

PROGRESS IN DRUG



EAR



4

Fortschritte der Arzneimittelforschung
Progress in Drug Research
Progrès des recherches pharmaceutiques

Herausgegeben von / Edited by / Rédigé par
ERNST JUCKER, Basel

Vol. 4

Autoren / Authors / Auteurs

H. HERBST, N. J. HARPER, E. SCHLITTLER, J. DRUEY and A. MARXER,
H. GRASSHOF, J. C. ARCOS and M. ARCOS



1962

BIRKHÄUSER VERLAG BASEL
UND STUTTGART

INHALT / CONTENTS / SOMMAIRE

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete therapeutisch verwendbarer organischer Schwefelverbindungen	9
Von H. HERBST	
Drug Latentiation	221
By N. J. HARPER	
Antihypertensive Agents	295
By E. SCHLITTLER, J. DRUEY and A. MARXER	
Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirksamkeit bei Lokalanaesthetica	353
Von H. GRASSHOF	
Molecular Geometry and Mechanism of Action of Chemical Carcinogens	407
By J. C. ARCOS and M. ARCOS	
Sachverzeichnis	583

FORTSCHRITTE DER ARZNEIMITTELFORSCHUNG
PROGRESS IN DRUG RESEARCH
PROGRÈS DES RECHERCHES PHARMACEUTIQUES
VOL. 4

PRÉFACE

Des développements nouveaux dans certains secteurs des recherches pharmaceutiques et le désir de conserver aux différents articles leur valeur d'actualité, ont conduit à faire paraître ce volume IV de la série «Progrès des recherches pharmaceutiques» un peu plus tôt que prévu d'abord. Sa structure et le mode de préparation des divers chapitres, sont semblables à ceux des trois volumes précédents: en effet, les nombreuses recensions et des communications personnelles portent l'éditeur à croire que l'exposé des domaines particuliers de la recherche sous forme d'aperçus séparés correspond aux besoins et aux vœux des lecteurs.

L'éditeur saisit cette occasion d'exprimer ses vifs remerciements à tous ceux qui l'ont soutenu et aidé dans son travail par leurs conseils, leurs suggestions et leurs critiques; il espère pouvoir compter, à l'avenir aussi, sur la collaboration, l'expérience et l'appui dont il a bénéficié si largement jusqu'ici de la part de ses collègues. C'est ainsi seulement que la nouvelle série peut devenir un instrument utile à la recherche pharmaceutique et remplir le but qui lui est assigné.

Les auteurs de ce volume se sont astreint volontiers à un travail considérable; qu'ils en soient ici sincèrement remerciés. Ma reconnaissance s'adresse aussi à la maison d'édition et d'impression Birkhäuser, pour la présentation soignée et adéquate de l'ouvrage.

Dr. E. JUCKER

Pharmaceutical-Chemical Laboratory

SANDOZ LTD. BASEL

Fortschritte der Arzneimittelforschung
Progress in Drug Research
Progrès des recherches pharmaceutiques

Herausgegeben von / Edited by / Rédigé par
ERNST JUCKER, Basel

Vol. 4

Autoren / Authors / Auteurs

H. HERBST, N. J. HARPER, E. SCHLITTLER, J. DRUEY and A. MARXER,
H. GRASSHOF, J. C. ARCOS and M. ARCOS



1962

BIRKHÄUSER VERLAG BASEL
UND STUTTGART

© Birkhäuser Verlag Basel 1962
Druck von Birkhäuser AG, Basel
Printed in Switzerland

VORWORT

Bedingt durch neue Entwicklungen auf verschiedenen Sektoren der Arzneimittelforschung und im Bestreben, die Aktualität der einzelnen Beiträge zu erhalten, erscheint der vorliegende vierte Band der Reihe «Fortschritte der Arzneimittelforschung» etwas früher als vorgesehen. Sein Aufbau und die Art der Darstellung einzelner Kapitel blieb gleich wie bei den vorhergehenden drei Bänden, da diese Art der Übersichten einzelner Forschungsgebiete – wie aus zahlreichen Rezensionen und persönlichen Zuschriften hervorzugehen scheint – dem Bedürfnis und Wunsch des Lesers entspricht. Der Herausgeber möchte auch an dieser Stelle all jenen, die ihn mit Ratschlägen, Anregungen und Kritik unterstützt und in seiner Arbeit gefördert haben, bestens danken, und er hofft, auch in der Zukunft auf die ihm bisher in so hohem Masse zur Verfügung gestellte Mitarbeit, Erfahrung und Unterstützung von Fachkollegen zählen zu dürfen. Nur so kann sich diese Reihe zu einem nützlichen Werkzeug der Arzneimittelforschung gestalten und ihrer wahren Aufgabe gerecht werden.

