

Wird in der Thienyl-Verbindung der Triazin-Kern in 2-, 3- oder 4-Stellung substituiert, Nr. 54, 55, 56, 57, so geht die Wirksamkeit des Grundkörpers ebenfalls verloren. Schwach wirksam erwies sich das aus Chinolyl-brenztraubensäure hergestellte Produkt Nr. 42, während die Chinolyl-5-Verbindung Nr. 41 unwirksam ist.

In der Pyridin-Reihe fanden wir beim 6-(4'-Pyridyl)-3-mercapto-1,2,4-triazin-5-on, Nr. 45, die beste Aktivität aller untersuchten Mercapto-triazinone, während die isomeren 2- und 3-Pyridyl-Verbindungen Nr. 43 und 44 völlig unwirksam waren. Sie zeigt, in etwa 2facher Dosierung an Mäusen geprüft, gleiche Wirksamkeit wie Pyridin-3-aldehyd-thiosemicarbazone⁹⁾, ist hingegen wesentlich weniger aktiv als Isoniazid (Isonicotin-säurehydrazid = INH). Interessant ist aber, daß 4-Pyridyl-mercaptotriazinon sowohl in vitro als auch in vivo gegen INH-resistente Tuberkelbazillen seine volle Wirksamkeit behielt¹⁰⁾. Auch ist seine Toxizität¹⁰⁾ niedriger als diejenige von Isoniazid und der besten heterocyclischen Thiosemicarbazone.

⁹⁾ J. Hirsch, Verh. naturhist.-med. Ver. Heidelberg, N. F. 19 [1952].
¹⁰⁾ R. Domenjoz, unveröffentl. Versuchsergebnisse.

Ein Vergleich der Wirksamkeiten der Thiosemicarbazone mit den Mercapto-triazinonen ergibt, daß in der aromatischen Reihe die dem p-Acetylaminobenzaldehyd-thiosemicarbazone (TB 1) entsprechende Verbindung Nr. 3 auch gute Wirksamkeit zeigt. Hingegen ist die Übereinstimmung in der heterocyclischen Reihe nicht so gut, Thiophen-2-aldehyd-thiosemicarbazone ist völlig unwirksam²⁾, während das entsprechende Thienyl-mercaptotriazinon sich als gut wirksam erwiesen hat. In der Pyridyl-Reihe zeigen die Thiosemicarbazone sowohl des Pyridin-3- wie auch des Pyridin-4-aldehyds gute in vivo-Aktivität²⁾, während bei den Mercaptotriazinonen nur die Pyridyl-4-Verbindung aktiv ist. Dies entspricht eher den Verhältnissen bei den Pyridincarbonsäurehydraziden, wo sich auch nur Pyridin-4-carbonsäurehydrazid (INH) als wirksam erwies.

Wir danken Herrn Direktor Dr. W. Hentrich, dem Leiter unserer wissenschaftlichen Abteilungen Pharma und Schädlingsbekämpfung, für die Anregung zur vorliegenden Arbeit.

Eingeg. am 29. April 1954 [A 582]

Die Entwicklung der Antihistaminmittel und zentral dämpfenden Mittel

Von Prof. Dr.-Ing. Dr. med. h. c. FRITZ MIETZSCH, Wuppertal-Elberfeld¹⁾

Aus den Farbenfabriken Bayer A.G., Werk Elberfeld

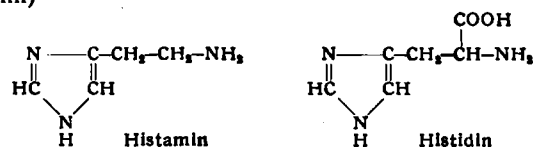
Charakteristisch für Antihistaminica sind basische Alkyl-Reste, die mit aromatischen oder heterocyclischen Ringen verbunden sind. Die Herstellung zahlreicher Präparate wird beschrieben. Omeril, ein neues Antihistaminicum ohne sedative Wirkung, wurde in Elberfeld entwickelt. Bei Phenothiazin-Derivaten besteht ein fließender Übergang der Wirkung von Antihistamin-Mitteln zu zentral dämpfenden Mitteln. Auf die besondere Bedeutung der Stellung des Chlor-Atoms wird hingewiesen.

Die Entwicklung der Antihistaminmittel und der zentral dämpfenden Mittel stellt wohl neben der Synthese der Morphin-artig wirksamen Analgetika der Dolantin-, Polamidon- und Morphinan-Reihe die interessanteste Leistung auf dem Gebiete der organotropen Mittel während der letzten 15 Jahre dar. Durch die Ausdehnung des Indikationsgebietes über die reine Antihistaminwirkung hinaus auf die lokalanästhetische, vagolytische, sympathicolytische, ganglioplegische bis auf die direkte Einwirkung auf das Stammhirn sind neue Anwendungsmöglichkeiten, insbesondere in der sogenannten Winterschlafnarkose und in der Psychiatrie geschaffen worden, die noch garnicht voll abzusehen sind. Die grundlegenden Arbeiten sind französischen Forschern, insbesondere des Pasteur-Instituts in Paris (Bovet, Maderni, Fournieu²⁾) und den Chemikern der Firma Rhône-Poulenc zu verdanken. Die wichtigsten Beobachtungen wurden dort vor und zu Beginn des zweiten Weltkrieges gemacht. Ihre Bedeutung wurde aber auch bald im Auslande erkannt, und besonders die Amerikaner begannen das Gebiet unter Aufgebot zahlreicher Wissenschaftler systematisch durchzuarbeiten. In Elberfeld konnten wir erst in letzter Zeit einige eigene Beiträge leisten, waren aber in der Lage, die Entwicklung von Anfang an recht genau zu verfolgen, so daß wir hoffen, hier eine brauchbare Übersicht geben zu können. Im Interesse einer klaren Herausarbeitung der großen Linien mußte da-

bei allerdings auf eine lückenlose Aufzählung der erschienenen Mittel verzichtet werden, ohne dabei einen Wertmaßstab anlegen zu wollen.

Die Antihistamin-Wirkung

Das Histamin (β -Imidazolyl-äthylamin) kann durch Kohlendioxyd-Abspaltung aus Histidin (β -Imidazolylalanin)



einer im menschlichen Organismus vorkommenden lebenswichtigen Aminosäure entstehen. Es wird für die zahlreichen allergischen Reaktionen verantwortlich gemacht, die bedingt durch die Zivilisationsschäden unserer Zeit immer mehr an Bedeutung gewinnen. Wichtige Erscheinungsformen dieser Allergien sind Asthma, Heuschnupfen, anaphylaktischer Schock bei Seruminjektionen, anomale Reaktion auf gewisse Nahrungsmittel, wie Fische, Erdbeeren, Pilze usw., sowie anomale Reaktionen auf bestimmte synthetische Arzneimittel. Histamin-Bildung tritt auch bei gewissen äußeren Schädigungen, wie Verbrennungen und Erfrierungen ein. Die Antihistaminmittel wirken nun antagonistisch auf das Histamin ein. Der eigentliche Wirkungsmechanismus ist noch nicht klar erfaßt; fest steht nur, daß die Folgeerscheinungen gebessert werden oder ganz ausbleiben.

¹⁾ Vorgetragen im Ortsverband Gießen und Köln der GDCh am 8. 12. 1953 u. 15. 1. 1954. — Es sei vermerkt, daß es sich bei zahlreichen hier genannten Substanzbezeichnungen um geschützte Warenzeichen handelt.

²⁾ Arch. int. Pharmacodyn. Thérap. 46, 178 [1933]; C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 174, 980 [1933].

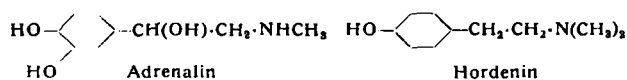
Der Vergleich der einzelnen Antihistamin-Präparate am Patienten in der Klinik ist schwierig, da die Empfindlichkeit von Mensch zu Mensch bei jedem dieser Mittel quantitativ und qualitativ stark schwankt. Wohl bei keinem der Mittel kann in allen Fällen ein sicherer Erfolg erzielt werden. Beim Versagen des einen ist aber oft das andere wirksam. Damit ist nachträglich auch eine gewisse Berechtigung für die Existenz so zahlreicher Präparate nebeneinander anzuerkennen.

Beim Tier liegen die Verhältnisse wesentlich günstiger. Für Untersuchungen in verschiedenen Anordnungen eignet sich besonders der Histamin-Krampf am Meerschweinchen. Entweder bestimmt man die Grenzschildendosis eines Antihistaminicum in mg/kg Tier subkutan, die gerade ausreicht, um einen eben tödlichen Histamin-Krampf zu unterdrücken, oder man ermittelt die Anzahl der an sich tödlich wirksamen Histamin-Dosen, die nach vorheriger Injektion der maximal vertragenen Menge eines Antihistamin-Mittels eben noch neutralisiert werden. Bei den spezifischsten Antihistamin-Stoffen kommt man hierbei auf Grenzschildendosen von etwa 0,1 mg/kg subkutan und auf mehrere Hundert tödlicher Histamin-Dosen. Man kann auch *in vitro* arbeiten, indem man die Grenzschildendosis, bei der der Histamin-Krampf eben noch ausbleibt, in mg/l an isoliertem Meerschweinchendarm ermittelt. Wenngleich die so gefundenen Zahlen je nach den Einzelheiten der Versuchsbedingungen etwas schwanken und nicht ohne weiteres mit den Zahlen anderer Autoren vermengt werden können, so lassen sich die Werte doch von dem einzelnen Experimentator reproduzieren und gestatten den Vergleich der Präparate untereinander.

