Über medikamentöse Möglichkeiten in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen[1]

Von E. Jucker

Pharmazeutisch-chemische Laboratorien, Sandoz AG

Die Bezeichnung Rheumatismus stammt aus der Zeit Hippokrates' und leitet sich vom griechischen Wort für «fließen» ab. Dieser Ausdruck war damals etwa gleichbedeutend mit «Katarrh», und es wurde vermutet, daß die rheumatischen Erkrankungen ihre Ursache in einem vom Kopf her fließenden und die verschiedenen Körperteile erreichenden Schleim haben. Im 16./17. Jahrhundert hat Ballonius (1538–1616) als erster den Begriff «Rheumatismus» zur Kennzeichnung einer klar umrissenen Form der akuten Arthritis verwendet. In der Folgezeit bildeten rheumatische Erkrankungen immer wieder Gegenstand eingehender Untersuchungen und Diskussionen, ohne daß es gelungen wäre, Klarheit in dieses schwierige und komplexe Gebiet zu bringen. Noch heute wissen wir eigentlich nicht, was Rheumatismus ist; charakteristisch für das Krankheitsbild ist die Tatsache, daß in erster Linie die Bewegungs- und Stützorgane des Körpers betroffen werden. Darin werden Schmerzen, Funktionsstörungen und anatomische Veränderungen verursacht.

In den letzten zehn Jahren ist wiederholt versucht worden, sämtliche Krankheiten, die unter den Oberbegriff «Rheumatismus» fallen, zusammenzustellen und zu sichten. Ohne daß wir hier auf Details eingehen, sei in Übereinstimmung mit der Ansicht von A. Böni[2] der ganze Rheumakomplex in zwei Hauptgruppen eingeteilt, nämlich in den *degenerativen Rheumatismus* und den *entzündlichen Rheumatismus*, wobei der Anteil dieser beiden Formen am gesamten Komplex sich wie 9 : 1 verhält. Die degenerativen rheumatischen Erkrankungen überwiegen somit bei weitem.

Die folgende Zusammenstellung zeigt, daß diese beiden großen Gruppen auch noch feiner unterteilt werden können[3]:

A. *Entzündlicher Rheumatismus* (allgemeine Erkrankungen)
1. Febris rheumatica (akuter Gelenkrheumatismus)
2. Chronische Polyarthritis: a) typische Formen; b) Sonderformen
3. Infektarthritiden einerseits, Rheumatoide andererseits
4. Allergische Arthritiden
5. Weitere sogenannte «Kollagen-Krankheiten»
6. Pelvi-Spondylitis ossificans (= Spondylitis ankylopoetica = Morbus Pierre-Marie-Strümpell-Bechterew)

B. *Degenerativer Rheumatismus* (lokale Erkrankungen)
1. Osteoarthronosis derformans der Extremitätengelenke (Grundlage: involutiv-degenerativer Verschleißprozeß des Gelenkknorpels)
2. Chondrosis intervertebralis (Zermürbungsprozeß der intervertebralen Bandscheiben)
3. die daraus resultierende reaktive Spondylosis (derformans)

[1] Nach einem Vortrag, gehalten am 14th Indian Pharmaceutical Congress in Puri, 29. bis 31. Dezember 1961.
[2] A. Böni, *Schweiz. Apotheker-Ztg. 98* (1960) 169.
[3] Diese Zusammenstellung entstammt einer Publikation von W. Moll, *Schweiz. Apotheker-Ztg. 99* (1961) 190.

4. Spondylarthronosis (Osteoarthronosis der Zwischenwirbelgelenke)
   vorwiegend degenerativ:
5. Sogenannter Weichteilrheumatismus = extraartikulärer Rheumatismus = «Fibrositis»
   (involutiv-degenerative Veränderungen einerseits der gelenknahen – «periartikulären» – Gewebe, anderseits des subkutanen Binde- und Fettgewebes schlechthin) *inklusive* psychosomatischer Rheumatismus:
   «psychogenic rheumatism» des amerikanischen Schrifttums, nach amerikanischen Autoren überhaupt den Großteil dieser (nach angelsächsischen Statistiken häufigsten) Erscheinungsform des «Rheumatismus» ausmachend!

Nach diesem Versuch einer Umschreibung des Rheumakomplexes sei noch ganz kurz auf mögliche Erkrankungsursachen eingegangen, die MOLL, *l. c.*, wie folgt umschreibt: «infektiöse, infektiös toxische, chemische, physikalische (besonders mechanische und atmosphärische) sowie nicht zuletzt psychische Einflüsse einerseits, Störung des Stoffwechselsystems, des endokrinen Systems und des Nervensystems anderseits. Von größter Bedeutung – besonders auch in therapeutischer Hinsicht – ist die Erkenntnis, daß gerade für die Entstehung der rheumatischen Krankheiten die – auf die aufgezählten schädigenden Momente der Umwelt erfolgende – Reaktionsweise des Körpers ebenso wichtig, wenn nicht noch wichtiger sogar als diese äußern Faktoren selbst, ist, denen zu Unrecht häufig alleinursächliche Bedeutung beigemessen wird.»

In zahlreichen Ländern ist versucht worden, rheumatische Erkrankungen in bezug auf Häufigkeit und Auswirkung auf die Volkswirtschaft (Arbeitsausfall) statistisch zu erfassen. Aus diesen Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß Rheumatismus ein großes sozialmedizinisches und sozialökonomisches Problem darstellt. Schon vor zwanzig Jahren hat der bekannte amerikanische Rheumatologe CONROE die Behauptung aufgestellt, daß Rheumaerkrankungen verbreiteter seien als Tuberkulose, Zuckerkrankheit, Krebs und Herzkrankheiten zusammen. Um das Gesagte zu illustrieren, seien noch folgende Zahlen angeführt, die zum Teil dem WHO-Report[4] entstammen:

Im Jahre 1951 litten in USA ungefähr zehn Millionen Personen der Altersgruppe über vierzehn Jahren an irgendeiner «arthritischen» oder «rheumatischen» Erkrankung; dies entspricht etwa 10% der über vierzehn Jahre alten Bevölkerung. Von diesen 10 Millionen Rheumakranken waren etwa 190000 totalinvalid und etwa 1134000 teilinvalid, die letzteren mit einer durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeit von fünf Monaten pro Patient und Jahr. Erschreckend ist dabei auch die Tatsache, daß 50% der Rheumainvaliden jünger als fünfundvierzigjährig waren. 26% der Rheumatiker mußten sich einer weitgehenden Berufsumstellung unterziehen.

1949 wurde eine sehr ausgedehnte statistische Untersuchung in der Stadt Leigh (Lancs., England) durchgeführt, wobei jedes zehnte Haus erfaßt und darin alle Bewohner, die älter als 15 waren, befragt und medizinisch untersucht wurden. In diese Untersuchung wurden 3515 Personen einbezogen, wovon 1407 mit rheumatischen Beschwerden behaftet waren. 1309 davon sind ärztlich untersucht worden, und es wurde festgestellt, daß die Mehrzahl dieser Beschwerden unter die Begriffe Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Diskusbeschwerden und Schmerzen unbekannter Art fielen.

Ähnliche Untersuchungen sind auch in Frankreich durchgeführt worden, wo in genau überprüften 50000 Testfällen mit langer Krankheitsdauer (Krankheitsdauer über sechs Monate, aber nicht länger als drei Jahre) etwa 6% auf rheumatische Erkrankung entfielen.

Eine analoge Untersuchung in Schweden ergab, daß 1943 etwa 90000 Patienten mit rheumatischen Erkrankungen ärztliche Pflege erhielten und etwa 30000 davon spitalpflegebedürftig waren.

Aus dem Gesagten geht die volkswirtschaftliche und sozialmedizinische Bedeutung rheumatischer Erkrankungen hervor. So soll im Jahre 1953 in den USA der Volkswirtschaft durch Rheumakrankheiten ein Verlust von etwa 400 Millionen Dollar erwachsen sein. Für die Schweiz wurde in den letzten Jahren ein Rheumapassivum von bis zu 430 Millionen Franken genannt. So ist es zu verstehen, daß sich heute die verschiedensten Zweige der Arzneimittelforschung für die Möglichkeiten der Rheumabehandlung interessieren und aktive Forschungsarbeit leisten. Bevor wir nun zu den zurzeit vorhandenen medikamentösen Möglichkeiten übergehen, sei schon einleitend festgehalten, daß sich die Rheumatherapie auch heute noch in erster Linie auf die Bekämpfung des Schmerzes und die Rückbildung entzündlicher Vorgänge beschränkt. Trotz großen allseitigen Bemühungen ist es leider bis heute noch nicht gelungen, gut wirkende und verträgliche kausale Mittel zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen zu finden; in den meisten Fällen handelt es sich nur um symptomatische Behandlung, ohne daß es gelingt, die Krankheit oder ihre Ursache grundlegend zu beeinflussen. Andererseits darf nicht vergessen werden, daß es wohl utopisch ist, nach einem universellen «Rheumamittel» zu suchen; in Anbetracht der Vielzahl unter «Rheuma» zusammengefaßter Krankheiten wird man sich viel eher mit spezifischen, ein enges Gebiet umfassenden Mitteln begnügen müssen!