Die Autoren dieses Bandes haben sich bereitwilligst der grossen Arbeit unterzogen; es sei ihnen dafür bestens gedankt. Dem Verlag und der Druckerei Birkhäuser gebührt Dank für die gediegene, zweckentsprechende Ausstattung des Werkes.

PREFACE

As a result of new developments in various branches of drug research and in an endeavour to maintain the actuality of the individual contributions, the present fourth volume of the series 'Progress in Drug Research' makes its appearance somewhat sooner than originally intended. In numerous reviews and letters received readers have expressed their appreciation of the manner in which the various fields of research have been dealt. We have therefore maintained the same mode of presentation in the present volume.

The editor would like to take this opportunity of thanking those who have supported and encouraged him by their suggestions and constructive criticism. He sincerely hopes that in the future he will be able to depend upon the co-operation, experience and support which he has hitherto enjoyed from his colleagues. It is only in this manner that this series can become a valuable aid in drug research and fulfill its real purpose.

The authors are thanked for their willingness in undertaking the very considerable amount of work that necessarily goes into such a volume. The publishers and printers Birkhäuser are thanked for the excellent and well planned presentation of the volume.

PRÉFACE

Des développements nouveaux dans certains secteurs des recherches pharmaceutiques et le désir de conserver aux différents articles leur valeur d'actualité, ont conduit à faire paraître ce volume IV de la série « Progrès des recherches pharmaceutiques » un peu plus tôt que prévu d'abord. Sa structure et le mode de préparation des divers chapitres, sont semblables à ceux des trois volumes précédents: en effet, les nombreuses recensions et des communications personnelles portent l'éditeur à croire que l'exposé des domaines particuliers de la recherche sous forme d'aperçus séparés correspond aux besoins et aux vœux des lecteurs.

L'éditeur saisit cette occasion d'exprimer ses vifs remerciements à tous ceux qui l'ont soutenu et aidé dans son travail par leurs conseils, leurs suggestions et leurs critiques; il espère pouvoir compter, à l'avenir aussi, sur la collaboration, l'expérience et l'appui dont il a bénéficié si largement jusqu'ici de la part de ses collègues. C'est ainsi seulement que la nouvelle série peut devenir un instrument utile à la recherche pharmaceutique et remplir le but qui lui est assigné.

Les auteurs de ce volume se sont astreint volontiers à un travail considérable; qu'ils en soient ici sincèrement remerciés. Ma reconnaissance s'adresse aussi à la maison d'édition et d'impression Birkhäuser, pour la présentation soignée et adéquate de l'ouvrage.

Dr. E. JUCKER

Pharmaceutical-Chemical Laboratory

SANDOZ LTD. BASEL

INHALT / CONTENTS / SOMMAIRE

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete therapeutisch verwendbarer organischer Schwefelverbindungen	9
Von H. HERBST	
Drug Latentiation	221
By N. J. HARPER	
Antihypertensive Agents	295
By E. SCHLITTLER, J. DRUEY and A. MARXER	
Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirksamkeit bei Lokalanaesthetica	353
Von H. GRASSHOF	
Molecular Geometry and Mechanism of Action of Chemical Carcinogens	407
By J. C. ARCOS and M. ARCOS	
Sachverzeichnis	583

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiete therapeutisch verwendbarer organischer Schwefel-Verbindungen

