

Chemie der psychotropen Pharmaka*

Von E. JUCKER

Pharmazeutisch-chemische Laboratorien, SANDOZ AG, Basel

1. Einleitung

Die Lebensweise des modernen Menschen bringt oft Umstände mit sich, unter denen das psychische Gleichgewicht in irgendeiner Form Schaden nimmt. So zeigen verschiedene Statistiken eine erschreckende Verbreitung von Geisteskrankheiten, und der Konsum von beruhigenden und entspannenden Medikamenten milderer Wirkungstypus' deutet darauf hin, daß eine große Zahl von Menschen ihre Lebensprobleme mit Hilfe dieser Mittel zu lösen versucht. Die Bedeutung des ganzen Problems läßt sich u. a. auch daran ermessen, daß z. B. in den USA allein im Jahre 1958 etwa $\frac{3}{4}$ Millionen Geisteskranker hospitalisiert waren, was etwa der Hälfte aller Spitalpatienten des Landes entsprach; die sicher noch viel größere Zahl ambulant behandelter Patienten ist darin nicht enthalten und dürfte nur sehr schwer erfaßbar sein.

So ist es zu verstehen, daß die moderne Arzneimittel-forschung der therapeutischen Behandlung geistiger Störungen große Aufmerksamkeit schenkt; gerade in den letzten Jahren ist auf diesem Gebiet eine besonders große Aktivität zu verzeichnen, was zur Schaffung von zahlreichen neuartigen Arzneimitteln geführt hat. Die Folge davon blieb nicht aus: Vielen internierten Geisteskranken wurde Linderung gebracht, ein Teil der Patienten konnten aus den Kliniken in die ambulante Behandlung entlassen und andere ins normale Erwerbsleben zurückgeführt werden. Die therapeutische Behandlung geistiger Störungen macht weiterhin rasche Fortschritte; die Schaffung neuer, noch wirksamerer und besser verträglicher Medikamente geht weiter, und es soll im Rahmen dieses Referates versucht werden, die praktisch verwendeten Präparate nach chemischen Gesichtspunkten zu sichten. Schon einleitend sei festgehalten, daß Medikamente zur Behandlung abnormer psychischer Zustände als psychotrope Pharmaka bezeichnet werden; sie finden Anwendung bei Psychosen mit motorischer Übererregbarkeit und Psychosen mit depressiver melancholischer Affektlage. Sie dämpfen Angst, Unruhe- und Erregungszustände oder heben die Stimmung und wirken antidepressiv und antriebsfördernd.

Vor der Besprechung der einzelnen Substanzgruppen mit psychotroper Wirkung sollen noch einige Bemerkungen über die Nomenklatur angebracht werden.

In dem Maße, wie die ersten klinischen Präparate (Chlorpromazin und Reserpin) an Bedeutung und Verbreitung gewannen, dehnten sich auch chemische und pharmakologische sowie klinische Untersuchungen aus, in deren Verlauf eine große Anzahl neuer Bezeichnungen mit Hinweis auf bestimmte physiologische Eigenschaften der neuen Präparate geprägt wurden. Obwohl 1957 am 2. Internationalen Psychiaterkongreß in Zürich¹ die Nomenklatur psychotroper Pharmaka Gegenstand eingehender Diskussionen bildete, stehen wir heute einer sich überschneidenden Vielzahl von Namen für einzelne Gruppen der psychotropen Pharmaka gegenüber. Die folgende Übersicht faßt die wichtigeren dieser Bezeichnungen zusammen und deutet auch an, auf welche chemischen Substanzgruppen sie sich beziehen. Erschwerend wirkt sich dabei auch noch der Umstand aus, daß einzelne Substanzgruppen in verschiedene Indikationsgebiete hineinragen; währenddem sie chemisch einheitliche Gruppen bilden, zersplittern sie sich, was die Indikationen anbelangt, in verschiedene Gruppen.

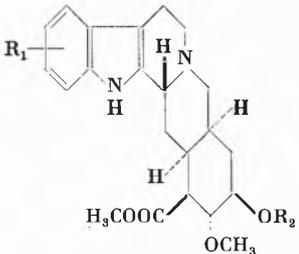
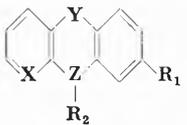
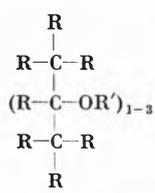
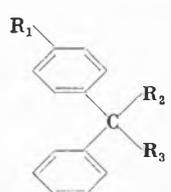
Aus dieser Übersicht geht hervor, daß Reserpin und analog gebaute Verbindungen, Phenothiazine und zum Teil auch Thioxanthenderivate die Gruppe der Neuroleptika bilden. Sie entfalten eine antipsychotische Wirkung und werden zur psychischen Dämpfung bei übererregten Patienten verwendet.

Einzelne Thioxanthene, Dibenzozepine und neuerdings auch Dibenzocycloheptadiene und Dibenzocycloheptatriene bilden die Gruppe der Thymoleptika/Antidepressiva und finden Anwendung bei depressiver Verstimmung. Obwohl chemisch ganz verschieden, werden diverse Hydrazinderivate und einige Aminderivate mit monoaminoxidasehemmender Wirkung ebenfalls zur Behandlung von Depressionen verwendet. Sie gehören ihrer Wirkung nach ebenfalls in die große Klasse der stimmungshhebenden Pharmaka.