Eine Übersicht der heute dem Arzt auf dem Rheumasektor zur Verfügung stehenden Mittel zeigt, daß diese Präparate sich in fünf Hauptgruppen einteilen lassen:

1. Derivate der Salicylsäure
2. Organische Goldverbindungen
3. Antimalariamittel
4. Corticosteroide
5. Pyrazolderivate

In den folgenden Ausführungen werden wir versuchen, diese Gruppen etwas eingehender zu behandeln und im

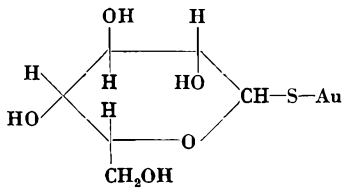
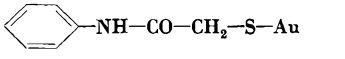
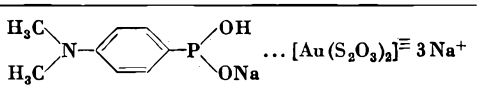
[4] World Health Organization Technical Service 1954, No. 78: «Expert Committee on Rheumatic Diseases, First Report.»

Rahmen dieser Betrachtungen auch auf neuste, zum Teil in den eigenen Forschungslaboratorien durchgeführte Arbeiten etwas näher einzugehen.

Seit über einem Jahrhundert sind Salicylsäure und ihre Derivate auf Grund der analgetischen Eigenschaften in größtem Umfange verwendet worden. Salicylsäuremethylester ist eines der ältesten Mittel zur äußern Anwendung gegen Neuralgien und Muskelschmerzen. Die freie Salicylsäure und das Natriumsalz fanden ebenfalls schon sehr früh Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen; die unangenehmen Eigenschaften dieser Verbindungen legten jedoch die Suche nach besser einzunehmenden und verträglicheren Derivaten nahe. Aus diesen Bestrebungen resultierte zunächst Salol (Salicylsäurephenylester), später die Acetylsalicylsäure. Dann folgten das Salicylsäureamid und in neuster Zeit auch hydroxylierte Salicylsäuren. All diese Präparate, vor allem aber die Acetylsalicylsäure, gehören nach wie vor zu den wichtigsten Mitteln bei rheumatischen Erkrankungen. Ihre Wirkung ist ungeklärt; sie besitzen wahrscheinlich einen gewissen entzündungshemmenden Effekt, ihren Erfolg verdanken sie aber hauptsächlich der guten analgetischen Wirkung und Verträglichkeit.

Gold hat bereits im Mittelalter das Interesse der Alchimisten und Mediziner beansprucht; erst in neuerer Zeit ist es aber gelungen, Goldpräparate auf wissenschaftlicher Basis in den Dienst der Heilkunde zu stellen. Etwa in den letzten zwanzig Jahren hat die Goldtherapie der Rheumaerkrankungen sehr an Bedeutung gewonnen und gehört heute mit zu den wichtigsten Möglichkeiten in der Behandlung rheumatischer Prozesse, deren aktive Phase noch nicht abgeklungen ist. Die Präparate dieser Art sind echte Salze, wobei die Säurekomponente organisch ist und die Bindung des Goldes über ein Schwefelatom erfolgt.

Goldpräparate zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen

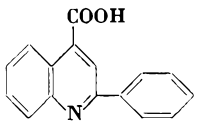
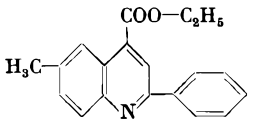
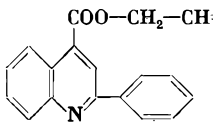
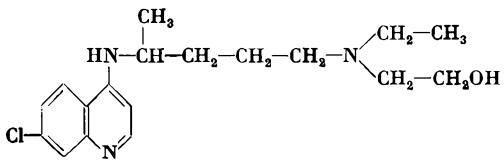
Präparat	Formel
Myochrysine Natrium aurothiomalicum	$NaOOC \cdot CH_2-CH(S-Au)-COONa$
Solganal Aurothioglucose	
Lauron Aurothioglycamid	
Aurol-Sulfide	Au_2S_2
Fosfocrisolo	

Statistische Untersuchungen in Europa und in den USA zeigen, daß die Anwendung von Goldpräparaten im Anfangsstadium rheumatischer Affektionen in 70 bis 80% der Fälle eine über mehrere Jahre anhaltende «Heilung» herbeiführt. Bei der weiter fortgeschrittenen Phase ist die Erfolgsquote noch 20 bis 25%, währenddem die Spätphasen mit abgeklungener Entzündung auf Gold praktisch nicht mehr reagieren. Über die Wirkungsweise dieser Präparate weiß man noch fast nichts.

Im Verlaufe der letzten zehn Jahre ist oft über die gute Wirkung von als Antimalariamittel benutzten Chinolinderivaten bei rheumatischen Erkrankungen berichtet worden. Die Anwendung dieser Mittel hat jedoch erst an wenigen medizinischen Zentren stattgefunden, und es fällt zurzeit schwer, sich ein richtiges Bild von ihrer Bedeutung zu machen. Wie bei den Goldverbindungen ist auch bei diesen Chinolinderivaten die Wirkungsweise völlig unbekannt, obwohl es Hypothesen gibt, die eine Hemmung der Serotoninbildung im Organismus und eine Wirkung als Plasmagift in der Albuminfraktion annehmen. Je länger je mehr scheint sich die Ansicht durchzusetzen, daß Antimalariamittel, wie sie in der folgenden Tabelle zusammengefaßt sind, am ehesten nach erfolgreicher Gold- oder Corticosteroidtherapie anzuwenden sind. Obwohl sie für sich allein keine überzeugenden Resultate ergeben, scheinen sie einen stabilisierenden Effekt auszuüben.

Corticosteroide haben in den letzten paar Jahren zur Behandlung verschiedener Rheumaformen sowohl in den angelsächsischen Ländern als auch in Europa große Bedeutung erlangt. Sie werden vor allem bei der primären chronischen Polyarthritis verwendet[5]. Im Gegensatz zu

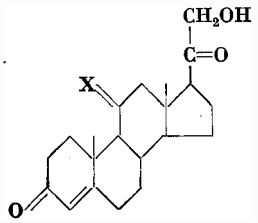
Chinolinderivate zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Präparat	Formel
Atophan Cinchophen	
Neoatophan *Tolysin* Neocinchophen	
Atochinol	
Plaquenil Hydrochloroquine	

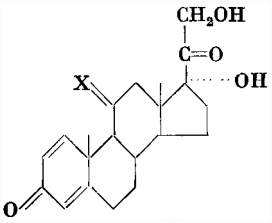
[5] P. S. Hench, E. C. Kendall, C. H. Slocumb und H. F. Polley, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 24* (1949) 181.