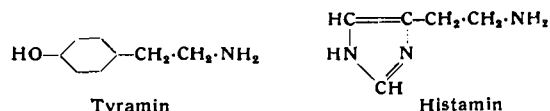
Chemie der Antihistaminica

Die Chemie der Antihistamin-Verbindungen geht auf dieselben Grundlagen zurück, aus denen letzten Endes auch die Malariamittel, die Sulfonamide und die Tuberkulostatika hervorgingen. Wäre vor nunmehr 30 Jahren die besondere pharmakologische Fragestellung bereits klar erkannt und eine entsprechende tierexperimentelle Methode vorhanden gewesen, so hätten kleine Änderungen an den damals für Malaria zwecke bearbeiteten Verbindungen genügt, um auf die Antihistaminica zu stoßen. Charakteristisch sowohl für die Malariamittel als auch für die Antihistaminica sind nämlich die basischen Alkyl-Reste, die über Stickstoff- oder Sauerstoff-Atome oder auch in direkter Kohlenstoff-Bindung mit aromatischen und heterocyclischen Resten verbunden sind. Die Studien über synthetische Malariamittel begannen bekanntlich an Methylenblau-Derivaten³⁾, die aus basisch alkylierten Anilin-Abkömmlingen, wie N-β-Diäthyl-aminoäthyl-N-methylanilin und N-γ-Dimethylamino-α,β-dimethylpropyl-N-methylanilin aufgebaut waren. „Paludenblau“, das als erstes Präparat klinisch geprüft wurde, unterschied sich von den modernen Antihistaminica „Atosil“, „Megaphen“ usw. nur dadurch, daß der basische Alkyl-Rest nicht mit dem Ring-Stickstoff, sondern mit einer substituierenden Amino-Gruppe des Phenothiazins verbunden war.

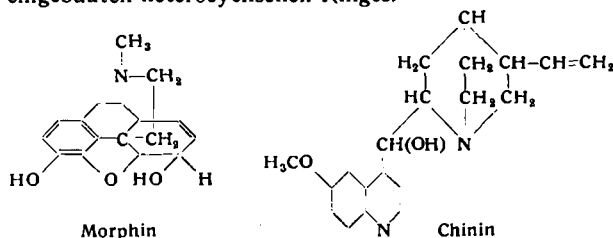
Die basisch substituierte Alkyl-Gruppe in direkter Kohlenstoff-Bindung liegt in zahlreichen, in der Medizin gebrauchten Naturstoffen vor, so z. B. im Hordenin, Tyramin, Adrenalin und Histamin:



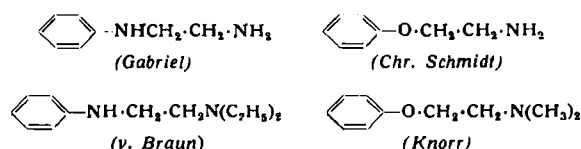
³⁾ I.G., D.R.P. 488945 [1924]; Wingler, Medizin u. Chemie 2, 233 [1934].



Beim Morphin und beim Chinin ist sie Bestandteil eines eingebauten heterocyclischen Ringes.

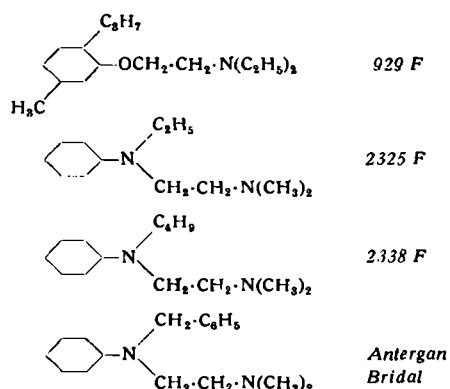


Der erste der basisch substituierten Alkyl-Reihe angehörige Alkohol ist der β-Dimethylamino-äthylalkohol, der von *Ladenburg*⁴⁾ erstmalig hergestellt und von *Knorr* und *Hörlein* bei ihren Arbeiten zur Konstitutionsermittlung des Morphins näher studiert wurde. Die erste Verknüpfung



eines basisch substituierten Alkyl-Restes mit der Amino-Gruppe einer aromatischen Verbindung geht auf *Gabriel*⁵⁾ zurück, der verschiedene Bromalkyl-phthalimide mit Anilin-Derivaten umsetzte und die Phthalsäure-Gruppe nachträglich abspaltete, sowie auf *von Braun*⁶⁾, der Dialkylaminoalkyl-Derivate von Anilin-Derivaten synthetisierte. Die erste Verknüpfung eines basisch substituierten Alkyl-Restes mit der Hydroxyl-Gruppe einer aromatischen Verbindung ist *Chr. Schmidt*⁷⁾ zu verdanken, der die Bromalkylphthalimid-Reaktion auf Phenol ausdehnte, sowie *Knorr*⁸⁾, der Dialkylamino-alkyläther von Phenolen darstellte.

Der Ausgangspunkt für die Antihistamin-Forschung ist der von *Einhorn* und *Rollauf*⁹⁾ hergestellte Diäthylamino-äthyläther des Thymols



An dieser Verbindung (als Präparat „929 F“ bezeichnet) gelang *Bovet* die grundlegende Beobachtung, daß eine Dosis von 20 mg/kg Tier genügte, um Meerschweinchen gegen eine 5fache tödliche Dosis von Histamin zu schützen. Bald ging man aber von der Sauerstoff- zur Stickstoff-Verknüpfung, also zur Untersuchung aminoalkylierter aromatischer Amine¹⁰⁾ über und fand dabei größere Varia-

⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 2408 [1881].

⁵⁾ Ebenda 22, 2224 [1889].

⁶⁾ Ebenda 50, 1641 [1917].

⁷⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 3256 [1889].

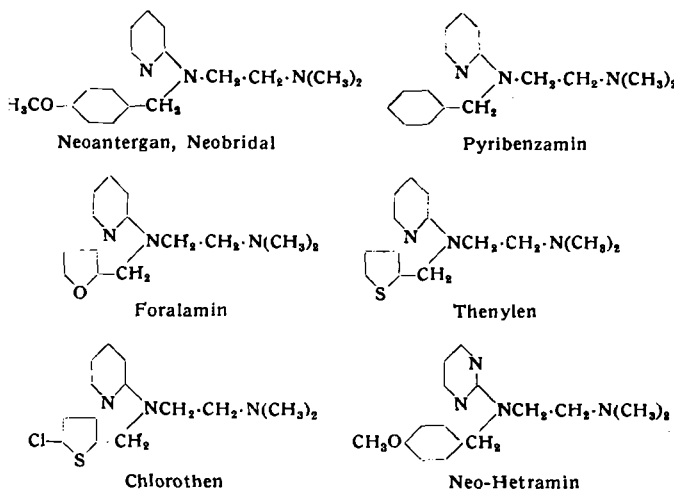
⁸⁾ Ebenda 38, 3148 [1905].

⁹⁾ Liebigs Ann. Chem. 382, 256 [1911].

¹⁰⁾ Staub, Ann. Inst. Pasteur 63, 400, 420, 485 [1939].

tionsmöglichkeiten. Rasch zeigten sich zwei für die Wirksamkeit wichtige Prinzipien: erstens mußte die aromatische Amino-Gruppe tertiär sein, und zweitens mußte an Stelle der bei den früheren chemotherapeutischen Untersuchungen bevorzugten Diäthylamino-Gruppe eine endständig aliphatisch gebundene Dimethylamino-Gruppe in die Molekel eingeführt werden. Durch Variationen speziell der am aromatischen Stickstoff stehenden einfachen Alkyl-Gruppe und zwar Ersatz der zuerst benutzten Äthyl-Gruppe durch höhere Alkyl- oder Aralkyl-Reste konnten die Chemiker von Rhône-Poulenc weitere wesentliche Steigerungen erzielen. Das vorläufige Optimum dieser Reihe stellte das N-Dimethylaminoäthyl-N-benzyl-anilin dar, welches während des Krieges in Frankreich unter dem Namen „Antergan“¹¹⁾ und in Deutschland als „Bridal“ in den Handel bzw. in die klinische Prüfung kam.