* Nach einem Vortrag, gehalten am 26. September 1960, anlässlich des Fortbildungskurses für Apotheker an der Universität Basel. – Herrn Dr. M. TAESCHLER sei auch an dieser Stelle für die pharmakologisch-klinischen Unterlagen und anregende Diskussionen, Herrn Dr. M. FROSSARD für seine tatkräftige Unterstützung bei der Ausarbeitung des Manuskriptes bestens gedankt.

¹ *Arzneimittel-Forsch.* 9 (1959) 143.

Zusammenhänge zwischen chemischen Gruppen und Wirkstoffklassen

Chemische Gruppen	Wirkstoffklassen
<p>Reserpin und Analoga</p>  <p>$R_1 = H, OCH_3, Cl, \text{ usw.}$ $R_2 = \text{Acylrest}$</p>	<p>Neuroleptika, Neuroplegika («major tranquillizers»)</p>
<p>Phenothiazine und Verwandte</p>  <p>$R_1 = \text{einwertiger Substituent oder H}$ $R_2 = \text{basischer Rest}$ $X = =CH-, =N-$ $Y = S, -CH_2-CH_2-, -\overset{H}{C}-\overset{H}{C}-$ $Z = >N-, >C=$</p> <p>Phenothiazine Azaphenothiazine Thioxanthene Dibenzoozepine Dibenzocycloheptadiene Dibenzocycloheptatriene</p>	<p style="text-align: center;">↑</p> <hr/> <p style="text-align: center;">↓</p>
<p>Hydrazin-Derivate</p> <p>$R_1-X-NH-NH-R_2$</p> <p>$R_1 = \text{aromatischer oder aliphatischer Rest}$ $R_2 = H, \text{ Alkyl, Benzyl}$ $X = CO, -CH_2-CH-$</p>	<p>Thymoleptika, Antidepressiva</p>
<p>Derivate aliphatischer Alkohole</p>  <p>$R = H, \text{ Alkyl, Phenyl}$ $R' = H, CONH_2, \text{ substituiertes Phenyl}$</p>	<p>Zentrale Muskelrelaxantia Interneuronenblocker</p>
<p>Diphenylmethan-Derivate</p>  <p>$R_1 = H, Cl, SC_4H_9, \text{ usw.}$ $R_2 = H, OH$ $R_3 = \text{basischer Rest}$</p>	<p>Vegetative Wirkstoffe (primär Spasmolytika oder Antihistaminika)</p>

Eine weitere Gruppe stellen schließlich die «minor tranquillizers» dar, die vom medizinischen Standpunkt aus in Interneuronenblocker und vegetative Wirkstoffe

unterteilt werden. Sie entfalten eine psychosedative und psychorelaxierende Wirkung, ohne einen antipsychotischen Effekt zu besitzen. Ihrer chemischen Natur nach

gehören sie zu verschiedenen Substanzgruppen, von denen z.B. die aliphatischen Alkohole und Diphenylmethanderivate besonders erwähnt seien.

Die folgenden Ausführungen werden sich nunmehr mit der Chemie dieser einzelnen Substanzgruppen befassen.

2. Rauwolfia-Alkaloide

Die zur Familie der Apocynaceen gehörende Gattung *Rauwolfia* ist uns heute in mehr als hundert Arten bekannt; zunächst wurde sie in Indien entdeckt, später aber auch in anderen Erdteilen, so in Afrika, aufgefunden. Ihren Namen hat sie vom berühmten süddeutschen Arzt und Botaniker LEONHARD RAUWOLF, der vor mehr als vierhundert Jahren von einer Reise ins Morgenland über dreißig neue Pflanzen zurückbrachte und beschrieb. Als hundertdreißig Jahre später das große botanische Werk von CHARLES PLUMIER, *Nova plantarum americanarum genera*, erschien und darin einzelne Pflanzenarten oder -gattungen nach berühmten Botanikern oder Forschungsreisenden benannt wurden, erhielt die bis dahin *Lignum colubrinum* oder *Radix mustelae* benannte Apocynaceenart den Namen *Rauwolfia*.

Seit Jahrhunderten schon waren in Indien verschiedene *Rauwolfia*-Arten in der Volksmedizin als Mittel gegen Schlangenbisse, Fieber, Dysenterie, interessanterweise auch gegen Angstzustände u. a. m. verwendet worden. Ende des 19. Jahrhunderts wurden die ersten chemischen Untersuchungen der Droge durchgeführt; die Wirkstoffe der *Rauwolfia* sind jedoch so komplex zu-

sammengesetzt, daß ihre Reindarstellung erst mit Hilfe der modernsten Methoden möglich war. 1952 gelang es J. M. MUELLER, E. SCHLITTLER und H. J. BEIN², das wichtigste aktive Prinzip der *Rauwolfia* in reinem, kristallinem Zustand zu isolieren. Dieses Alkaloid erhielt die Bezeichnung Reserpin und wurde vor einigen Jahren als Serpasil® in die Therapie eingeführt.

