Vitamin B₁₂ stimmen im chemischen Verhalten qualitativ so weitgehend überein, daß die Komplexe als koordinationschemische Modelle des Vitamins eingeführt wurden. Der Name „Cobaloxime“ für die Cobalt(III)-Verbindungen (2) soll die Ähnlichkeit mit den „Cobalaminen“, d.h. Verbindungen wie Vitamin B₁₂, hervorheben. In den folgenden Jahren erschien eine Vielzahl von Arbeiten^[4], in denen die bestehenden Analogien immer weiter erhärtet wurden. Auch andere Cobalt-Chelate wurden untersucht (siehe z. B. ^[4, 5]) und zeitweise als Alternativmodelle des Vitamins B₁₂ vorgeschlagen (Schema 2). Es ergab sich jedoch, daß die Cobaloxime vom Typ (2) sowohl qualitativ als auch quantitativ das Vitamin B₁₂ am besten simulieren. Da sie darüber hinaus leicht zugänglich sind – die Ausgangssubstanzen finden sich in jedem anorganischen Praktikumslabor – konnten sich andere Cobalt-Chelate nicht als Vitamin-B₁₂-Modelle durchsetzen. Es war bereits vor zehn Jahren zu erwarten, daß Untersuchungen an Cobaloximen eine wichtige Rolle bei der Aufklärung des Mechanismus der durch Vitamin B₁₂ und Coenzym B₁₂ katalysierten Enzymreaktionen spielen werden^[6]. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Im vorliegenden

[*] Prof. Dr. G. N. Schrauzer
Department of Chemistry, University of California at San Diego, Revelle College
La Jolla, Calif. 92093 (USA)