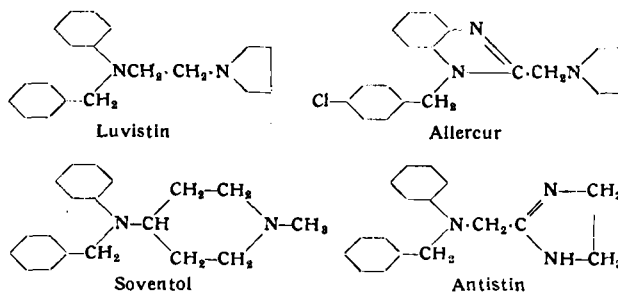
Die Entwicklung



ging von diesem Präparat aus in zwei Richtungen weiter. Einmal wurden ein oder beide aromatische Ringe durch heterocyclische Reste ersetzt und zum anderen an Stelle der aliphatisch gebundenen Dimethylamino-Gruppe andere tert. Amino-Gruppen oder auch Ringbasen verwendet. Dadurch war natürlich zahlreichen Variationen der Weg geöffnet, und bei dem mangelhaften patentrechtlichen Schutz während der Kriegszeit anderen Arbeitsgruppen der Eintritt in dieses interessante Gebiet erleichtert. Unter Abwandlung des von den Franzosen schon klar erkannten allgemeinen Grundprinzips konnten jetzt besonders in USA durch Variation der Heterocyclen, ähnlich wie kurz vorher auf dem Sulfonamid-Gebiet, eine große Zahl neuer Verbindungen auf den Markt gebracht werden. Die französischen Chemiker selbst hatten den Anilin-Rest im Antergan durch den 2-Aminopyridin-Rest und die Benzyl-Gruppe durch die p-Methoxybenzyl-Gruppe ersetzt. Das so erhaltene Präparat übertraf das Antergan in seiner Antihistamin-Spezifität weitgehend und wurde am Ende des zweiten Weltkrieges in Frankreich als „Neoantergan“¹²⁾, später in Deutschland als „Neobridal“ in den Handel gebracht. Führt man an Stelle des p-Methoxybenzyl-Restes eine unsubstituierte Benzyl-Gruppe ein, so gelangt man zu dem von der Ciba herausgebrachten „Pyribenzamin“¹³⁾. Führt man stattdessen den Furyl-, Thenyl- oder Chlorthenyl-Rest ein, so erhält man das „Foralamin“¹⁴⁾, „Thenylen“¹⁵⁾ und „Chlorothen“¹⁶⁾. Vertauscht man den 2-

Aminopyridin- gegen den 2-Aminopyrimidin-Rest, so entsteht bei gleichzeitiger p-Methoxybenzyl-Substitution das „Neohetramin“¹⁷⁾. Alle diese Verbindungen sind aber nicht wirksamer als das Neoantergan.

Bei der Abwandlung der aliphatisch gebundenen Dimethylamino-Gruppe



hat sich besonders der Einbau des Stickstoff-Atoms in einen heterocyclischen Ring, in den zum Teil auch das aromatische Stickstoffatom einbezogen wurde, bewährt. Diese Arbeiten sind außerhalb der Firma Rhône-Poulenc von Chemikern zahlreicher Firmen geleistet worden. Als nächstliegende Abwandlung fügte man den aliphatischen Stickstoff in eine Pyrrolidin-Gruppierung ein. So ist aus dem alten Antergan das „Luvistin“¹⁸⁾ entstanden. Auch im „Allercur“¹⁹⁾ findet sich der Pyrrolidin-Ring, außerdem noch ein Benzimidazol-Ring, der durch eine Querverbindung des Benzol-Rings mit der aliphatischen Seitenkette entsteht. Ein Chloratom ist zur Steigerung der Wirkung in den Benzyl-Rest eingeführt worden. Im „Soventol“²⁰⁾ ist das Antergan so umgebildet, daß das aliphatische Stickstoffatom zusammen mit der Alkylkette zu einem Piperidin-Rest verschmolzen ist. Das „Antistin“²¹⁾ stellt eine Weiterentwicklung in der Reihe der Imidazolin-Derivate dar, die sich schon vorher als Fundgrube wertvoller Arzneimittel, z. B. „Privin“ und „Prisco“, erwiesen hatten. Hier ist das Antergan-Prinzip beibehalten, das endständige Stickstoff-Atom verdoppelt und in einen Imidazolin-Ring einbezogen worden.

Herstellung der Antihistaminica

Präparativ erhält man die Verbindungen der Antergan- und Neoantergan-Reihe vorwiegend durch nachträgliche Einführung des Dialkylaminoalkyl-Restes in die im übrigen fertig gebildete Molekel. Monomethylanilin und Dimethylamino-äthylchlorid setzen sich bereits beim Kochen in benzolischer Lösung unter Abscheidung des Dimethylamino-äthylmethylanilin-hydrochlorids glatt um. Letzteres braucht nur durch Zugabe von Wasser gelöst, zur Entfernung von Verunreinigungen mit Äther ausgeschüttelt, mit Kaliumcarbonat zerlegt und im Vakuum destilliert werden²²⁾. Die Methode versagt, wenn der aromatische Stickstoff durch höhere Alkyle, wie z. B. Benzyl ersetzt ist oder wenn an Stelle des Benzol-Rings ein heterocyclischer Ring, z. B. Pyridin tritt. Man muß dann das sekundäre cyclische Amin, z. B. Monobenzylanilin oder p-Methoxybenzyl- α -aminopyridin, in einem inerten Lösemittel wie Xylol oder Toluol zunächst einmal längere Zeit mit Natriumamid oder Lithiumamid erhitzen, damit sich die Metallverbindung bildet, und anschließend das Dimethylamino-äthylchlorid zutropfen^{11, 12)}. In bestimmten Fällen ist es zweckmäßig, ein primäres Amin, wie

¹¹⁾ Rhône-Poulenc, FP. 913161, [1941]; EP. 604675 [1945].

¹²⁾ Rhône-Poulenc, AP. 2502151 [1943]; Parrott u. a., Decourt u. a., C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 139, 467, 470 [1945].

¹³⁾ Ciba, AP. 2406594, 1943.

¹⁴⁾ Rhône-Poulenc, EP. 606181, 1948.

¹⁵⁾ Westén, J. Amer. Chem. Soc. 69, 980 [1947] (Abbott).

¹⁶⁾ Clapp u. a., ebenda 69, 1549 [1947] (Lederle).

¹⁷⁾ Pyridium Corp., AP. 2465865, 1946.

¹⁸⁾ BASF, EP. 659730, 1949.

¹⁹⁾ Schering, DBP.-Anmeldungen.

²⁰⁾ Knoll, O. P. 170868, 1949.

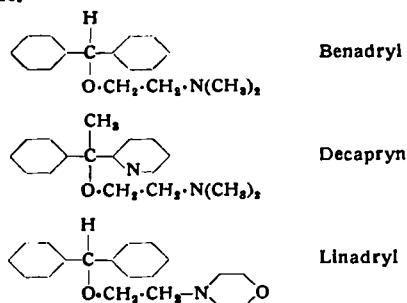
²¹⁾ Ciba, Schw. P. 242839, 1946; 258585, 1949; AP. 2449241, 1945.

²²⁾ I.G., DRP. 488945, 1924.

Anilin oder α -Aminopyridin mit dem Dimethylaminoäthylchlorid umzusetzen, wobei die Reaktion ähnlich glatt abläuft wie beim Monomethylanilin. Den noch fehlenden zweiten Substituenten, z. B. die Benzyl-Gruppe, führt man nachträglich durch Umsetzung von Benzylchlorid mit der Natrium- bzw. Lithium-Verbindung des Dimethylaminoäthyl-anilins bzw. - α -aminopyridins ein²³⁾.

Ebenso wie das Dimethylamino-äthylchlorid kann man auch das Pyrrolidino-äthylchlorid verwenden. Es entsteht wie dieses, wenn man Äthylenoxyd oder Chlor-äthylalkohol auf Pyrrolidin einwirken läßt und nachträglich mit Thionylchlorid chloriert. Im Falle des „Allercur“¹⁹⁾ stellt man zuerst aus o-Phenylendiamin und Chloracetylchlorid das 2-Chlormethyl-benzimidazol her, das mit Pyrrolidin und später mit p-Chlorbenzylchlorid umgesetzt wird. Zur Gewinnung des „Soventol“²⁰⁾ wird zunächst Anilin mit N-Methylpiperidon zur Schiff'schen Base vereinigt, die dann katalytisch hydriert wird; die Benzyl-Gruppe wird nachträglich eingeführt. Beim „Antistin“²¹⁾ wird aus Äthylendiamin und Chloracetylchlorid das 2-Chlormethyl-imidazolin aufgebaut, das mit Benzylanilin umgesetzt werden kann. Eine andere Darstellungsweise²⁴⁾ geht von N,N-Phenyl-benzylamino-acetonitril (erhältlich aus Benzylanilin, Formaldehyd und Natriumcyanid) aus, das durch Anlagerung von H₂S in das Thioamid verwandelt und im gleichen Arbeitsgang mit Äthylendiamin umgesetzt wird.

Die Versuche von *Bovet* in Thymol basische Reste über die Hydroxyl-Gruppe einzuführen, wurden von *Rieveschl* in der Firma *Parke, Davis & Co.*²⁵⁾ fortgeführt. Als besonders günstig erwies sich der Dimethylamino-äthyläther des Benzhydrols, der als „Benadryl“ in den Handel gebracht wurde.