SCHLITTLER und seinen Mitarbeitern^{3,4} kommt auch das Verdienst zu, die chemische Struktur des Reserpins aufgeklärt zu haben; die Base ist ein Indolderivat und somit nah verwandt mit Yohimbin, Harmalin, Physostigmin, Strychnin, Psilocybin und den Mutterkornalkaloiden, z. B. Ergotamin.

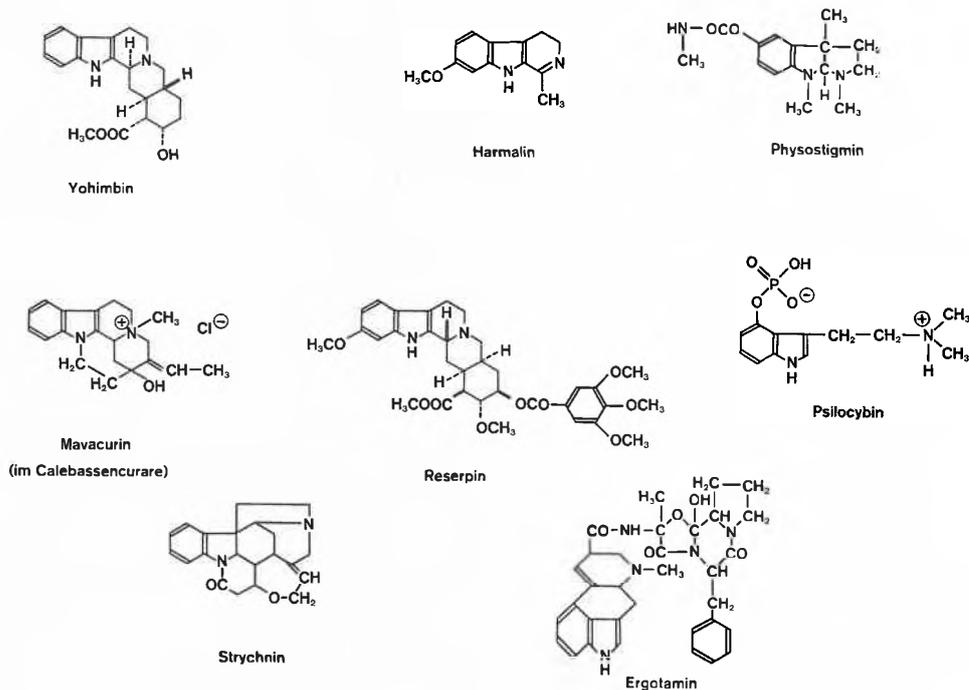
Parallel mit der chemischen Untersuchung des Reserpins ging auch die pharmakologische und klinische Prüfung des Alkaloids einher, und dank seinen psychotropen Eigenschaften wurde Reserpin in kürzester Zeit zu einem der wichtigsten Mittel in der Behandlung psychischer Störungen. Diese Arbeiten bewegten sich zum mindesten in zwei Richtungen, nämlich in Richtung der Extraktion neuer Wirkstoffe aus verschiedenen *Rau-*

² J. M. MUELLER, E. SCHLITTLER und H. J. BEIN, *Experientia* 8 (1952) 338.

³ L. DORFMAN, A. FURLENMEIER, C. F. HUEBNER, R. LUCAS, H. B. MACPHILLAMY, J. M. MUELLER, E. SCHLITTLER, R. SCHWYZER und A. F. ST. ANDRÉ, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 59.

⁴ P. E. ALDRICH, P. A. DIASSI, D. F. DICKEL, C. M. DYLION, P. D. HANCE, C. F. HUEBNER, B. KORZUN, M. E. KUEHNE, L. H. LIU, H. B. MACPHILLAMY, E. W. ROBB, D. K. ROYCHAUDHURI, E. SCHLITTLER, A. F. ST. ANDRÉ, E. E. VAN TAMELEN, F. L. WEISENBORN, E. WENKERT und O. WINTERSTEINER, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 2481.