Gold- und Antimalariamitteln ist man über ihre Wirkungsweise etwas besser orientiert: Cortison und Derivate[6, 7, 8] üben einen doppelten Effekt aus, indem sie einerseits entzündungshemmend, andererseits antiallergisch wirken[9]. Nach Verabreichung von Corticosteroiden kann eine rapide Änderung der Fibroblastenstruktur, die auf einen entzündungshemmenden Effekt hinweist, mit dem Elektronenmikroskop festgestellt werden. Dazu kommt noch, daß kleine Dosen von Corticosteroiden die intrazelluläre Histaminproduktion in den sensibilisierten Zellen hemmen. Hohe Corticosteroiddosen vermindern oder verhindern die Bildung spezifischer Antikörper in den Plasmazellen und Lymphozyten[10]. Es resultiert eine Unterdrückung der allergischen und entzündlichen Phänomene, womit ein beträchtlicher Anstieg der normalen Abwehrkraft des Organismus einhergeht. Leider besitzen auch die Corticosteroide nur eine symptomatische Wirkung; eine kausale Therapie ist mit ihnen nicht möglich. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten der heute praktisch verwendeten Corticosteroide zusammengefaßt:

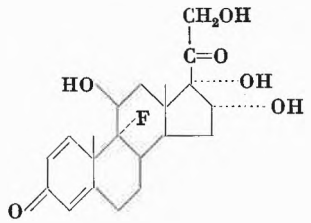
Corticosteroide zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen



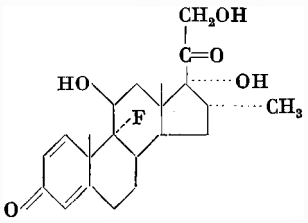
X = O : Cortison
X = H/OH: Hydrocortison



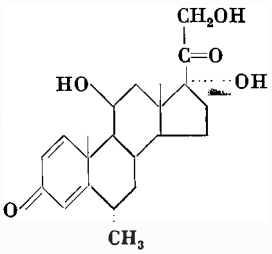
X = O : Prednison
X = H/OH: Prednisolon



Triamcinolon



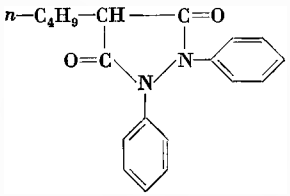
Hexadecadrol
Dexamethason



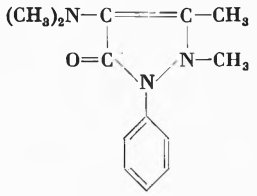
6α-Methyl-prednisolon

Leider ist die interessante und auch praktisch wertvolle Wirkung der Corticosteroide von ausgeprägten Nebenerscheinungen begleitet; eine der unangenehmsten davon ist die Natriumretention, die zu Gesichts- und Körperödemen führen kann, womit auch eine starke Gewichtszunahme einhergeht. Bei den neusten Corticosteroiden, wie z. B. Prednison und Prednisolon, ist die Natriumretention weniger stark als beim Cortison oder Hydrocortison; beim Triamcinolon fehlt sie ganz. Eine weitere bedenkliche Nebenwirkung ist in der negativen Stickstoffbilanz zu sehen, wodurch eine Reduktion der Körperproteine eintritt, die u. U. mit Muskelatrophie verbunden sein kann.

In den ungefähr letzten zehn Jahren waren es vor allem Pyrazolderivate, die als Antirheumatika eine ganz besonders große Beachtung fanden. Diese Entwicklung hatte ihren Ursprung in der Einführung des Phenylbutazons[11], das zurzeit wohl das verbreitetste und meist angewandte Antirheumatikum/Antiphlogistikum ist. Chemisch ist Phenylbutazon nah verwandt mit Aminopyrin:



Phenylbutazon



Aminopyrin

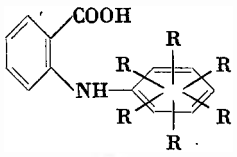
Phenylbutazon beansprucht seit seiner Einführung in die Therapie großes Interesse, und seine pharmakodynamischen Eigenschaften bildeten Gegenstand zahlreicher, eingehender Untersuchungen. Es besitzt sehr ausgeprägte antiphlogistische, antirheumatische und auch analgetische Eigenschaften[12, 13, 14] und wird in dieser Beziehung von keinem andern praktisch verwendeten Präparat der Pyrazolreihe erreicht. Der Erfolg des Phenylbutazons als Antirheumatikum hat den Impuls gegeben zur Durchführung zahlreicher Untersuchungen auf dem Pyrazolgebiet, und in den letzten Jahren ist eine fast unübersehbare Zahl von Pyrazolonen, Pyrazolidin-dionen und anderen Pyrazolderivaten synthetisiert und pharmakologisch untersucht worden. Überraschenderweise haben diese Arbeiten zu keinem ähnlich wirkenden oder besser verträglichen Präparat geführt, was darauf schließen läßt, daß Phenylbutazon eine außerordentlich hohe Wirkungsspezifität besitzt. Vor kurzem ist es allerdings gelungen[15], ein Hydroxyphenylbutazon, das von Brodie *et al.* als ein Stoffwechselprodukt des

[6] H. L. Mason, Ch. S. Meyers und E. C. Kendall, *J. Biol. Chem. 114* (1936) 613.
[7] O. Wintersteiner und J. J. Pfiffner, *J. Biol. Chem. 111* (1935) 599, *116* (1936) 291.
[8] T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta 19* (1937) 1107.
[9] H. Selye, *Canad. Med. Ass. J. 61* (1949) 553.
[10] E. E. Fischel, M. LeMay und E. A. Kabat, *Immun. 61* (1949) 89.
[11] Schweiz. Pat. 266236; D. P. 814150; H. Stenzl, J. R. Geigy AG.
[12] J. P. Currie, *Lancet 263* (1952) 15.
[13] W. C. Kuzell, R. W. Schaffarzick, B. Brown und E. A. Mankle, *J. Amer. Med. Assoc. 149* (1952) 729.
[14] H. K. von Rechenberg, *Schweiz. med. Wschr. 83* (1953) 159.
[15] R. Pfister und F. Häfliger, *Helv. Chim. Acta 40* (1957) 395.

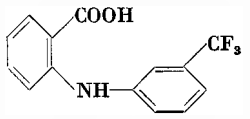
Phenylbutazons aufgefunden wurde[16], ebenfalls der praktischen Verwendung zuzuführen. Diese beiden Pyrazolidin-dione sind denn bis heute auch die einzigen Antiphlogistika/Antirheumatika der Pyrazolreihe geblieben, die sich mit überzeugendem Erfolg praktisch verwenden lassen.

Damit schließen wir die Behandlung der heute verwendeten Rheumamedikamente ab. Wenn diese Übersicht auch nicht ganz vollständig ist, so enthält sie doch die wichtigsten Präparate, illustriert zugleich aber auch, wie wenig Mittel dem Arzt auf diesem Gebiet zur Verfügung stehen. Die Erkenntnis der Bedeutung dieses Krankheitskomplexes hat nun gerade in den letzten Jahren zu einer sehr starken Intensivierung der chemischen Forschung geführt, und wir möchten in den nachfolgenden Ausführungen über einige dieser neusten Richtungen berichten.

Während Strukturabwandlungen der Salicylsäure wohl zu besser verträglichen, aber nicht anders oder besser wirkenden Präparaten geführt haben, scheint sich eine von der Firma Parke Davis (USA) entwickelte Substanzgruppe[17] durch interessante und auch praktisch verwertbare antiphlogistische/antirheumatische Eigenschaften auszuzeichnen. Es sind dies N-Phenyl-anthranilsäuren, bei denen die Carboxylgruppe im allgemeinen frei ist und der an der Aminogruppe haftende Phenylrest verschiedenartige Substituenten, so z.B. Alkyle, Halogen, Trifluormethyl usw., trägt. Die Präparate dieser neuen Substanzreihe entsprechen der allgemeinen Formel I, wobei das Trifluormethylderivat II besonders hervorgehoben wird:



I



II

R = H; Alkyl; Halogen; CF_3

Die eigenen, in Richtung Antiphlogistika durchgeführten Untersuchungen[18] führten indessen in Gebiete komplizierter zusammengesetzter, zum Teil neuartiger heterozyklischer Hydrazinderivate, von denen einige Vertreter sich durch analgetische, antiphlogistische und serotoninhemmende Wirkungen auszeichnen. Im folgenden sei auf diese neue Forschungsrichtung, die heute schon recht abgerundet vorliegt, etwas näher eingegangen. Schon zu Beginn dieser Untersuchungen lag der Gedanke nahe, den Ausgangspunkt in einer Gruppe neuartiger Hydrazinderivate zu wählen. Ausgehend von der Arbeitshypothese, daß die neuen Heterozyklen keine Anilin- oder Hydrazobenzolgruppierung mehr enthalten sollten, wurde versucht, neuartige Hydrazinderivate zu synthetisieren, in denen die Hydrazinmolekel nicht mehr mit Phenyl, sondern mit einem organischen, weitere Stickstoffatome enthaltenden Rest substituiert war. Dieses Vorhaben konnte durchgeführt werden, und eine ganze Anzahl solcher «basischer» Hydrazine wurde im Verlaufe der letzten Jahre aufgebaut[19]. Diese Forschungsrichtung hat sich sowohl vom theoretischen als auch vom praktischen Standpunkt aus als interessant erwiesen; es sind ihr bereits praktisch verwertbare Pharmaka entsprossen, und weitere Präparate mit interessanten Wirkungen befinden sich noch in eingehender pharmakologischer und klinischer Überprüfung. Um das Gesagte zu illustrieren, sei hier eine Übersicht der Typen dieser basisch substituierten Hydrazine gegeben:

Basisch substituierte Hydrazinderivate

Chemische Reihe	Beispiele
I Monosubstituierte Hydrazine	H_3C, H_3C $N-(CH_2)_n-NH-NH_2$; $N-Alkylen-NH-NH_2$; H_3C-N $-NH-NH_2$
II 1,2-Disubstituierte Hydrazine	H_3C, H_3C $CH-N$ $-NH-NH-CH_3$
$N-Alkylen-NH-NH-$ (Acyl (IIa) oder Alkyl, Aryl (IIb))	H_3C-N $-NH-NH-$; H_3C-N $-NH-NH-COCH_3$
III 1,1-Disubstituierte Hydrazine	H_3C, H_3C $CH-N$ $-N-NH_2$ $CO-CH_2-CH_3$; $N-Alkylen-N-NH_2$ (Acyl); H_3C, H_3C $N-CH_2-CH_2-CH-N-NH_2$ CH_3 $CO-CH_3$

Diese Hydrazine können auf mehreren Wegen dargestellt werden; wir führen in den nachfolgenden drei Tabellen verschiedene dieser Möglichkeiten auf:

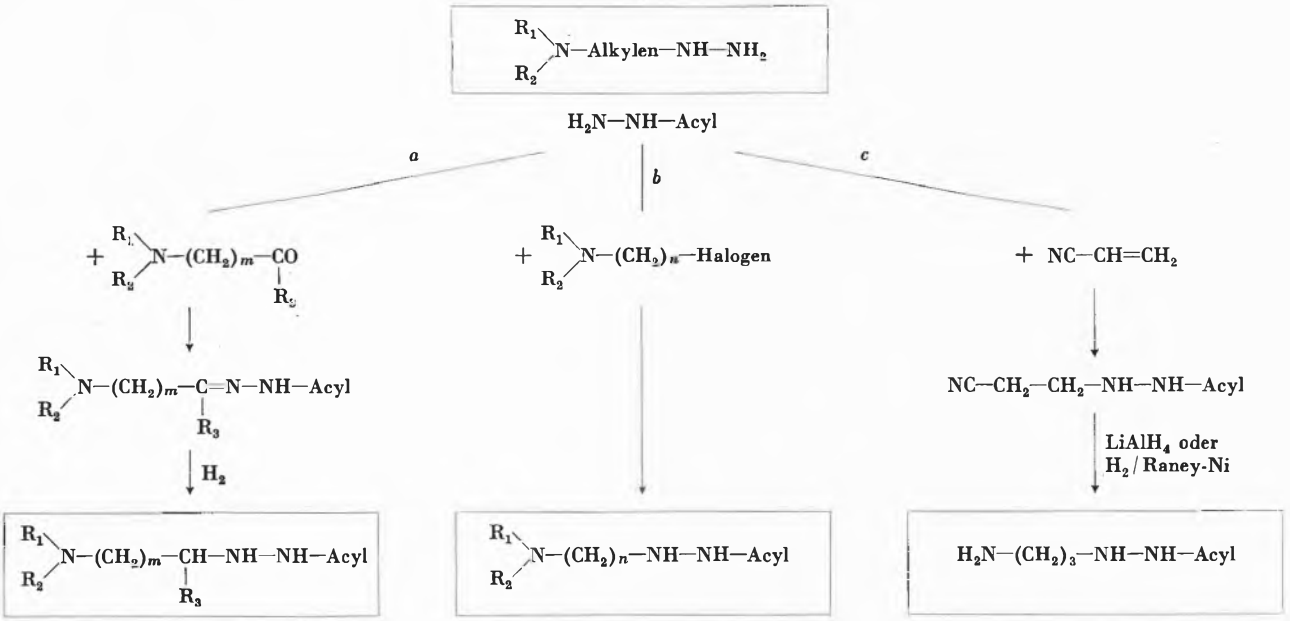
[16] J.J. Burns, R.K. Rose, S. Goodwin, J. Reichenthal, E.C. Horning und B.B. Brodie, *J. Pharmacol. Exper. Therap. 113* (1955) 481.

[17] Belg. Pat. 605302, 605303, 605304, 606715.

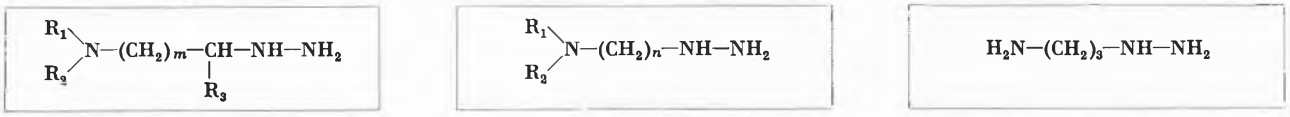
[18] Vgl. E. Jucker, *Angew. Chem. 71* (1959) 321.

[19] A. Ebnöther, E. Jucker, A. Lindenmann, E. Rissi, R. Steiner, R. Süess und A. Vogel, *Helv. Chim. Acta 42* (1959) 533.

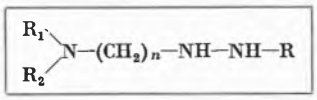
Synthese von Hydrazinen vom Typus I



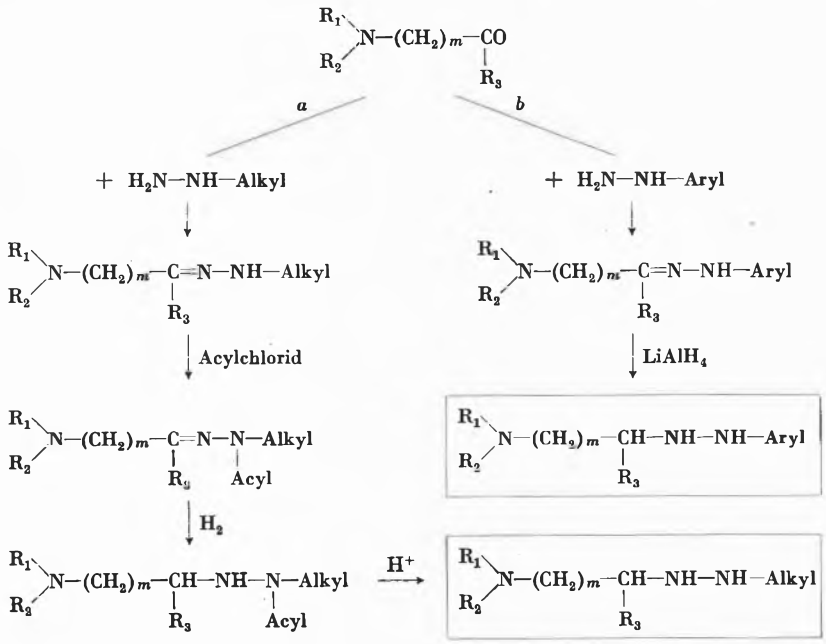
Hydrazine vom Typus IIa. Das tert. N-Atom kann mit der Alkylen-Kette zu einem Ring geschlossen sein.