Von HORST HERBST, Frankfurt/M.-Höchst

1.	Einleitung	11
1.1	Schwefelverbindungen im Organismus	14
1.2	Übersicht über die zu behandelnden Verbindungen.	16
2.	Chemotherapeutika und Antibiotika	17
2.1	Chemotherapie bakterieller Infektionen mit <i>p</i> -Aminobenzolsulfonamiden	17
2.11	Übersicht	17
2.12	Heterocyclisch substituierte <i>p</i> -Aminobenzolsulfonamide	18
2.121	Sulfathiazole	18
2.122	Sulfathiadiazole	19
2.123	Sulfapyrimidine	20
2.124	Sulfisoxazole und Sulfoxazole	22
2.125	Sulfapyridazine	23
2.126	Sulfapyrazole	25
2.127	Sulfatriazine	25
2.128	Weitere Heterocyklen	26
2.13	Umsetzungsprodukte der Sulfonamide	28
2.131	Sulfonamidsalze und weitere Sulfonamid-Gruppen enthaltende Verbindungen	28
2.132	N ¹ -acylierte Sulfonamide	30
2.133	N ⁴ -acylierte Sulfonamide	30
2.134	Reaktionsprodukte mit Formaldehyd	31
2.14	Sulfonamide heterocyclischer Systeme	32
2.15	Kombinationspräparate	32
2.16	Verhalten im Organismus	33
2.17	Neuere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus	34
2.18	Neuere Bestimmungsmethoden	34
2.19	Übersicht über weitere Anwendungsgebiete der Sulfonamide	35
	Literaturverzeichnis	35
2.2	Benzolsulfonamide mit <i>p</i> -Halogen- u. a. Substituenten	42
	Literaturverzeichnis	43
2.3	Weitere antibakteriell wirksame Substanzen	43
2.31	Einführung	43
2.32	Thioharnstoffe und Derivate	44
2.33	Thiosemicarbazone und ähnliche Verbindungen	44
2.34	Sulfide, Sulfone	45
2.35	Sulfonsäure-Derivate	46

2.36	1,3-Propandiol-Derivate	46
2.37	Thiophen-Verbindungen	47
2.38	Thiazol- und Thiazolidin-Verbindungen	48
2.39	Thiadiazol- und Thiadiazolidin-Verbindungen	49
2.310	Pyridin-Verbindungen, Pyridin-N-Oxyde	50
2.311	Mehrkernige Heterocyclus	50
	Literaturverzeichnis	52
2.4	Chemotherapie der Tuberkulose und Lepra	53
2.41	Zur Chemotherapie der Tuberkulose und Lepra	53
2.42	Sulfone	54
	2.421 Diaminodiphenylsulfon (DDS)	54
	2.4211 DDS	54
	2.4212 N-monosubstituierte DDS mit $-\text{CH}_2-\text{N}$ -Bindung	55
	2.4213 N-disubstituierte DDS mit $-\text{CH}_2-\text{N}$ -Bindung	56
	2.4214 Kernsubstituierte Diaminodiphenylsulfone	57
	2.4215 Weitere N-Substitution	58
	2.422 Weitere Sulfone	58
2.43	Sulfide und Sulfoxyde	59
2.44	Sulfonamide	59
2.45	Thiosemicarbazone	60
	2.451 Benzaldehyd-thiosemicarbazone	60
	2.4511 Übersicht	60
	2.4512 Oxybenzaldehyde	60
	2.4513 Aminobenzaldehyde	61
	2.4514 Benzaldehyde mit weiteren Substituenten	62
	2.452 Thiosemicarbazone anderer Aldehyde und Oxo-Verbindungen	63
	2.453 Thiosemicarbazone heterocyclischer Aldehyde	64
	2.4531 Pyridinaldehyde	64
	2.4532 Thiophenaldehyde	64
	2.4533 Andere heterocyclische Aldehyde	65
	2.4534 Weitere Anwendungsgebiete von Thiosemicarbazonen	65
2.46	Thiosemicarbazide	65
2.47	Thioharnstoffe	66
	2.471 Übersicht	66
	2.472 Diaryl-thioharnstoffe	67
	2.473 Phenyl-alkyl-thioharnstoffe	68
2.48	Derivate von Mono- und Di-Thiocarbonsäuren	69
2.49	Heterocyclische Verbindungen	70
2.410	Weitere diverse Verbindungen	71
	Literaturverzeichnis	72
2.5	Chemotherapie von Viruserkrankungen mit schwefelorganischen Verbindungen	80
2.51	<i>p</i> -Aminobenzolsulfonamide	80
2.52	Andere Sulfonamide und Sulfone	81
2.53	Thiosemicarbazone, Thioharnstoffe u. a. Verbindungen	82
	Literaturverzeichnis	84
2.6	Chemotherapie von Protozoen-Infektionen	85
2.61	Schwefelorganische Verbindungen gegen Sporozoen	85
	2.611 Sulfonamide u. a. Verbindungen gegen Coccidien	85
	2.612 Schwefelorganische Verbindungen gegen Plasmodien (Malaria), Toxoplasma	86
2.62	Schwefelorganische Amöbizide	87
2.63	Schwefelorganische Trypanocide	90
	Literaturverzeichnis	90
2.7	Neuere Arbeiten auf dem Penicillin-Gebiet	92
2.71	Übersicht	92