Strukturelle Zusammenhänge zwischen Reserpin und anderen Indolalkaloiden

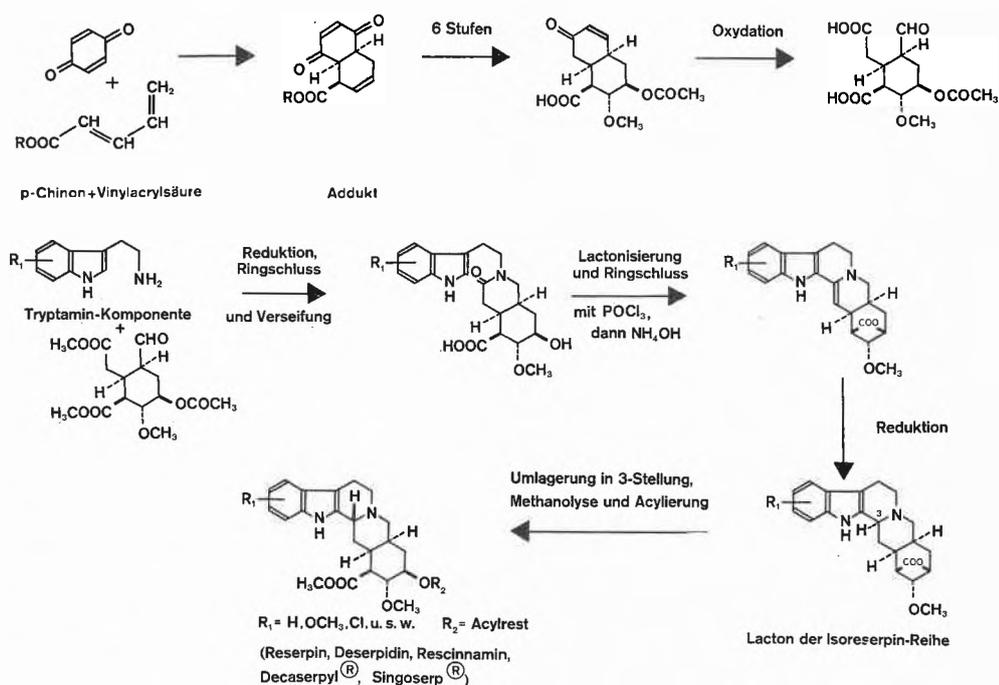


wolfia-Arten, und in Richtung der Synthese des Wirkstoffs selbst sowie analog gebauter und abgewandelter Verbindungen. Die Synthese des Reserpins, die vor wenigen Jahren WOODWARD und seinen Mitarbeitern⁵ gelang, gehört zu den Glanzleistungen der modernen organischen Chemie, die nur auf der Grundlage modernster theoretischer Überlegungen möglich sind. Etwas später wurde ein neuer Syntheseweg von A. HOFMANN und Mitarbeitern in den Forschungslaboratorien der Firma Sandoz⁶ ausgearbeitet:

Deserpidin^{9, 10, 11, 12}, die auch synthetisch zugänglich sind, ähneln in ihren Eigenschaften dem Reserpin selbst. Die folgende Zusammenstellung enthält die heute praktisch verwerteten Reserpin-Analoga. Decaserpyl^{13, 14} und Singoserp¹⁵ entfalten allerdings keine neuroleptische Wirkung, sondern besitzen nur noch blutdrucksenkende Eigenschaften (s. S. 271).

Wir haben bereits angetönt, daß Reserpin und einige Analoga zusammen mit den weiter unten behandelten

Totalsynthese der Reserpin-Verbindungen



Es ist naheliegend, im Verlauf einer derart komplizierten Synthese durch Variation von Zwischenprodukten nicht nur ein einziges, sondern mehrere analoge Endprodukte anzustreben. Die bisherigen Erfahrungen auf diesem Gebiet zeigen jedoch, daß Reserpin immer noch die beste Molekülkombination darstellt; denn alle synthetischen Analoga können hinsichtlich der verwertbaren Eigenschaften mit dem Alkaloid selbst nicht in Konkurrenz treten. Andere aus verschiedenen *Rauwolfia*-Spezies isolierte Alkaloide, wie z. B. Rescinnamin^{7, 8} und

Phenothiazinen die große Gruppe der Neuroleptika bilden. Charakteristisch für diese Gruppe ist die Tatsache, daß ihre Vertreter Angst, Unruhe, Erregungs- und Verwirrungszustände verschiedenster Genese zu dämpfen bzw. zu unterdrücken vermögen. Wesentlich ist dabei, daß das Bewußtsein nicht oder nur sehr schwach beeinträchtigt wird; ein narkotischer Zustand mit er-

⁵ R. B. WOODWARD, F. E. BADER, H. BICKEL, A. J. FREY und R. W. KIERSTEAD, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 2023 und 2657; *Tetrahedron* 2 (1958) 1.

⁶ Belg. Pat. Nr. 566281 und 566660, Sandoz AG; Th. PETRZILKA, A. FREY, A. HOFMANN, H. OTT, H. SCHENK und Fr. TROXLER.

⁷ M. W. KLOHS, M. D. DRAPER und F. KELLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 2843.

⁸ E. HAACK, A. POPELACK, H. SPINGLER und F. KAISER, *Naturwiss.* 41 (1954) 214.

⁹ A. STOLL und A. HOFMANN, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 820.

¹⁰ E. SCHLITTLER, P. R. ULSHAFFER, M. L. PANDOW, R. M. HUNT und L. DORFMAN, *Experientia* 11 (1955) 64.

¹¹ J. H. SLATER, R. C. RATHBUN, F. G. HENDERSON und N. NEUSS, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 88 (1955) 293.