Benadryl ist nicht nur ein gutes Antihistaminmittel, sondern hat in Kombination mit dem 8-Chlortheophyllin in der Form des „Dramamin“²⁶⁾ Bedeutung für die Behandlung der Seekrankheit gewonnen. Auch hier wurde abgewandelt, ein Benzolkern wurde durch einen heterocyclischen Rest (Pyridin) ersetzt im „Decapryn“²⁷⁾, die Dimethylamino-Gruppe durch den Morpholin-Rest im „Linadryl“²⁸⁾ und das Wasserstoffatom am Zentralkohlenstoffatom durch CH₃ (wiederum im Decapryn). Alle diese Varianten scheinen aber keine stärkere Wirkung als das Benadryl zu besitzen. Die Herstellung des Benadryl durch basische Alkylierung des Benzhydrols mit Dimethylamino-äthylchlorid scheint mit unbefriedigenden Ausbeuten zu verlaufen. Besser verfährt man wohl umgekehrt, indem man Dimethylaminoäthanol zunächst mit Natriummetall teilweise in sein Alkylat überführt und sodann mit Benzhydrylbromid reagieren läßt. Die Umsetzung ist auch in Gegenwart von Natriumcarbonat möglich²⁹⁾.

²³⁾ Enzymologia [Den Haag] 12, 5, 282 [1948].

²⁴⁾ Ciba, EP. 608296, 1948.

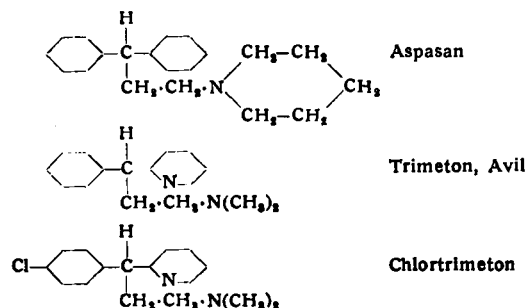
²⁵⁾ Parke, Davis & Co., AP. 2421714, 1944.

²⁶⁾ Searle & Co., AP. 2499058, 1949.

²⁷⁾ Tilford u. a., J. Amer. Chem. Soc. 70, 4001 [1948].

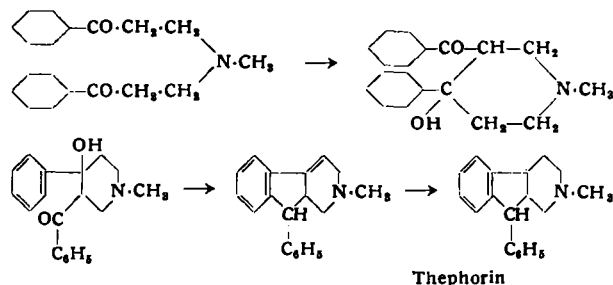
²⁸⁾ Newton, EP. 605915, 1946; Parke, Davis & Co., EP. 606317, 1946.

Schließlich können die basischen Reste auch über Kohlenstoff direkt an ein aromatisch-heterocyclisches System gebunden werden.



Verbindungen dieser Art waren bereits früher für andere Zwecke, z. B. als Spasmolytica und Analgetica von den Hoechst Farbwerken hergestellt und in den Handel gebracht worden. In den von *Bockmühl* und *Ehrhart*³⁰⁾ hierfür entwickelten Verfahren wurden Benzylcyanid oder seine Derivate mit basisch substituierten Alkylchloriden in Gegenwart von Natriumamid umgesetzt. So war beispielsweise Diphenylacetonitril das Ausgangsprodukt für das Spasmolyticum „Aspasan“. Es wurde mit β -Piperidoäthylchlorid in Gegenwart von Natriumamid am zentralen Kohlenstoff alkyliert. Wenn man die Nitril-Gruppe verseift und die entstandene Carboxyl-Gruppe abspaltet, erhält man das „Aspasan“. Ersetzt man nun in diesem Präparat einen Benzol-Kern durch einen Pyridin-Kern, so werden die Antihistamin-Eigenschaften sehr wesentlich gesteigert, vor allem wenn man gleichzeitig an die Stelle des Piperidin-Restes einen Dimethylamino-Rest einführt. Das so erhaltene Produkt³¹⁾ kam, bedingt durch die Nachkriegsverhältnisse, zuerst seitens der Schering-USA als „Trimeton“ in den Handel. In Form seines p-aminosalicylsäuren Salzes wurde es dann von den Farbwerken Hoechst als „Avil“ auf den Markt gebracht. Durch Einführung eines zusätzlichen Chlorsatoms in die p-Stellung des Benzolkerns gelang Schering-USA eine weitere Wirkungssteigerung. Das Chlortrimeton³²⁾ ist eines der stärksten Antihistaminica. Chlortrimeton wird wie folgt erhalten: 2-Brompyridin läßt man auf p-Chlorbenzylcyanid einwirken; das Produkt wird mit Dimethylamino-äthylchlorid alkyliert und die Cyan-Gruppe über die Carboxyl-Gruppe entfernt.

Auch in den am Kohlenstoff basisch alkylierten Produkten kann das aliphatische Stickstoffatom zum Glied eines heterocyclischen Rings gemacht werden.



Ein Beispiel hierfür ist das „Theophrin“ von Hoffmann-La Roche. Hier ist der ursprünglich aliphatische Stickstoff in Form des Tetrahydropyridin-Ringes vorhanden. Die Verbindung³³⁾ stellt im ganzen ein tetrahydriertes Pyridinderivat dar, das durch eine originelle Synthese

³⁰⁾ Liebig's Ann. Chem. 567, 52 [1949].

³¹⁾ Farbwerke Hoechst, DBP. 830193, 832153, 1948.

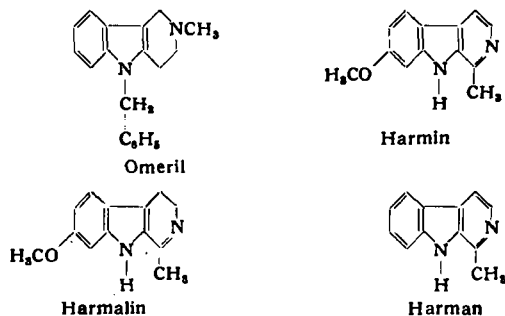
³²⁾ Adamson u. a., J. Chem. Soc. [London] 1950, 1039.

³³⁾ Hoffmann-La Roche, AP. 2470108 und 2470109, 1947.

aufgebaut wird. Man geht aus von der *Mannich*-Base, die durch Einwirkung von zwei Molekeln Acetophenon und zwei Molekeln Formaldehyd auf eine Molekel Monomethylamin erhalten wird. Diese Verbindung wird einem doppelten Ringschluß unterworfen. Zunächst bildet sich beim ersten Ringschluß (zweckmäßig in Gegenwart wäßriger Alkalien) ein Phenyl-benzoyl-N-methyl-oxy-piperidin. Durch zweifache Wasserabspaltung wird der Pyridin-Ring und schließlich durch vorsichtige katalytische Hydrierung einer Doppelbindung das Thephorin gebildet. Von diesem Präparat sind zwar höhere Dosen notwendig als von den stärkst wirksamen Antihistaminica, dafür hält die Wirkung aber auch besonders lange an, was z. B. für einen längeren Schutz während der Heufieberzeit vorteilhaft sein kann.

Antihistaminicum ohne sedative Wirkung

Im Anschluß an das Thephorin sei ein Beitrag erwähnt, den Elberfeld in der Reihe der Antihistaminica leisten konnte. Ziel dieser Arbeiten war, ein Präparat mit langanhaltender Wirkung wie Thephorin zu finden, das aber nicht wie mehr oder weniger alle bisher beschriebenen Antihistamin-Verbindungen sedativ wirkt. Ein solches Präparat kann auch bei Tage, wo vom Patienten volle Reaktionsbereitschaft erwartet wird, ohne Ermüdungserscheinungen genommen werden.



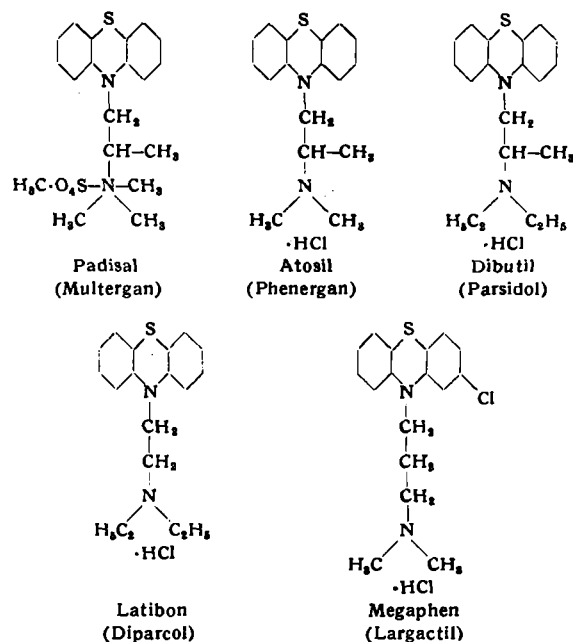
Nun gelang es in Elberfeld *U. Hörlein*³³⁾, ein neues Antihistaminikum zu synthetisieren, das sich in den pharmakologischen Untersuchungen von *G. Hecht*³⁴⁾ durch langandauernde Wirkung und gleichzeitiges Fehlen sedativer Eigenschaften auszeichnete, und neuerdings unter dem Namen „Omeril“³⁵⁾ in den Arzneischatz eingeführt wurde. Chemisch stellt es ein N-Methyl-9-benzyl-tetrahydro- γ -carbolin dar, das in Form des naphthalin-1,5-disulfosauren Salzes oral verwendet wird.