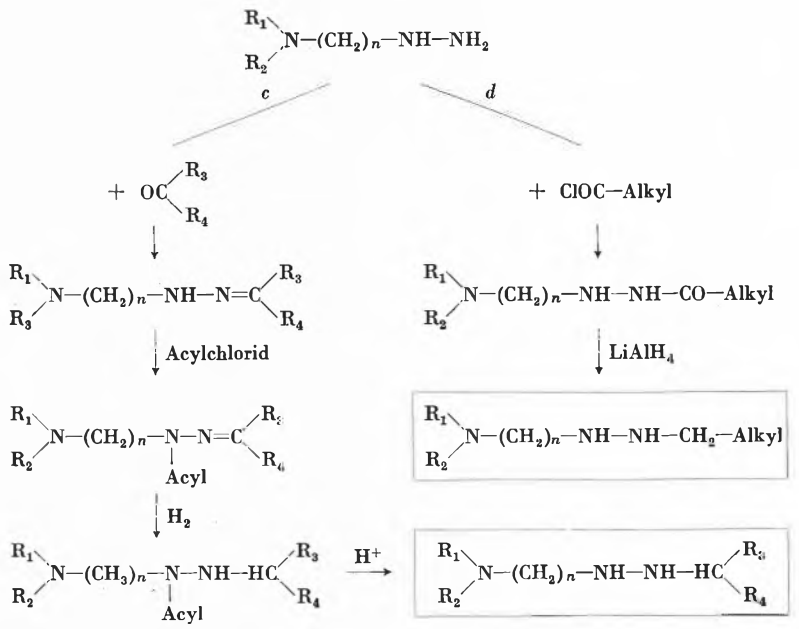


Synthese von Hydrazinen vom Typus IIb

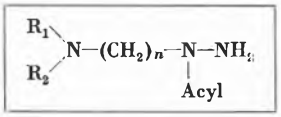


Das tert. N-Atom kann mit der Alkylen-Kette zu einem Ring geschlossen sein

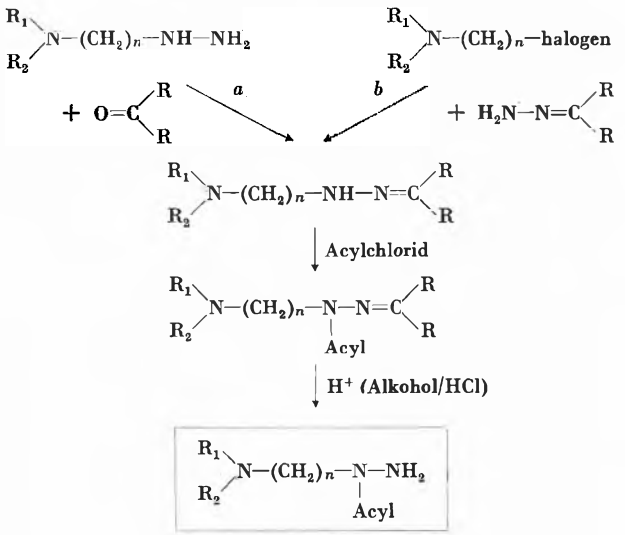




Synthese von Hydrazinen vom Typus III

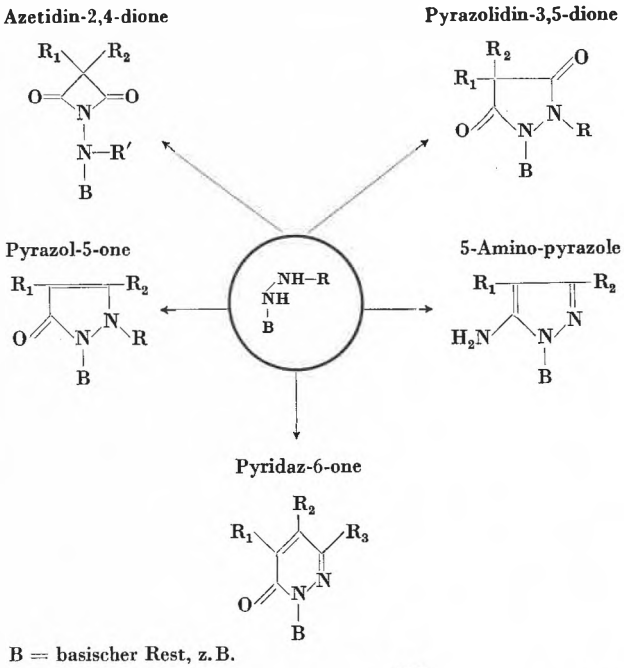


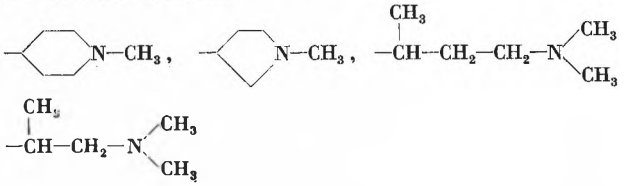
Das tert. N-Atom kann mit der Alkylen-Kette zu einem Ring geschlossen sein



Einzelne dieser Hydrazine besitzen bemerkenswerte monoaminoxydasehemmende Wirkungen. Ihre Hauptverwendung besteht aber in der Möglichkeit, aus ihnen 4-, 5- und 6-gliedrige Heterozyklen zu synthetisieren. Diese sind insofern neuartig, als sie als Substituenten an einem Ring-N Reste mit basischem Stickstoff enthalten. In der folgenden Tabelle sind Prototypen von Ringsystemen aufgeführt, die wir ausgehend von den neuen Hydrazinen aufgebaut haben:

Neue heterozyklische Derivate von basisch substituierten Hydrazinen





Bevor wir zur eingehenderen Besprechung dieser neuen Entwicklungen übergehen, sei noch erwähnt, daß die auf diese Weise erstmals dargestellten N-Amino-azetidindione im pharmakologischen Versuch sehr ausgeprägte antiphlogistische Wirkungen entfalten, die Amino-

pyrazole ein interessantes, sehr breites Wirkungsspektrum aufweisen, das analgetische, antiphlogistische, serotoninhemmende und adrenolytische, blutdrucksenkende neben narkosepotenzierenden Eigenschaften umfaßt. Die Pyrazolone zeichnen sich in erster Linie durch praktisch verwertbare analgetische, spasmo-analgetische und serotoninhemmende Wirkungen aus, wobei namentlich die letzteren bei Hydrazinderivaten bis anhin nicht beobachtet wurden und somit ein Novum darstellen. Basisch substituierte Pyrazolidindione zeigten im pharmakologischen Versuch gute antiphlogistische Eigenschaften, und Pyridazone waren charakterisiert durch analgetische Effekte. Im folgenden wollen wir dazu übergehen, diese Substanzgruppen ausführlicher zu behandeln, wobei besonderes Gewicht auch auf die Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung gelegt wird.

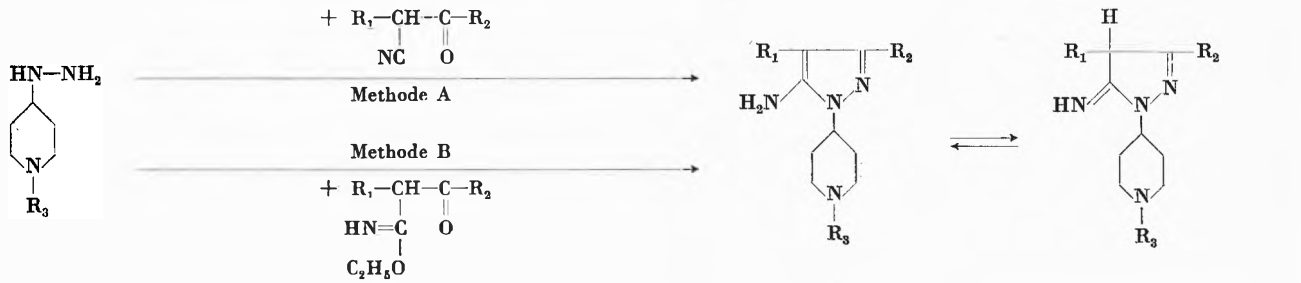
Während Pyrazolone und Pyrazolidin-dione seit der Entdeckung des Antipyrins in praktisch nicht nachlassendem Maß chemisch bearbeitet worden sind, ist die Gruppe der Pyrazole bedeutend schwächer ausgebaut worden. Dies hängt vielleicht auch damit zusammen, daß bis heute nur wenige Pyrazolderivate eine praktische Bedeutung als Arzneimittel erlangt haben, die sich bei weitem nicht mit der Bedeutung des Antipyrins, Amidopyrins, Phenylbutazons messen läßt. Zu Beginn unserer Untersuchungen waren Amino-pyrazole noch sehr wenig bekannt, und kein Präparat dieser Reihe war unseres Wissens jemals praktisch als Medikament verwendet worden, wenn man von einem bakteriostatisch wirksamen Sulfonamidderivat absieht. Da Amino-pyrazole in tautomeren Formen vorliegen können, haben sie uns auch deshalb schon ganz besonders interessiert, weil wir durch vergleichende Untersuchungen die Wechselbeziehungen Struktur–Wirkung bei diesen Verbindungen im Vergleich zu den später noch zu erwähnenden Pyrazolonen abklären wollten. Ausgehend von diesen Überlegungen, wurde eine recht große Zahl von 5-Amino-pyrazolen synthetisiert, die alle dadurch gekennzeichnet waren, daß sie am Stickstoffatom 1 noch einen basischen Rest tragen. Die untenstehende Tabelle faßt die wichtigsten Gruppen dieser neuen Reihe zusammen. Sie zeigt auch, daß der Substituent am Stickstoffatom 1 aus einem Aminoalkyl- oder einem Pyrrolidyl- bzw. Piperidyl-Rest besteht.