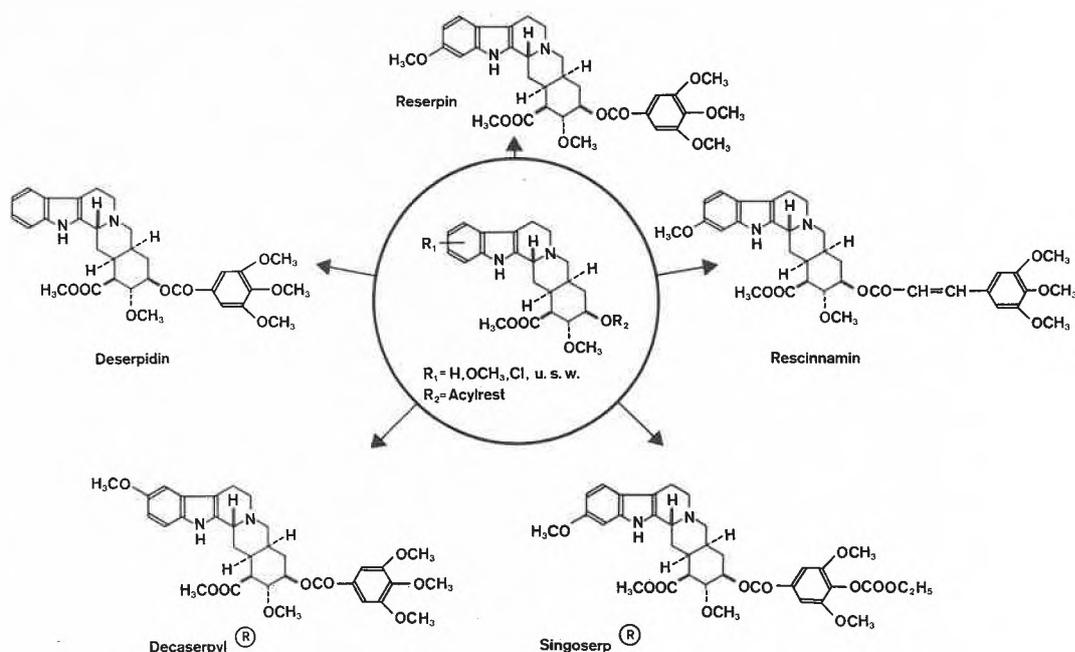
¹² M. W. KLOHS, F. KELLER, R. E. WILLIAMS und G. W. KUSSEROW, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 4084.

¹³ L. VELLUZ, G. MULLER, R. JOLY, G. NOMINÉ, J. MATHIEU, A. ALLAIS, J. WARNANT, J. VALLS, R. BUCOURT und J. JOLLY, *Bull. Soc. Chim. France* 1958, 673.

¹⁴ L. VELLUZ, M. PETERFALVI und R. JEQUIER, *C.R. Hebd. Séances Acad. Sci.* 247 (1958) 1905.

¹⁵ U.S. Pat. Nr. 2813871, R. A. LUCAS, Ciba AG.

Reserpin und Analoga



loschenem Bewußtsein wird nicht erreicht. *Rauwolfia*-Alkaloide besitzen außerdem noch eine blutdrucksenkende Wirkung und werden deshalb auch zur Behandlung leichterer Formen von Hypertonie eingesetzt. Die ausgedehnte klinische Anwendung von *Rauwolfia*-Alkaloiden hat gezeigt, daß nach ihrer Verabreichung gelegentlich Depressionen und ziemlich starke extrapyramidale Symptome auftreten. Heute scheinen die *Rauwolfia*-Alkaloide gesamthaft und vergleichend mit Phenothiazinen gesehen eher etwas in den Hintergrund zu treten.

Aber mit den drei Handelspräparaten Serpasil® (Reserpin), Harmonyl® (Deserpidin) und Moderil® (Rescinnamin) ist vielleicht das letzte Wort dieser Reihe auf dem Neuroleptikagebiet noch nicht gesprochen^{15 a}.

3. Phenothiazine und verwandte Verbindungen

Im Gegensatz zu den Verbindungen vom Reserpin-typus handelt es sich bei den Phenothiazinderivaten um rein synthetische Stoffe, die in der Natur bisher nicht aufgefunden worden sind. Der Stammkörper der Reihe, das Phenothiazin¹⁶ selbst, ist seit Jahrzehnten bekannt und als Anthelmintikum praktisch verwendet¹⁷. Gewisse Nebenerscheinungen bei der Therapie mit Phenothiazinen verhinderten indessen eine breitere Anwendung¹⁸, und eine Wiederbelebung des Phenothiazin-

gebietes setzte erst vor etwa fünfzehn Jahren ein, als HALPERN und DUCROT¹⁹ 1946 über die starke Antihistaminwirkung einzelner am Stickstoff substituiertes Phenothiazine berichteten. Etwas später haben HALPERN und Mitarbeiter²⁰ auch lokalanästhetische Wirkungen bei Phenothiazinen festgestellt, und andere Forschergruppen entdeckten die potenzierende Wirkung gewisser Phenothiazinderivate auf Analgetika, Lokalanästhetika und Narkotika²¹. Von besonderem Interesse war aber die Entdeckung ihrer Fähigkeit, die Körpertemperatur zu senken²², und schließlich die 1952 publizierte Anwendungsmöglichkeit in der Psychiatrie²³. In den seither verflossenen neun Jahren wurden viele Hunderte von Phenothiazin-Abkömmlingen synthetisiert, pharmakologisch und klinisch getestet, und etwa zwei Dutzend davon finden nunmehr ausgedehnte praktische Anwendung in der Therapie der Geisteskrankheiten. In dieser kurzen Zeitspanne ist Phenothiazin als Grundkörper all dieser Verbindungen zu einer der wichtigsten und meistverwendeten organischen Verbindungen geworden und hat, zusammen mit Reserpin, zu einem Umschwung in der Behandlung psychischer Störungen geführt.