Die freie Base stellt ein weißliches feinkristallines Pulver dar, das bei ca. 95 °C schmilzt. Es ist in Methanol, Äthanol, Aceton, Chloroform leicht, in Äther weniger, in Wasser sehr schwer löslich. Mit Naphthalin-1,5-disulfosäure bildet es ein Salz der Zusammensetzung: $2C_{19}H_{20}N_2 \cdot C_{10}H_6O_6S_2$. Diese als Wirkstoff in den Dragees enthaltene Verbindung ist ein weißes oder nahezu weißes Pulver, das bei etwa 280 °C unter Zersetzung schmilzt. Es löst sich in heißem Formamid gelblich; in heißem Eisessig ist es schwer, in Wasser kaum löslich. Mit Alkali läßt sich aus dem Salz die Base in Freiheit setzen. Omeril steht in Form von Dragees zu 0,05 g, bezogen auf die Base, zur Verfügung.

Die geringe Löslichkeit des Salzes unterstützt seine langandauernde Wirkung, wie sie durch das hochkondensierte Ringsystem begünstigt wird. Omeril ist chemisch den Harminalkaloiden verwandt, die in verschiedenen Hydrierungsstufen des β -Carbolins als Harmin, Harmalin und Harman bekannt sind. Harmin selbst wird beschränkt beim Parkinsonismus³⁶⁾ angewandt, bei dem auch bestimmte noch zu behandelnde Antihistaminstoffe erfolgreich verwendet werden können.

Phenothiazin-Derivate als zentral dämpfende Mittel

Stoffe, die die erwähnten sedativen Eigenschaften vermehrt besitzen, zeigen einen fließenden Übergang von den Antihistaminmitteln zu den zentral dämpfenden Mitteln. Die typischen Vertreter dieser Stoffgruppe sind die basisch alkylierten Phenothiazine. Es soll zunächst eine chemische Übersicht über die wichtigsten Abkömmlinge dieser Reihe gegeben werden:



Verwandt wurde zuerst das von den Franzosen als „Phenergan“³⁷⁾, in Deutschland als „Atosil“ bezeichnete Produkt. Es trägt am Phenothiazin-Stickstoff die Dimethylamino-isopropyl-Seitenkette, also dieselbe aliphatische Kette, die auch im Hoechst Analgeticum „Polamidon“ vorliegt.

Atosil, das Hydrochlorid des N-(2'-Dimethylamino-2'-methyl)-äthylphenothiazin, ist ein nahezu weißes kristallines Pulver, das sich bei etwa 210 °C zersetzt, in Wasser, Chloroform und Alkohol löslich, in Äther dagegen unlöslich ist. Die freie Base bildet zwei allotrope Modifikationen, eine labile, bei etwa 65 °C schmelzende, die beim Stehen in die zweite, bei etwa 71 °C schmelzende beständigere Form übergeht. Atosil steht in Form von Dragees, Ampullen, Sirup, Salbe und Atosil-Substanz zur Verfügung. Die Dragees enthalten 0,025 g und die Ampullen in 2 cm³ einer 2,5-proz. Lösung 0,05 g wirksame Substanz. Im Atosil-Sirup ist in 1 cm³ 1 mg der wirksamen Substanz, bezogen auf die Base, enthalten. Atosil-Salbe enthält 2 % Atosil-Base in fettfreier Salbengrundlage.

Durch Anlagerung von Dimethylsulfat an Atosil entsteht eine quaternäre Verbindung, die in Frankreich als „Multergan“³⁸⁾, in Deutschland als „Padisal“ im Handel ist.

Padisal ist ein weißes kristallines Pulver, das sich bei Lichtzutritt verfärbt und in Alkohol sehr gut löslich ist. In Wasser ist es bei 25 °C zu 10 % löslich, in Benzol und Äther unlöslich; Fp 206–210 °C. Padisal steht in Form von Dragees und Ampullen zur Verfügung. Ein Dragee enthält 0,1 g Padisal (in Form des Methylsulfats), 1 Ampulle zu 2 cm³ enthält 0,05 g Padisal (2,5-proz. Lösung in Form des Methylsulfats).

Wenn man die Dimethylamino-Gruppe des Atosil durch die Diäthylamino-Gruppe ersetzt, entsteht das „Parsidol“³⁹⁾ bzw. „Dibutil“, durch weitere Vereinfachung der basischen Seitenkette das „Diparcol“⁴⁰⁾ bzw. „Latibon“:

³³⁾ Chem. Ber. 87 [1954] im Druck. ³⁴⁾ Unveröffentlicht.
³⁵⁾ Farbenfabriken Bayer, DBP-Anmeldung F 6149 IVc/12 und entspr. Auslandsanmeldungen, 1951.
³⁶⁾ Karrer: Lehrbuch d. Organ. Chemie, 11. Aufl., S. 972, 1950.

³⁷⁾ Rhône-Poulenc, EP. 608208, 1948.
³⁸⁾ Rhône-Poulenc, EP. 641452, 1950.
³⁹⁾ Rhône-Poulenc, AP. 2526118, 1950.
⁴⁰⁾ Rhône-Poulenc, EP. 608208, 1948.

Dibutil ist ein nahezu weißes kristallines Pulver, geruchlos, nicht hygroskopisch; Fp 211–213 °C (als Hydrochlorid). In kaltem Wasser ist es wenig löslich, besser in warmem Wasser. Bei 40 °C löst sich 1 Tl. in 20 Tln. Wasser und bei 75 °C 1 Tl. in 10 Tln. Wasser. Die Löslichkeit in absolutem Alkohol ist gut: 1 g in 30 cm³ Alkohol bei 25 °C. Es ist wenig löslich in Aceton und unlöslich in Benzol und Äther. Eine 5proz. wäßrige Lösung zeigt einen p_H-Wert von 5,8. Dibutil wird in Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,05 g zur Verfügung gestellt.

Latibon ist in Form des Hydrochlorids ein feinkristallines, fast geruchloses Pulver, weiß oder nahezu weiß; Fp bei 185 °C. Es ist löslich in Wasser (bei 25 °C zu 10 %; bei 60–70 °C zu 33 %), in absolutem Alkohol (bei 25 °C zu 10 %), in Chloroform (zu 33 %), unlöslich in Äther. Latibon steht in zwei Konzentrationen zur Verfügung: als 5proz. Lösung: eine Ampulle zu 5 cm³ enthält 0,25 g Latibon in Form des Hydrochlorids; als 2,5proz. Lösung: eine Ampulle zu 2 cm³ enthält 0,05 g Latibon als Hydrochlorid.

Werden eine gestreckte Dimethylaminopropyl-Seitenkette und ein ringständiges Chloratom in das Phenothiazin eingeführt, so entsteht schließlich diejenige Verbindung, die in Frankreich als 4560 RP oder „Largactil“⁴¹⁾, in Deutschland als „Megaphen“ bekannt geworden ist.

Megaphen ist als Hydrochlorid ein feines Pulver von weißer Farbe, bitterem Geschmack und fast geruchlos; Fp bei 180 °C. Es ist sehr leicht in Wasser, Chloroform, Äthylalkohol und Methylalkohol löslich, unlöslich in Äther und Benzol. In Monochlorbenzol löst es sich bei 20 °C weniger als 1 %. Der p_H-Wert der 5proz. wäßrigen Lösung liegt auf saurem Gebiet. Megaphen steht in Form von Ampullen und Tabletten zur Verfügung. Eine Ampulle zu 2 cm³ enthält in 2,5proz. Lösung 0,05 g Megaphen (Hydrochlorid). Eine Ampulle zu 5 cm³ enthält in 0,5proz. Lösung 0,025 g Megaphen (Hydrochlorid). Eine Tablette enthält 0,025 g Megaphen (Hydrochlorid).

Physiologische Wirkung

Bei der Untersuchung der genannten und zahlreicher weiterer verwandter Verbindungen stellte sich bald heraus, daß in den Phenothiazinen Stoffe sehr komplexer Wirkung vorliegen, die von Stoff zu Stoff weitgehend schwankt. Die Erkenntnisse und die Ausnützung der verschiedenen Eigenschaften beruhen zum großen Teil auf rein klinischer Empirie, und die Klinik ist hier der Theorie vielfach vorausgeilt. Eine exakte Erklärung der Effekte der einzelnen Phenothiazine kann deshalb noch nicht gegeben und eine klare Abhängigkeit zwischen pharmakologischen Eigenschaften und chemischer Konstitution noch nicht festgestellt werden. Bild 1 soll einen kleinen Begriff von den vielseitigen und unterschiedlichen Wirkungen der einzelnen aufgezählten Vertreter geben.