Auch die übrigen Stellen der Molekel sind recht mannigfaltig substituierbar: So kann am C3 eine Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder auch Trifluormethyl-Gruppe haften. C4 trägt bei unsern Präparaten im allgemeinen eine Phenyl-, Thienyl- oder *p*-Halogen-phenyl-Gruppe. Die fünfständige Aminogruppe schließlich kann frei oder substituiert vorliegen.

Die Synthese dieser Verbindungen wurde so durchgeführt, daß die früher schon erwähnten basisch substituierten Hydrazine mit einem substituierten Acylessigsäurenitril kondensiert wurden. Die Substituenten dieses Nitrils erscheinen dann als Substituenten am C3 und C4 des Pyrazolringes.

Im Rahmen einer Übersichtsdarstellung kann jede einzelne Substanzgruppe aus naheliegenden Gründen nicht bis in alle Details behandelt werden. Wir werden somit auch bei diesen Amino-pyrazolen nur einige besonders charakteristische Merkmale herausgreifen und besprechen. Besonders augenfällig ist das breite Wirkungsspektrum dieser Substanzgruppe. Die Untersuchungen von A. Cerletti, M. Taeschler und Mitarbeitern in unsern medizinisch-biologischen Laboratorien, die an zahlreichen Amino-pyrazolen obiger Art durchgeführt wurden, haben folgendes ergeben: Amino-pyrazole mit einem basischen Substituenten am N1 und aliphatischen bzw. aromatischen Resten an C3 und C4 zeigen ganz allgemein eine adrenalinhemmende Wirkung, eine sehr ausgeprägte Serotoninhemmung, Narkose-

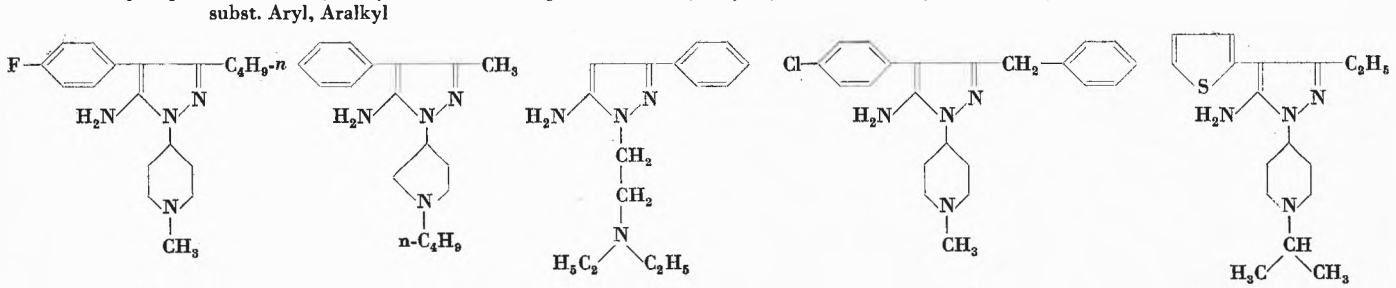
Synthese und Beispiele von 5-Amino-pyrazolen



R_1, R_2 = H, nied. Alkyl, Aryl, subst. Aryl, Aralkyl

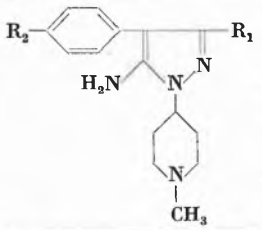
R_2 auch Thienyl, Pyridyl

R_3 = nied. Alkyl



potenzierung, Hemmung des Formalin- und des Serotoninödems, eine ausgeprägte Blutdrucksenkung, Hemmung des Nicotinstreckkrampfes, sowie Analgesie. Dieses Wirkungsspektrum spricht für eine zentralnervöse Wirkung dieser Präparate, wobei nicht alle Vertreter dieser neuen Gruppe all diese Wirkungen in gleichem Maße besitzen. Die wirksamsten Vertreter dieser Reihe enthalten in Stellung 3 eine Alkylgruppe und in Stellung 4 eine *p*-Chlor- oder *p*-Fluorphenyl-Gruppe. Auch Trifluormethyl und Benzyl an C3 ergeben sehr wirksame Präparate. Am N1 führt eine N-Alkyl-piperidyl-Gruppe zu wirksamsten Präparaten, während Aminoalkyl-Substitution einen starken Wirkungsabfall bewirkt. Vergleicht man nun die einzelnen der hier aufgezählten Wirkungen bei einzelnen Prototypen dieser Serie mit typischen Vergleichssubstanzen, dann muß man feststellen, daß es sich in jedem Fall um ausgeprägte, zum Teil spezifische Wirkungen handelt.

Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung bei einigen 5-Amino-pyrazolen

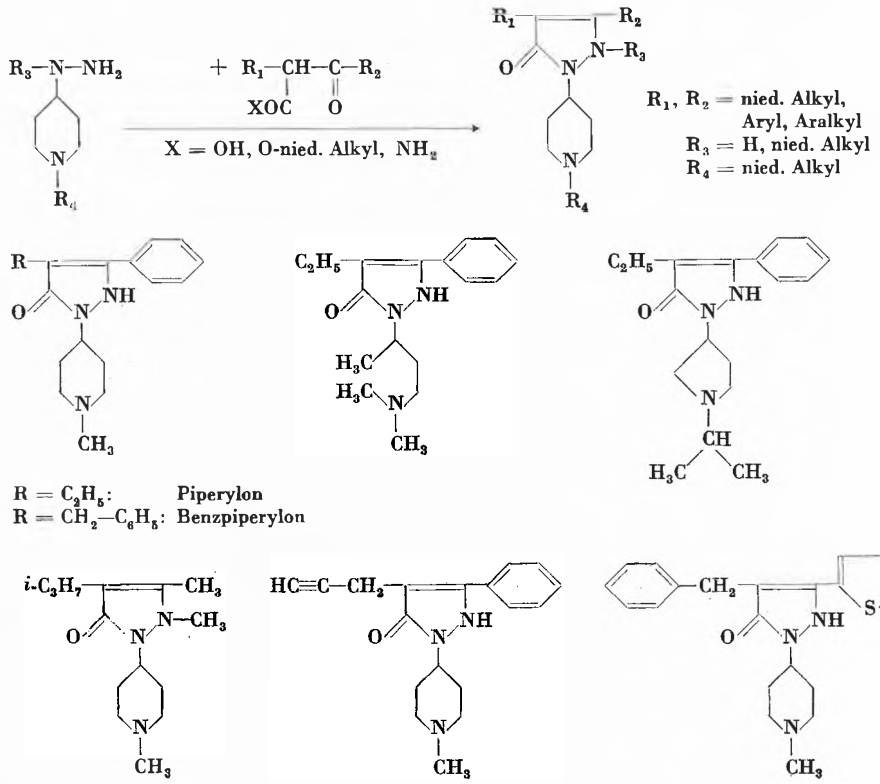


R_1	R_2	Adrenalinhemmung *in vitro* x mal schwächer als DHE	Serotoninhemmung *in vitro* x mal stärker als Piperylon	Narkosepotenzierung ED_{50} mg/kg s.c. (Mäuse)	Ödemhemmung bei Ratten ED_{20} mg/kg s.c. Serotoninödem	Ödemhemmung bei Ratten ED_{20} mg/kg s.c. Formalinödem	Hemmung des Nikotinstreckkrampfes bei Mäusen ED_{50} in mg/kg s.c.	Akute Toxizität (Mäuse) LD_{50} in mg/kg s.c.
CH_3	H	55		41	10	27	7	450
i-C_3H_7	Cl	30	22	3,3	0,3	20	4	180
CF_3	Cl	7,5	4,4	4,4	1,2	7	1,4	250
n-C_4H_9	F	15	130	8,5	0,28	40	2,8	200

Es wurde auch schon erwähnt, daß bisher praktisch alle Abwandlungen der Amidopyrinstruktur zu unwirksamen Substanzen geführt haben und daß sich bis heute aus der Gruppe der klassischen Pyrazolone und Pyrazolidindione lediglich etwa ein halbes Dutzend Präparate zur Verwendung als Analgetika und Antiphlogistika eignen. Um so erstaunlicher war es eigentlich, daß sich eine ganze Reihe basisch substituierter Pyrazolone als interessante, auch bei rheumatischen Erkrankungen praktisch verwertbare Analgetika, Spasmo-Analgetika und Serotoninhemmer erwiesen hat.