Wenn wir in diesem Abschnitt von Phenothiazinen sprechen, dann beschränken wir uns nicht auf Pheno-

^{15 a} M. M. ROBINSON, R. A. LUCAS, H. B. MACPHILLAMY, W. BARRETT und A. J. PLUMMER, *Experientia* 17 (1961) 14.

¹⁶ A. BERNTHSEN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 16 (1883) 2896.

¹⁷ R. T. LEIPER, *Helminthol. Abstr.* 11 (1942) 1.

¹⁸ H. MOST, *Amer. J. Trop. Med.* 23 (1943) 459.

¹⁹ N. B. HALPERN und R. DUCROT, *C. R. Séances Soc. Biol. Filiales* 140 (1946) 361 und 363.

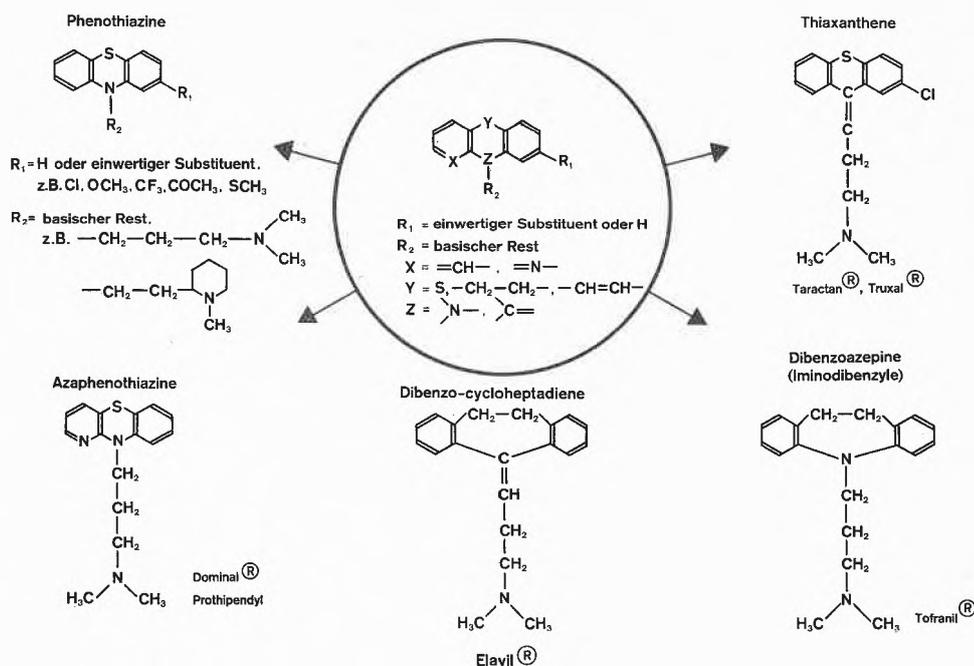
²⁰ N. B. HALPERN, G. PERRIN und P. DEWS, *C. R. Séances Soc. Biol. Filiales* 141 (1947) 1125.

²¹ C. WINTER, *J. Pharmacol. Exper. Therapeut.* 94 (1948) 7.

²² N. B. HALPERN und L. CHEMEL, *C. R. Séances Soc. Biol. Filiales* 143 (1949) 636.

²³ J. DELAY, P. DENIKER und J. M. HARL, *Ann. Méd.-Psychol.* 110 (1952) 267.

Phenothiazine und Verwandte



thiazin und seine Derivate, sondern beziehen noch die verwandten Körper, nämlich die Azaphenothiazine, die Thioxanthene, die Dibenzoazepine (Iminodibenzyle) sowie die Dibenzocycloheptadiene und die Dibenzocycloheptatriene in die gleiche Wirkungsgruppe gehören – die Dibenzoazepine sind z. B. keine Neuroleptika, sondern Thymoleptika –, ist doch ihre chemische Verwandtschaft so evident und die Zusammenhänge hinsichtlich ihrer Synthesemöglichkeiten sind so eng, daß eine zusammenhängende Betrachtung als gerechtfertigt erscheint.

Obwohl das Phenothiazinringgerüst auf den ersten Blick recht kompliziert zu sein scheint, sind Phenothiazinsynthesen, trotz ihrer Vielstufigkeit, heute technisch gut durchführbar, und es werden jährlich große Mengen fabriziert. Aus der Grundformel der Phenothiazine ist ersichtlich, daß sie sich alle eigentlich nur in der Art zweier Substituenten voneinander unterscheiden; es sind dies die Substituenten am C₃ des Ring-systems und am Thiazin-Stickstoffatom. Diese Substituenten können jedoch fast unbegrenzt variiert werden, so daß durch Kombination aller Möglichkeiten eine fast unübersehbare Zahl von Derivaten entstanden ist. Ohne späteren Ausführungen vorgreifen zu wollen, möchten wir für C₃ die Möglichkeiten von Chlor, Brom, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl und Trifluormethyl erwähnen, während als Substituenten am zentralen Stickstoffatom nur stickstoffhaltige Reste aliphatischer oder heterozyklischer Art in Frage kommen; wir erwähnen z. B. den Dimethylaminopropyl-Rest und den (1'-Methyl-2'-piperidyl)-2-äthyl-Rest.