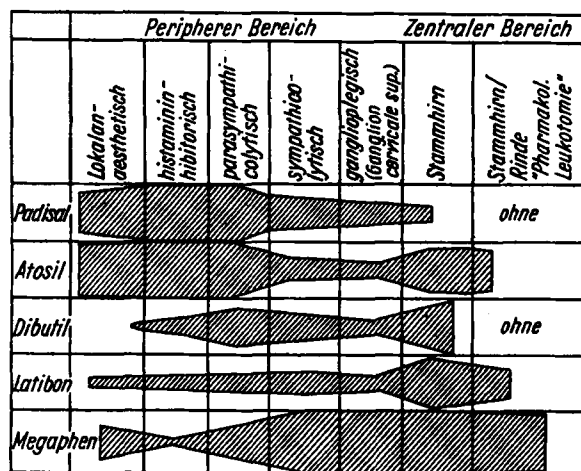


Bild 1
Vergleich der unterschiedlichen Wirkungen der Phenothiazin-Derivate

⁴¹⁾ Rhône-Poulenc, DBP. angemeldet.

Man sieht, daß im peripheren Bereich neben den Histamin-antagonistischen auch lokalanaesthetische Wirkungen auftreten können. Hinzu kommen parasympatholytische und sympatholytische Wirkungen, welche das vegetative Nervensystem blockieren können.

Von entscheidender Bedeutung sind aber bei den Phenothiazin-Derivaten die zentralen Effekte auf das Stammhirn bis an die Hirnrinde. In dieser Beziehung heben sich die Phenothiazin-Derivate absolut aus der Gruppe der anderen Antihistaminica heraus. Lediglich das quaternär substituierte „Padisal“ besitzt diese zentralen Wirkungen in ganz untergeordnetem Maße. Es ist dafür aber wegen seiner ganglioplegischen und vagolytischen Effekte interessant und dient als Tagesantihistaminicum, ferner als Mittel bei Gastritis (Magenkatarrh) und Ulcus (Magengeschwür). Die stärksten zentralen Effekte hat das Megaphen. Mit Zunahme der zentralen Effekte nehmen die Antihistamin-Eigenschaften ab, also in der Reihenfolge Padisal, Atosil, Dibutil, Latibon bis zum Megaphen hin.

Die zentralen Wirkungen machen sich in verschiedener Richtung bemerkbar (vgl. Bild 2). Die Substanzen wirken verschieden stark beruhigend und schlafmachend, also

	Zentraler Bereich					Stammhirn/Rinde pharmakol. Leukotomie
	sedativ-hypnotisch	antikonvulsiv (Extrapyrämidal)	Stammhirn antiemetisch	temperatur-senkend	stoffwechsel-senkend	
Padisal	negativ bzw. sehr gering					ohne
Atosil	stark	mittelstark	mittelstark	schwach	schwach	schwach
Dibutil	schwach	stark				ohne
Latibon	mittelstark	stark	mittelstark	mittelstark	mittelstark	schwach
Megaphen	mittelstark	stark	sehr stark	stark	mittelstark	stark

Bild 2
Übersicht über die verschiedenen Richtungen der zentralen Wirkungen

sedativ und hypnotisch. Sie wirken auf krampfbedingte Zuckungen lösend, also antikonvulsiv, daneben erbrechenverhindernd, also antiemetisch, ferner temperatursenkend und stoffwechselhemmend. Die beiden letztgenannten Eigenschaften spielen eine besondere Rolle.

Das Atosil, das Antihistamin-Wirkung und zentrale Wirkung in sich vereinigt, kann überall dort mit Erfolg angewendet werden, wo erregte Patienten durch seine gleichzeitige hypnotische Wirkung in einen Dämmerzustand versetzt werden sollen, in dem sie zwar ansprechbar bleiben, aber eine gewisse Interessenlosigkeit der Umgebung gegenüber aufweisen.

Das Latibon und noch mehr das Dibutil zeigen besonders gute antikonvulsive Eigenschaften. Sie werden deshalb besonders bevorzugt bei der Behandlung der Parkinsonschen Krankheit, eines Zitterkrampfes. Hierbei hat sich das Dibutil dem ursprünglich hierfür benutzten Latibon wesentlich überlegen gezeigt.

Besonderes Interesse wurde in jüngster Zeit dem Megaphen zugewandt. Die pharmakologische Untersuchung mit Vorschlägen für seine vielseitige Anwendung ist den beiden französischen Forschern Laborit und Benitte zu verdanken, die über ihre Arbeiten auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft 1953 in Bonn ausführlich berichteten.

Bekanntlich ist das sympathische Nervensystem jener Teil des autonomen Nervensystems, der uns aus der Ohnmacht wieder belebt, der uns vor der Gefahr der Verblutung und Unterkühlung schützt. Er ist durch seine Drosselung des Kreislaufs und die Ausschüttung des Adrenalins unser „Retter“ bei gewaltsamen äußeren Einwirkungen (stress), wie Verletzungen, Verbrennungen, Erfrierungen, Operationen usw. Leider schießt aber dieser „Retter“, sobald er sich ernstlich einsetzt, über das Ziel hinaus. Durch Adrenalin-Ausschüttung treibt er die Verbrennungen in die Höhe. Er drosselt die Durchblutung der Extremitäten, um die Durchblutung der lebenswichtigen Organe, Hirn, Herz, Leber und Nieren, aufrecht zu erhalten. Im Schock tut er dies mit einem solchen Kraftaufwand, daß er sich nach geraumer Zeit selbst erschöpft. Dann setzt die große Katastrophe ein: der Kreislauf bricht zusammen und mit ihm fast alle vegetativen Funktionen.

Nun hatte der Pariser Chirurg Laborit 1948 die Idee, den Sympathicus von vornherein einfach auszuschalten, wenn große Operationen oder ein Schock infolge Verletzung oder dergl. dies wünschenswert erscheinen lassen. Laborit will alle Abwehrregulationen des Organismus unterbinden. Das ist aber nur möglich, wenn durch Blockade des Sympathicus und durch Dämpfung des Stammhirns (Temperaturzentrum) die Körpertemperatur gesenkt wird.

Laborits Versuche wurden im Elberfelder Pharmakologischen Laboratorium von Weese⁴²⁾ durch eine Reihe von Meerschweinchen-Versuchen ergänzt. Die Tiere wurden geschoren, damit der Streß, in diesem Falle der Aufenthalt in einem Kühlraum, intensiver einwirken kann. Zu Beginn des Versuches wurden sie in ein Stoffwechselgerät von 5 °C Lufttemperatur gegeben, in welchem gleichzeitig der Sauerstoffverbrauch und die Körpertemperatur (rektal) registriert werden können. Die Reaktion unbehandelter Tiere ersieht man aus Bild 3.

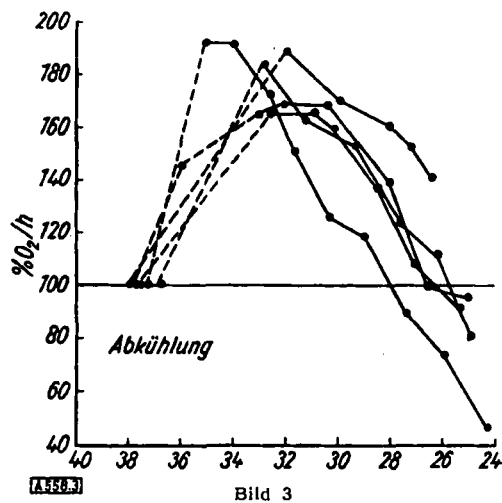


Bild 3
Vergleich von Sauerstoff-Verbrauch und Körpertemperatur bei Kälteeinwirkung auf Meerschweinchen

Die Ordinate gibt den Sauerstoffverbrauch pro Stunde an. 100% sind der Ausgangswert. In der Abszisse sind die Körpertemperaturen der Tiere eingetragen. Der Abstand von einem Meßpunkt zum anderen beträgt $\frac{1}{4}$ Stunde. Man erkennt, daß die Tiere auf die Kälteeinwirkung sofort mit einer starken Zunahme des Sauerstoff-Verbrauches reagieren. Nach einer Abnahme der Körpertemperatur auf 35 bis 32 °C fällt der Sauerstoff-Verbrauch dann wieder, um erst bei einer Körpertemperatur von 27–25 °C wieder seinen Ausgangswert zu erreichen. Die Abnahme ist einestils

⁴²⁾ Unveröffentlicht.

durch die Abkühlung des Organismus, andererseits durch Erschöpfung der Sympathicus-Reaktion bedingt.