Die Synthese dieser neuartigen Pyrazolon-Verbindungen konnte auf mehreren Wegen bewerkstelligt werden. Hier sei z. B. der Umsatz geeignet substituierter β-Ketocarbonsäuren und entsprechender reaktionsfähiger Derivate mit den basisch substituierten Hydrazinen erwähnt:

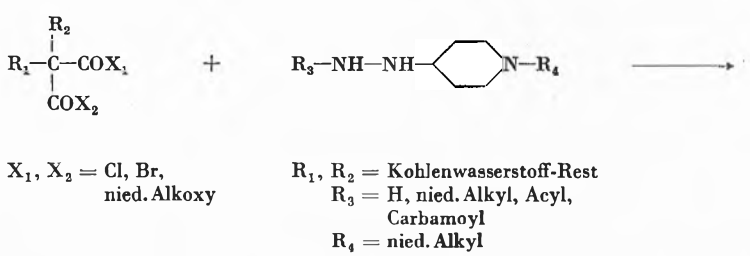
Synthese und Beispiele von Pyrazol-5-onen



Die pharmakologische Prüfung hat gezeigt, daß einzelne Vertreter dieser basisch substituierten Pyrazolone charakteristische analgetische und antiphlogistische Wirkungen, vor allem aber einen namhaften Antagonismus gegen Serotonin aufweisen. Gerade diese letztgenannte Wirkung ist bei den klassischen, phenylsubstituierten Pyrazolonen, wie Aminopyrin, Antipyrin und Phenylbutazon, praktisch nicht vorhanden. Aus der Reihe dieser Substanzen ging bereits ein Präparat, das Piperylon, als gut verträgliches und mildes Analgetikum und Spasmolytikum hervor, und weitere Substanzen dürften auf Grund ihrer erwähnten Eigenschaften bei rheumatischen Affektionen praktisch verwertbar sein. Es ist überraschend, daß einzelne Präparate dieser Reihe bei direktem Vergleich am gleichen Organ in zahlreichen Versuchen als Serotonin-Hemmer sich gewichtsmäßig als dem Lysergsäure-diäthylamid ebenbürtig erweisen. Von besonderem Vorteil erscheint auch die geringe Toxizität und das praktisch vollständige Fehlen von Nebenwirkungen bei Piperylon und Benzpiperylon. So ist z. B. die ulcerogene Wirkung bei beiden Präparaten praktisch nicht vorhanden. Die eingehende pharmakologische Prüfung hat darüber hinaus eindeutig gezeigt, daß sowohl Piperylon als auch Benzpiperylon eine zentrale antiemotionelle Wirkung ausübt, die sich im betreffenden Versuch in der Hemmung der emotionellen Defäkation äußert.

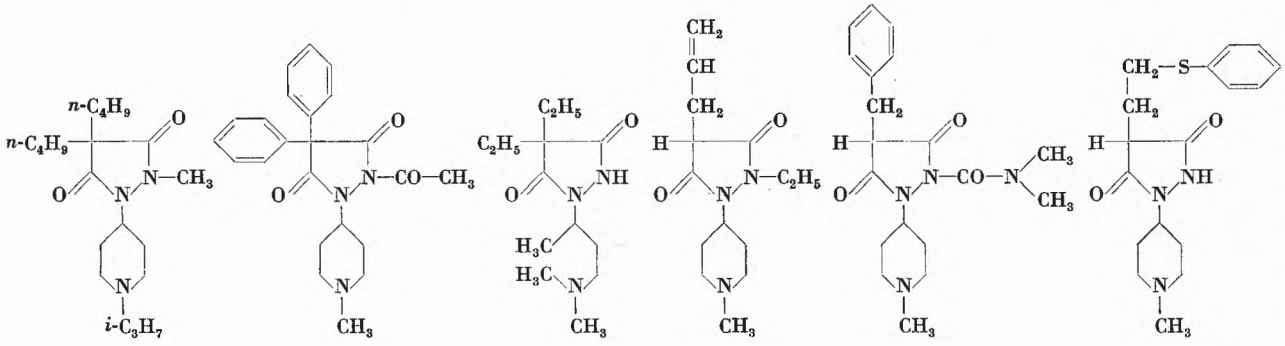
Während der Bearbeitung der eben besprochenen Pyrazolone war es naheliegend, auch die entsprechenden basisch substituierten Pyrazolidin-dione zu synthetisieren. Diese Klasse schien uns damals von besonderem Interesse, weist sie doch eine gewisse Ähnlichkeit mit Verbindungen von der Art des Phenylbutazons auf. Im Gegensatz zu diesen letzteren Substanzen figuriert Phenylhydrazin nicht mehr als Bestandteil der Molekel, und es war somit anzunehmen, daß aus beiden Reihen verschiedene Stoffwechselprodukte hervorgehen würden. Wir haben im Laufe dieser Arbeiten folgende Gruppen von Pyrazolidin-dionen aufgebaut:

Synthese und Beispiele von Pyrazolidin-3,5-dionen

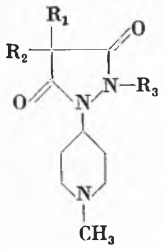


X_1, X_2 = Cl, Br, nied. Alkoxy

R_1, R_2 = Kohlenwasserstoff-Rest
R_3 = H, nied. Alkyl, Acyl, Carbamoyl
R_4 = nied. Alkyl

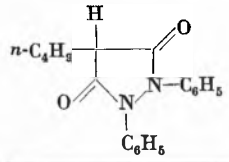


Die Synthese dieser Präparate erfolgte durch Umsatz von reaktionsfähigen Malonsäurederivaten mit den basisch substituierten Hydrazinen. Die so erhaltenen Pyrazolidin-dione wurden eingehend pharmakologisch geprüft. Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß verschiedene Präparate dieser Reihe im Formalinödemtest an der Ratte eine ausgeprägte, besonders in niedrigen Dosen eindrucksvolle antiphlogistische Wirkung entfalten:



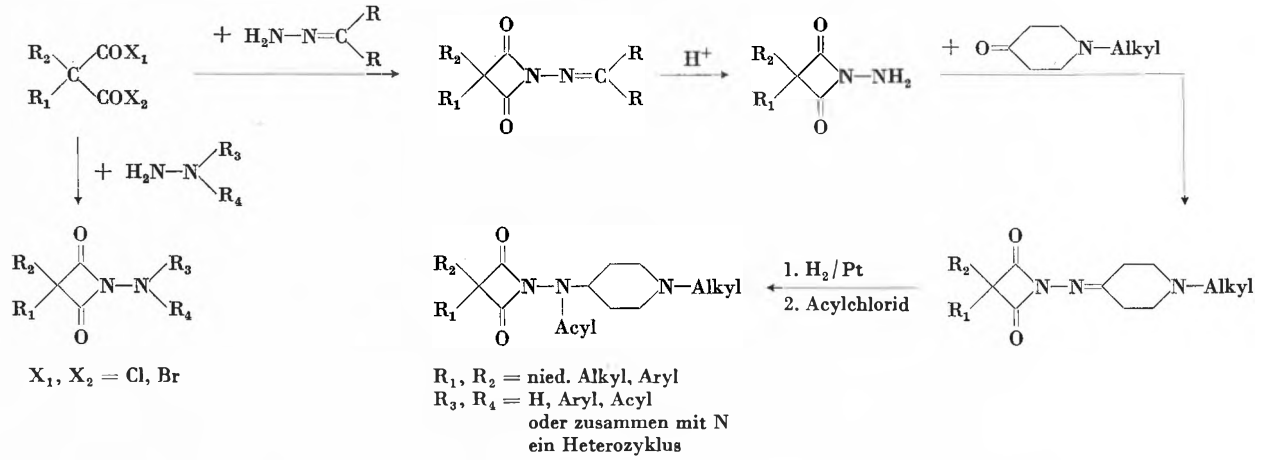
Antiphlogistische Wirkung einiger Pyrazolidin-3,5-dione im Formalinödemtest (Mäuse)

			Dosierung (mg/kg)			
R_1	R_2	R_3	25	50	100	200
n-Propyl	H	*i*-Propyl	−6,4	− 8,4	−14,4	−22,0
Cyclohexyl	H	*i*-Propyl	−3,4	− 5,7	− 8,4	−21,4
Äthyl	Äthyl	H	−3,8	−12,8	−10,6	−10,9
Benzyl	Benzyl	H	−1,9	− 4,8	− 6,8	−15,0
Äthyl	Äthyl	*i*-Propyl	−0,5	−10,0	−15,0	−22,3
n-Butyl	*n*-Butyl	*i*-Propyl	−6,8	−13,0	−20,9	−36,5
Äthyl	Äthyl	Acetyl	−5,0	−11,4	−15,9	−13,0
n-Butyl	H	Dimethyl-carbamoyl	−7,8	−10,4	− 9,0	−14,7
Phenylbutazon			0	− 1,9	−12,1	−28,0