Bei Synthesen, die zu Phenothiazinen führen, geht man im allgemeinen wie folgt vor (s. S. 273 oben).

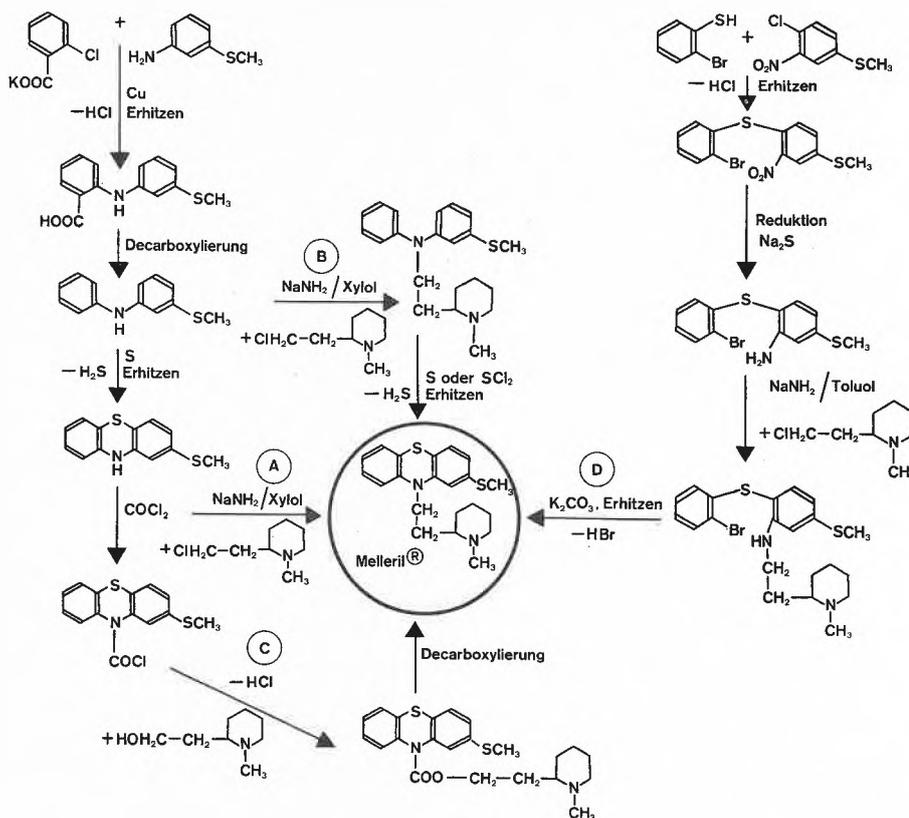
Als Beispiel einer Phenothiazinsynthese wählen wir die Herstellung von Thioridazin²⁴, einem von J. RENZ, J.-P. BOURQUIN *et al.* in den Sandoz-Laboratorien²⁵ entwickelten hochaktiven und gut verträglichen Neuroleptikum. Wie aus dem obigen Formelschema ersichtlich ist, tendieren zwei Verfahren auf das in Stellung 3 mit Methylthio substituierte Phenothiazin, aus dem auf zwei verschiedene Arten durch Einführung der (Methylpiperidyl)-äthyl-Seitenkette Thioridazin erhalten wird. Die beiden anderen Verfahren führen zunächst einmal zu einem Diphenylamin- bzw. Anilinderivat, die beide diese (Methylpiperidyl)-äthyl-Seitenkette schon enthalten. In diesen beiden Verfahren wird somit der Phenothiazinring erst am Ende der Synthese geschlossen.

Wir haben schon zu Anfang dieses Abschnittes erwähnt, daß die Phenothiazinderivate des Handels alle auf eine einzige Grundformel zurückgeführt werden können und daß alle Variationen dadurch entstehen, daß die Substituenten in Stellung 3 und am Stickstoff des Ringgerüsts variiert werden. Diese Variationsmöglichkeiten führen theoretisch zu Tausenden von möglichen Kombinationen, und wir haben ebenfalls schon erwähnt, daß viele Hunderte von Phenothiazinen synthetisiert und näher untersucht wurden und daß aus diesen Forschungsreihen zurzeit etwa zwei Dutzend Handelspräparate vorliegen.

²⁴ J.-P. BOURQUIN, G. SCHWARB, G. GAMBONI, R. FISCHER, L. RUESCH, S. GULDIMANN, V. THEUS, E. SCHENKER und J. RENZ, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 1061 und 1072.

²⁵ Belg. Pat. Nr. 556725, 566799 und 569606, Sandoz AG.