Aus Bild 4 geht hervor, daß 40 mg Atosil die Körpertemperatur erst um 2 °C herabsetzen, daß Atosil aber die

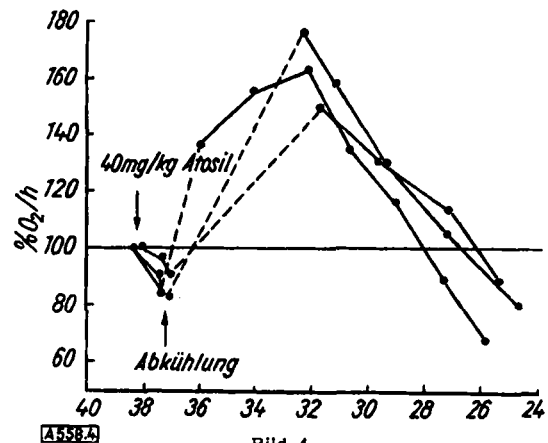


Bild 4
Vergleich des Sauerstoff-Verbrauchs und Körpertemperatur des Meerschweinchens bei Atosil-Gabe

Gegenregulationen auf den Kältestreß nicht zu unterbinden vermag. Die Mischung von Megaphen mit Atosil zusammen senkt die Körpertemperatur etwas mehr, vermag aber die Sympathicusreaktion auch noch nicht zu unterbinden (vgl. Bild 5). Dolantin (vgl. Bild 6) bzw.

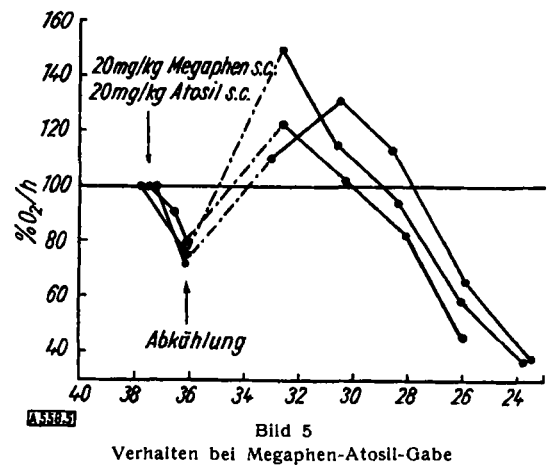


Bild 5
Verhalten bei Megaphen-Atosil-Gabe

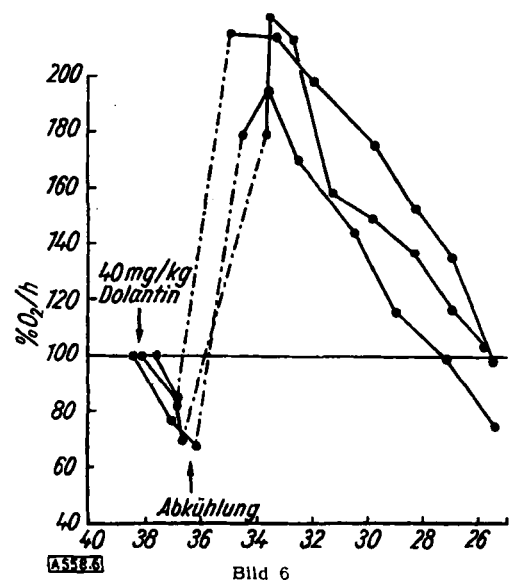
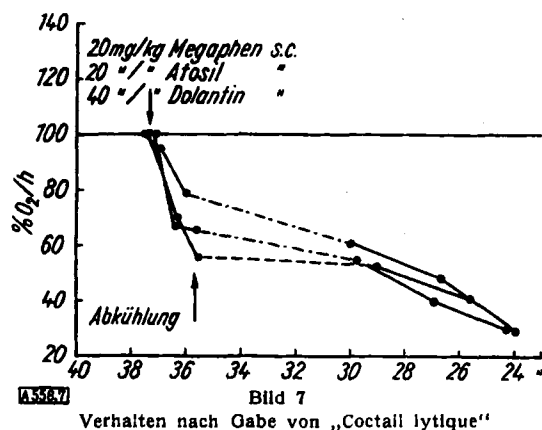


Bild 6
Verhalten bei Dolantin-Gabe

das neuerdings mit gleichem Erfolg verwendete „Citarin“ senkt an sich auch die Körpertemperatur. Es steigert dann aber den Sauerstoff-Verbrauch über die Norm hinaus, weil Tiere — im Gegensatz zum Menschen — auf alle Morphin-ähnlichen Präparate mit Erregungen reagieren. Die Mischung des „Coctail lytique“ von Megaphen, Atosil und Dolantin bzw. Citarin in dem Verhältnis, wie *Laborit* und *Huguenard* es rein klinisch-empirisch herausgefunden haben, senkt aber die Körpertemperatur um durchschnittlich 3 °C und unterbindet die Sympathicus-Reaktionen gänzlich, so daß der Sauerstoff-Bedarf und damit auch sein Verbrauch von vornherein gleichmäßig abfällt (vgl. Bild 7).



In diesem Dämmer Schlaf mit dem „Coctail lytique“ sind die Patienten stundenlang schmerzfrei, reagieren aber prompt auf jeden Anruf und jede Ermunterung zum Essen und Trinken. Dieser Zustand ist für die Wundheilung nach einer Operation außerordentlich günstig, weil der Patient schmerzlos, ruhig, ohne Erbrechen mit verlangsamten Lebensfunktionen unter der Arzneiwirkung dahinglebt.

Die Temperatursenkung veranlaßte *Laborit* und seine Mitarbeiter, den Zustand als „hibernisation“ (Winterschlaf) zu bezeichnen. In ihm kann man unter Zusatz von Curare große Herzoperationen in Ruhe ausführen, weil der Sauerstoff-Bedarf des Herzens derart reduziert ist, daß man vorübergehend die Herzdurchblutung drosseln kann. Seitdem dieses Verfahren von den Herzchirurgen angewandt wird, ist die Gefahr, welche bei diesen Operationen, abgesehen vom chirurgischen Eingriff, durch die Narkose gegeben war, ganz erheblich reduziert.

Da die genaue wissenschaftliche Untersuchung der „hibernisation“ ergeben hat, daß dieser Zustand mit dem Winterschlaf der Tiere grundsätzlich sehr wenig zu tun hat, sind die deutschen Wissenschaftler und mit ihnen auch die französischen Forscher übereingekommen, einen das Wesen des Zustandes treffenderen Ausdruck zu wählen, nämlich den der „kontrollierten Hypothermie“.

Erfahrungsgemäß ist ein Organismus umso leichter narkotisierbar, je tiefer seine Körpertemperatur und damit sein Sauerstoff-Verbrauch liegt. Da die Phenothiazine am Zentralnervensystem einen ganz anderen Angriffspunkt als die klassischen Narcotica (Äther, Barbiturate usw.) haben, war anzunehmen, daß durch Kombination eines Narcoticum mit beispielsweise Megaphen eine potenzierte Narkose möglich ist. Wie Bild 8 zeigt, ist dies *Laborit* auch gelungen.

Aus Bild 8 ist zu ersehen, daß 40 mg Evipan-Natrium/kg Hund kaum narkotisch wirken, 50 mg nur ganz flüchtig. Spritzt man den Tieren nur 1 oder 2 mg Megaphen/kg vor dem Narcoticum, so geben schon 20 mg Evipan-Natrium eine Narkosedauer von 40 min und 50 mg nunmehr von reichlich 2 Stunden. Außerdem ist die Narkose tiefer als

bei der Kontrolle. Damit war tierexperimentell in der Tat die potenzierte Narkose von *Laborit* gefunden. Am Menschen kam er allerdings nicht mit Megaphen allein aus,

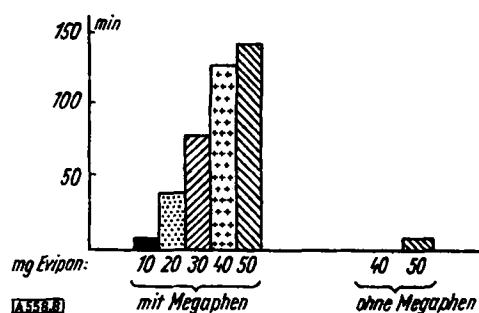


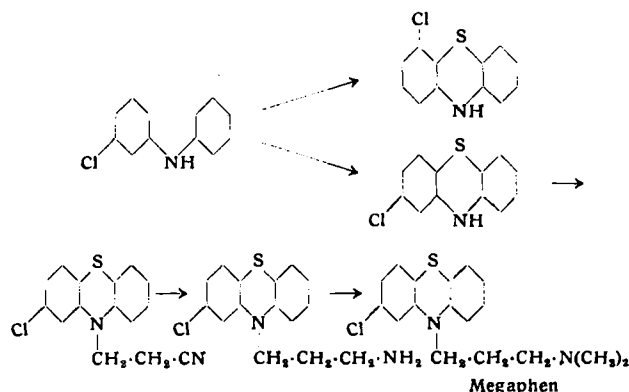
Bild 8
Narkosedauer bei Verwendung von Evipan mit und ohne Zusatz von Megaphen

sondern mußte wiederum auf seinen „Coctail lytique“ zurückgreifen. Diese potenzierten Narkosen sind nicht nur länger und tiefer, sondern auch, wie die Stoffwechselerversuche von *Benitte* bewiesen haben, bezüglich des Kreislaufes und der Sauerstoff-Versorgung der Gewebe wesentlich günstiger und damit ungefährlicher.