2.72	Biosynthese	92
2.721	Funktion des Penicillins im Stoffwechsel	92
2.722	C-, S-Quellen, Verwertung von Aminosäuren	93
2.723	Stoffwechsel der Phenyllessigsäure	95
2.724	Bildungsverhältnis der Penicilline, Mutanten	96
2.73	Syntheseversuche	97
2.74	Oral anwendbare Penicilline und Penicillin-Präparate	98
2.741	Penicillin-Salze	98
2.742	Säurebeständige Penicilline	100
2.7421	Penicillin V	100
2.7422	Weitere säurebeständige Penicilline	102
2.75	Neuere Penicillin-Derivate und Präparate zur Erreichung eines Depot-Effektes	103
2.751	Penicillin-Derivate	103
2.7511	Penicillin-Salze	103
2.7512	Penicillin-Ester	104
2.7513	Penicillin-Präparate mit Zusätzen	105
2.752	Präparate zur Verzögerung der Penicillin-Ausscheidung durch Blockierung der Nierenfunktion	106
2.76	Neuere Arbeiten zum Wirkungsmechanismus	107
2.761	Allgemeine Wirkungen auf das Bakterienwachstum	107
2.762	Bindung des Penicillins im Organismus	109
	Literaturverzeichnis	110
2.8	Übersicht über weitere schwefelhaltige Antibiotika	117
2.81	Überblick	117
2.82	Bacitracin	117
2.83	Weitere schwefelhaltige Antibiotika	118
2.84	Weitere isolierte schwefelhaltige Produkte	119
	Literaturverzeichnis	121
2.9	Chemotherapie von Wurmerkrankungen	123
2.91	Chemotherapie der Bilharziose (Thioxanthone u. a.)	123
2.92	Weitere Vermicide	126
	Literaturverzeichnis	127
3.	<i>Organotropika</i>	129
3.1	Multipotente Phenothiazin-Derivate	129
3.2	Teils phenothiazinähnlich zentral wirksame Verbindungen anderer Struktur	129
3.21	Thioxanthenderivate	129
3.22	Dibenzothiazepine	131
3.23	Ringoffene Verbindungen (Vorstufen)	132
3.24	Von Bruchstücken wirksamer Phenothiazine und ähnlicher Verbindungen abgeleitete Substanzen	133
3.25	Benzhydryl-Verbindungen	133
3.26	Thiophen-Verbindungen	134
3.27	1,3,4-Thiadiazole	135
3.28	Weitere Heterocyclen	135
	Literaturverzeichnis	136
3.3	Sulfonamide bei traumatischen und hämorrhagischen Schockzuständen	137
	Literaturverzeichnis	139
3.4	Schwefelhaltige blutdrucksenkende Verbindungen	139
	Literaturverzeichnis	139
3.5	Übersicht über neuere schwefelhaltige Spasmolytika und Muskelrelaxantia	140
3.51	Überblick	140
3.52	Thioessigsäureester	140
3.53	Thienyllessigäurederivate und andere Thiophen-Verbindungen	141
3.54	Derivate der Phenylcyclohexyllessigsäure	142