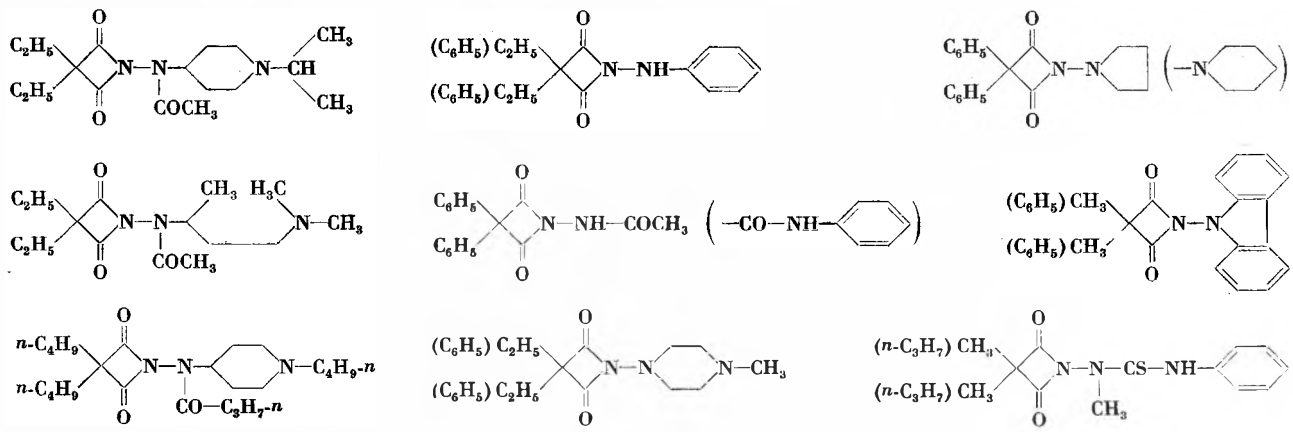
Beim Umsatz von Hydrazinen oder Aminen mit Malonsäuren sind in erster Linie die entsprechenden Dihydrazide bzw. Diamide und Dioxo-pyrazolidine als Reaktionsprodukte zu erwarten. Bei den eben beschriebenen entsprechenden Synthesen entstand aber in manchen Fällen außer dem erwarteten Dioxopyrazolidin noch ein weiteres Reaktionsprodukt, dessen Struktur mit Sicherheit als die eines Malonimids ermittelt werden konnte. Imide von Dicarbonsäuren mit fünf- und sechsgliedrigen Ringen waren schon seit langem bekannt und gut untersucht. Die Darstellung einer Verbindung mit Malonimidstruktur, obwohl mehrmals vermutet, war aber erst STAUDINGER und Mitarbeitern 1914 gelungen, und zwar beim Umsatz von Diphenylketen mit Phenylisocyanat. Seither waren bis zur Inangriffnahme unserer eigenen Arbeiten lediglich zwei weitere Malonimide beschrieben worden, und zwar 1953 von LANDQUIST und STACEY. Die Tatsache, daß diese interessanten Vierringverbindungen sich bei unsern Umsetzungen zwischen disubstituierten Malonsäurederivaten und Hydrazinen bzw. primären Aminen leicht bildeten, hat uns überrascht und auch veranlaßt, diese interessante neuartige Substanzgruppe eingehend zu untersuchen. Im Verlaufe dieser Arbeiten wurde eine große Zahl von Azetidin-dionen hergestellt, die den folgenden Gruppen entstammen:

Synthese und Beispiele von Azetidin-2,4-dionen



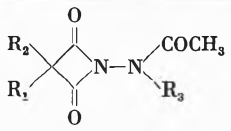
X_1, X_2 = Cl, Br

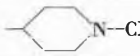
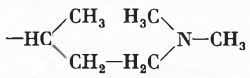
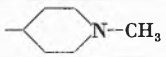
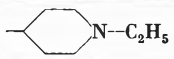
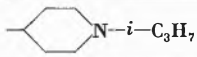
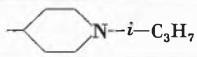
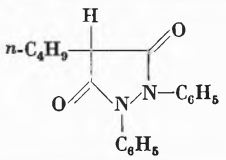
R_1, R_2 = nied. Alkyl, Aryl
R_3, R_4 = H, Aryl, Acyl
oder zusammen mit N
ein Heterozyklus



Einzelne dieser Präparate zeigten im pharmakologischen Versuch nach der Granulobeutelmethode eine sehr ausgeprägte antiphlogistische Wirkung:

Antiphlogistische Wirkung einiger Azetidin-2,4-dione im Formalinödemtest (Mäuse)



R_1	R_2	R_3	Formalinödemhemmung (%) bei ... mg/kg 6,25	12,5	25	50	100	200	Wirkungsvergleich mit Phenylbutazon
Äthyl	Äthyl		0	0	– 5,2	–16,6	–22,5	–32,0	260
Äthyl	Äthyl		0	0	– 6,9	–11,9	–23,7	–31,5	250
n-Butyl	*n*-Butyl		–5,0	–10,2	–21,8	–17,7	–21,0	–30,9	700
Äthyl	Äthyl		0	0	– 6,8	–17,4	–28,6	–40,7	280
Äthyl	Äthyl		0	–9,2	–19,2	–23,5	–30,5	–37,7	730
n-Propyl	*n*-Propyl		–4,6	–16,9	–25,9	–28,1	–28,4	–	1000
	Phenylbutazon		0	0	0	– 1,9	–21,1	–28,0	100

In dieser Zusammenstellung bedeuten die den einzelnen Dosen zugeordneten Zahlen Prozentwerte, und zwar in bezug auf die Hemmung des Exsudates. Der Versuch selbst wird so durchgeführt, daß unter der Rückenhaut der Mäuse zunächst ein Luftbeutel gebildet wird, in welchen eine geringe Menge Crotonöl injiziert wird, worauf sich ein Granulombeutel bildet. Die entzündeten Wandgewebe reagieren daraufhin mit einer Exsudatbildung, und es ist so möglich, durch Verabreichung der zu prüfenden Substanz und Vergleich mit Kontrolltieren die Hemmung der Exsudatbildung zu bestimmen und in Prozenten auszudrücken.

Wir haben im letzten Teil dieser Ausführungen versucht, einige neue Entwicklungen auf dem Sektor der chemischen Rheumaforschung anzudeuten. Dabei kann es sich natürlich nur um eine beschränkte Auswahl aus den zahlreichen Bestrebungen zur Schaffung von neuen, beim Rheumakomplex wirksamen Heilmittel handeln. Die Erkenntnis der Bedeutung der rheumatischen Erkrankungen hat zu einer enormen Intensivierung der chemischen, biochemischen, pharmakologischen und klinischen Untersuchungen geführt, und es ist anzunehmen, daß im Laufe der nächsten Jahre dem Arzt weitere Medikamente zur Bekämpfung dieser Krankheiten oder zur Milderung der Leiden zur Verfügung gestellt werden können. Nur am Rande sei hier erwähnt, daß dieses Forschungsgebiet ganz besonders deshalb schwierig und zeitraubend ist, weil noch keine eindeutig schlüssigen pharmakologischen Testmethoden vorhanden sind, die eine klare Beurteilung der Wirkungen dieser Präparate erlauben. Gerade dieser Faktor erschwert hier die Forschungsarbeit, so daß die chemische Rheumaforschung zu den langwierigsten und schwierigsten Forschungsarbeiten überhaupt gezählt werden muß. In Anbetracht der großen Bedeutung, die diesem Problem in jeder Hinsicht zukommt, bemühen sich Arbeitsgruppen in allen Teilen der Welt um seine Lösung, und es ist im Interesse all der vom Rheumakomplex Betroffenen zu hoffen, daß diese Bestrebungen von Erfolg gekrönt sein werden.

Der Verfasser möchte auch hier seinen Mitarbeitern, den Herren Dres. Ebnöther, Gadient, Gmünder, Lindenmann, Rissi, Steiner, Süess und Vogel, die seit Jahren an der Bearbeitung dieser Probleme mitbeteiligt sind, bestens danken. Herrn Dr. Renz sei Dank ausgesprochen für anregende Diskussionen und Herrn Dr. Cerletti, Herrn Dr. Taeschler und ihren Mitarbeitern für die medizinisch-biologische Untersuchung der synthetisierten Präparate. Herrn Dr. Frossard sei für seine wertvolle Hilfe bei der Ausarbeitung des Manuskriptes gedankt.