Chemie der Phenothiazine

Das unsubstituierte Phenothiazin ist seit *Bernthsen*s Synthese 1883 wohlbekannt. Es wird als Mittel bei der Strongyloides-Infektion der Pferde, einer Wurminfektion, und als Insektizid beim Pflanzenschutz weitgehend angewandt. Hergestellt wird es durch Schwefelung von Diphenylamin. Man führt den basischen Rest am Ringstickstoffatom ein, wie schon bei den Antihistaminmitteln geschildert, am besten nach Metallisierung mit Natriumamid oder Lithiumamid.

So wird z. B. zur Herstellung des Atosil³⁷⁾ ein g-Mol Phenothiazin in einem l Xylol mit einem g-Mol Natriumamid 3 h gekocht. Sodann wird ein g-Mol 1-Dimethylamino-2-chlorpropan in xylolischer Lösung zugegeben und weitere 3 h gekocht. Man extrahiert mit verdünnter Essigsäure, macht alkalisch und destilliert die Rohbase. Die nebeneinander entstehenden 2'-Dimethylamino-2'-methyl-äthyl- und 2'-Dimethyl-1'-methyl-äthyl-Verbindungen trennt man über die Hydrochloride⁴³⁾.



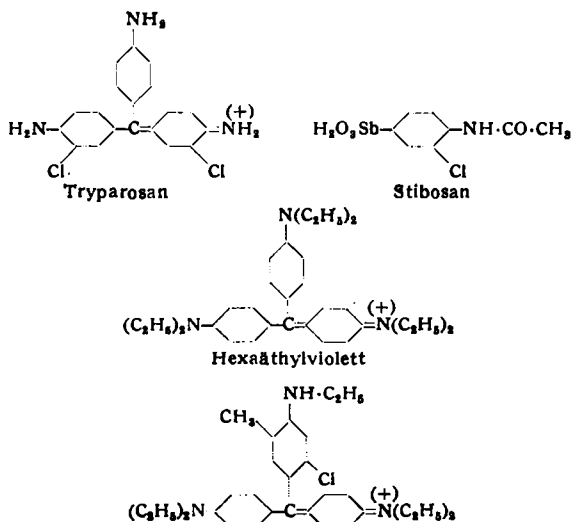
Beim Megaphen muß man zunächst das 3-Chlor-phenothiazin aus dem 3-Chlor-diphenylamin herstellen. Da das Schwefelatom sowohl in p-Stellung als in o-Stellung zum Chloratom eintreten kann, wird als Nebenprodukt bei dieser Reaktion das 1-Chlor-phenothiazin gebildet, das entweder sofort oder in einer späteren Arbeitsstufe abgetrennt werden muß, da nur dem 3-Chlor-phenothiazin-Abkömmling die besondere Wirkung zukommt. Die Einführung der Dimethylaminopropyl-Gruppe haben *Hörlein* und

⁴³⁾ Charpentier, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales 232, 415 [1951].

Henecka⁴⁴⁾ in Elberfeld u. a. auch so vorgenommen, daß sie zuerst unter alkalischer Katalyse Acrylnitril angelagert, die Cyan-Gruppe zur $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe reduziert und schließlich die primäre Amino-Gruppe dimethyliert haben.

Bedeutung der Stellung des Chlor-Atoms

Schon öfters vorher konnte die besondere Wichtigkeit der Chlor-Substitution in bestimmter Stellung für den therapeutischen Effekt nachgewiesen werden:



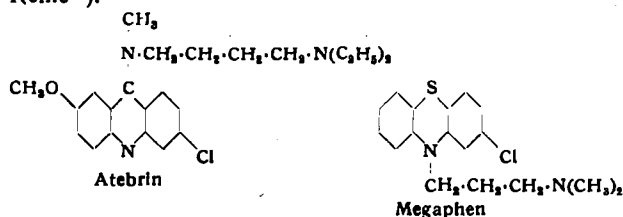
Zum ersten Male wohl bei den Triphenylmethan-Farbstoffen der Fuchsinreihe, als *Roehl*⁴⁵⁾ beim Trypanosan (3,3'-Dichlor-para-fuchsin) eine dem Chlor-freien Para-fuchsin überlegene Wirkung beobachtete. Ähnliche Feststellungen konnten *Uhlenhuth* und Mitarbeiter an dem von *Hans Schmidt* hergestellten Stibosan (4-Acetylamino-3-chlor-phenylstibinsäure) machen. Der Autor⁴⁶⁾ selbst hatte Gelegenheit, 1929 noch vor Auffindung des Atebrin

⁴⁴⁾ Zum DBP. angemeldet.

⁴⁵⁾ Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 1, 70 [1908]; Münchener Med. Wschr. 56, 152 [1909].

⁴⁶⁾ Medizin u. Chemie 3, 348 [1936].

zusammen mit *Kikuth* die *Trypanosoma-congolense*-Wirkung von Verbindungen der Kristallviolett-Reihe zu studieren. Dabei zeigte sich der Triphenylmethan-Farbstoff, der aus einem Mol 2-Chlor-4-monoäthylamino-5-methylbenzaldehyd und zwei Molen Diäthylanilin erhalten wird, dem Hexaäthylviolett bemerkenswert überlegen. Das Gleiche zeigen Malaria-Heilmittel der 9-Aminoacridin-Reihe⁴⁶⁾.



Ein Acridin-Derivat, das in 2-Stellung die Methoxy-Gruppe und in 9-Stellung den Diäthylamino-methylbutylamino-Rest trägt, sich vom Atebrin also nur durch das Fehlen des Chlor-Atoms unterscheidet, zeigt nur einen chemotherapeutischen Index von 1:2. Die Einführung eines Chloratoms in meta-Stellung zum Ringstickstoff genügt, um diesen Index auf 1:30 hinaufzuschellen zu lassen. Nur durch das Chlor-Atom ist demnach das Atebrin zum ersten brauchbaren Chinin-Ersatzprodukt geworden. Nun hat sich dasselbe Prinzip auch in der Reihe der Antihistaminmittel und zentral dämpfenden Mittel bewährt. Durch Einführung des Chlor- bzw. Brom-Atoms, die zur Synthese des Synpen, Hibernon, Chlorothien, Bromothien, Allercur und Chlortrimeton führte, konnte die Antihistamin-Wirkung um ein Mehrfaches gesteigert werden und es ist interessant, daß beim Megaphen das Chloratom in derselben Stellung zum Ringstickstoff sitzt, wie im Atebrin, wo es vielleicht durch Blockierung der 6-Stellung der Oxydation des Stoffes im Organismus entgegenwirkt. Man wird also zweckmäßig der Chlor-Substitution auch bei künftigen chemotherapeutischen Forschungsarbeiten besondere Beachtung schenken.

Eingeg. am 20. Januar 1954 [A 558]

Über sympathomimetische Stoffe

Von Dr. W. GRAUBNER, Ingelheim/Rh.

Aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein

Sympathomimetica reizen das sympathische Nervensystem und wirken damit auf unwillkürliche Muskeln und Drüsen. So wurde bereits 1910 die Blutdruckerhöhung durch Adrenalin studiert; Arbeiten über die Ephedrin-Wirkung folgten. Die vermutlichen Auf- und Abbauege dieser Stoffe im Körper werden am Adrenalin diskutiert. Unter den bisher untersuchten über 500 meist synthetisch erhaltenen Sympathomimetica fanden sich wertvolle Kreislaufmittel, Lokalanästhetica und Asthmamittel. Besonderes Interesse verdienen aus der Verbindungsklasse entwickelte zentrale Stimulantien ohne eigentliche sympathomimetische Nebenwirkung. Über die Wirkungsweise und ihre Abhängigkeit von der Konstitution ist bei den Sympathomimetica erst wenig Sicheres bekannt.

Historischer Überblick

Jeder, der sich eingehender mit den Sympathomimetica beschäftigen will, muß zwangsläufig auf die klassisch gewordene Arbeit von *Barger* und *Dale* (1910) als Ausgangspunkt zurückgehen¹⁾. Im Anschluß an die Entdeckung des Adrenalins in den ersten Jahren des Jahrhunderts erschienen einige Arbeiten über solche Adrenalin-Abkömmlinge, die durch die Synthese anfielen (*Loewi* und *H. H. Meyer*; *Dakin*, 1905), unter ihnen bereits das erst

¹⁾ Heute wieder leicht zugänglich in „Adventures in Physiology“ von M. H. Dale, London, 1953.

vier Jahrzehnte später so wichtig gewordene Nor-Adrenalin oder Arterenol. Aber erst *Dale* untersuchte mehrere chemisch zusammengehörige Gruppen, die zum größten Teil von dem Chemiker *Barger* für diesen Zweck neu synthetisiert wurden. In dieser Arbeit schuf *Dale* auch den Begriff der Sympathomimetica, ausgehend von dem Befund *Langley's* (1901), daß man alle Wirkungen auf unwillkürliche Muskeln und Drüsen, die man durch Reizungen sympathischer Nerven erhält, mit Adrenalin nachahmen (griechisch „mimetikos“, „μιμητικός“) kann. Zwei wichtige, zum Teil später wieder vergessene Erkenntnisse tau-