3.55	1,1-disubstituierte Propanole-(1)	143
3.56	Thiourethane	143
3.57	α -Amino- ω -alkyl(aryl) mercapto-alkane	144
3.58	Derivate aromatischer Heterocyclen	145
3.59	Thiazanone	146
3.510	Übersicht über weitere Substanzen	147
3.511	Antitussiva	148
	Literaturverzeichnis	148
3.6	Übersicht über neuere schwefelhaltige Anästhetika und Analgetika	150
3.61	Anästhetika	150
	3.611 Benzoesäure-Derivate	150
	3.612 Schwefelhaltige Falicaine	151
	3.613 Weitere Verbindungen	152
3.62	Analgetika	153
	Literaturverzeichnis	154
3.7	Schwefelhaltige Narkotika und Hypnotika	155
3.71	Thiobarbitursäuren	155
	3.711 Übersicht	155
	3.712 Konstitution und Wirkung	156
	3.713 Verhalten im Körper, Abbau	157
	3.714 Einzelne Verbindungen	159
	3.7141 5-Äthyl-5-(1-methylbutyl)-thiobarbitursäure (Thiopental)	159
	3.7142 5-Äthyl-5-(1-methylpropyl)-thiobarbitursäure (Inactin)	159
	3.7143 5-Allyl-5-cyclohexyl-thiobarbitursäure (Kemital)	160
	3.7144 5-Allyl-5-(1-methylbutyl)-thiobarbitursäure (Surital)	160
	3.7145 5-Allyl-5-(1-methylpropyl)-thiobarbitursäure (Baytinal)	160
	3.7146 5-Methylthioäthyl-5-(1-methylbutyl)-thiobarbitursäure (Thiogenal)	161
	3.715 N-alkylierte Thiobarbitursäuren	161
	3.716 Weitere substituierte Thiobarbitursäuren	162
3.72	Übersicht über weitere schwefelhaltige Narkotika	162
	3.721 Tetrahydropyridindione und ähnliche Substanzen	162
	3.722 Weitere Verbindungen	164
3.73	Schwefelorganische Verbindungen bei Barbiturat-Vergiftungen (Barbiturat-Antagonisten)	165
	Literaturverzeichnis	165
3.8	Sulfonamide als orale Antidiabetika	168
3.81	Frühere Untersuchungen	168
	3.811 Übersicht	168
	3.812 Guanidin-Verbindungen	169
3.82	Thiadiazol-Sulfonamide	169
3.83	Sulfonyl-Harnstoffe	171
	3.831 Entwicklung	171
	3.832 Übersicht über die geprüften Verbindungen	172
	3.833 Synonyma	174
	3.834 Darstellungsmethoden der Sulfonylalkyl-Harnstoffe	175
	3.835 Nachweis- und Bestimmungsmethoden	177
	3.836 Verhalten im Körper	178
	3.8361 4-Amino- und 4-Methylbenzolsulfonyl- <i>n</i> -butylharnstoff (BZ 55 und D 860)	178
	3.83611 Klinische Indikationen	178
	3.83612 Resorption, Verteilung, Abbau, Ausscheidung	179
	3.83613 Toxizität, Nebenwirkungen	181
	3.83614 Tierexperimentelle Befunde und Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus	182
	3.8362 4-Methylbenzolsulfonyl-cyclohexylharnstoff (K 386)	184

3.8363	4-Chlorbenzolsulfonyl-propylharnstoff (Chlorpropamid)	184
3.8364	3-Amino-4-methylbenzolsulfonyl-cyclohexylharnstoff (Metahexamid)	185
3.8365	Weitere Verbindungen	185
3.84	Andere blutzuckersenkend wirkende Substanzen	185
	Literaturverzeichnis	187
3.9	Übersicht über schwefelhaltige Diuretika	196
3.91	Übersicht, Entwicklung.	196
3.92	Quecksilberhaltige Diuretika	197
3.93	Carboanhydrase-Hemmer	198
3.931	Acetazolamid	198
3.932	Weitere Thiadiazol-Verbindungen	199
3.933	Derivate des Benzolsulfonamids	201
3.934	Benzthiazolderivate	203
3.94	Saluretika	203
3.941	Benzoldisulfonamide	203
3.942	Chlorothiazid, Hydrochlorothiazid	204
3.943	Benzophenon-Derivate	209
	Literaturverzeichnis	209
3.10	Schwefelhaltige Leberschutzstoffe	213
3.101	Erste Befunde, Übersicht	213
3.102	Sulfonamide	214
3.103	SH-Gruppen enthaltende Verbindungen	216
3.104	Konstitution und Wirkung	217
	Literaturverzeichnis	218

In diesem Artikel angeführte Substanznamen sind auch ohne entsprechende Kennzeichnung zum Teil warenzeichenrechtlich geschützt.