Synthese der Phenothiazine



In der folgenden Zusammenstellung zeigen wir die wichtigsten Präparate, die bereits praktische Anwendung finden.

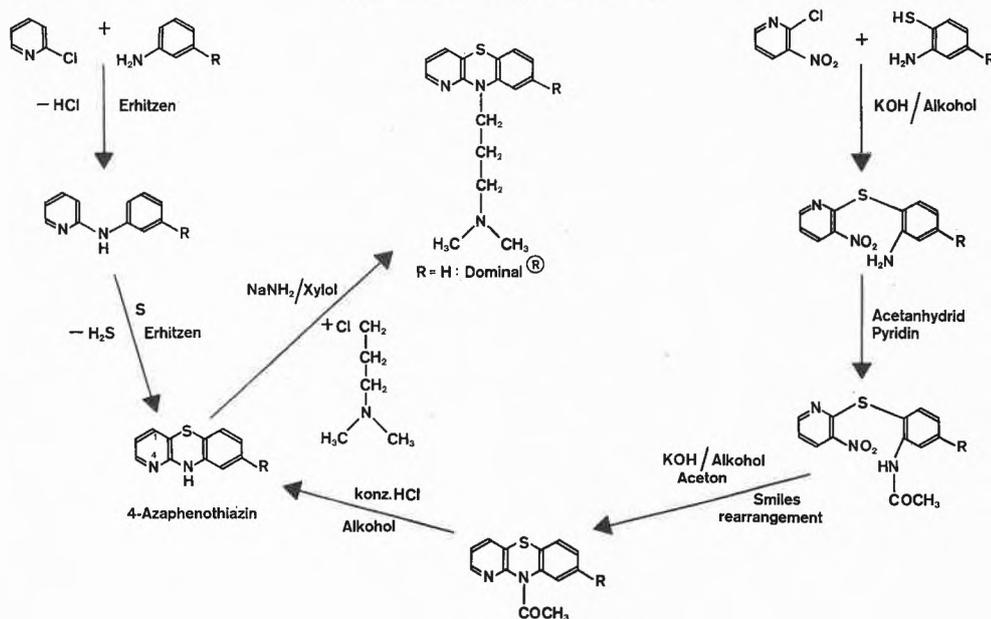
Die Synthese der nah verwandten Azaphenothiazine kann ebenfalls auf verschiedene Art durchgeführt werden; wir führen hier zwei der meist begangenen Wege^{26, 27, 28} auf, die beide zum bekanntesten Präparat der Reihe, dem Dominal²⁹, führen (s. S. 274 oben).

- ²⁶ Belg. Pat. Nr. 541596, Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vormals Roessler.
- ²⁷ Belg. Pat. Nr. 549055, Société des usines chimiques Rhône-Poulenc.
- ²⁸ H. L. YALE und F. SOWINSKI, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 1651.
- ²⁹ A. VON SCHLICHTEGROLL, *Arzneimittel-Forsch.* 7 (1957) 237 und 8 (1958) 489.

Neuroleptika der Phenothiazinreihe

	H	Cl	OCH ₃	COCH ₃	CF ₃	SO ₂ -N(CH ₃) ₂	SCH ₃	SC ₂ H ₅
	Promazine Sparine Prazine Verophen Protactil	Largactil Thorazine Megaphen	Mopazine Tentone	Plégicil Notensil	Vesprin Siquil Nivoman Adazine			
	Trimeprazine Tamaril Théralène Vallergan Panectyl Repelint		Nozinan Neurocil Veractil		SKF 5354-A			
	Perazine Taxilan	Téméntil früher Stémétil Nipodal Compazine			Stelazine	Vontil		GS 95 Torecan
	Phenazine Trialfon Decentan Fentazin			Tindal	Prolixine Permitil Trancin			
	Ridazine NP 207						Melleril	
	Mepazine Pacatal Lacumin							

Synthese der Azaphenothiazine



Wie aus diesem Formelschema ersichtlich ist, führt auch diese Synthese zunächst einmal zum in geeigneter Stellung substituierten Azaphenothiazin selbst, und erst am Schluß wird die gewünschte basische Seitenkette an das Stickstoffatom des Thiazinrings angegliedert.

In der neuesten Zeit sind interessante Arzneimittel aufgebaut worden, die sich vom Thioxanthin ableiten. Diese Präparate sind ebenfalls hochaktive Neuroleptika³⁰ mit thymoleptischem Einschlag und bieten, ähnlich wie die Phenothiazin-Verbindungen, interessante Möglichkeiten in der Psychotherapie. Am Beispiel des Truxal® sei eine typische Synthese³¹, die in die Reihe der Thioxanthene führt, erläutert:

Ferner sei noch ein weiteres neueres und sehr interessantes heterozyklisches System erwähnt, das als Iminodibenzyl oder Dibenzozepin bezeichnet wird. Der erste Vertreter dieser neuartigen Reihe ist vor kurzem unter der Bezeichnung Tofranil® als ein Thymoleptikum eingeführt worden³² und hat bereits große Verbreitung gefunden. Auch hier führt die Synthese³³ zunächst einmal zum zyklischen Grundkörper der Reihe, und erst am

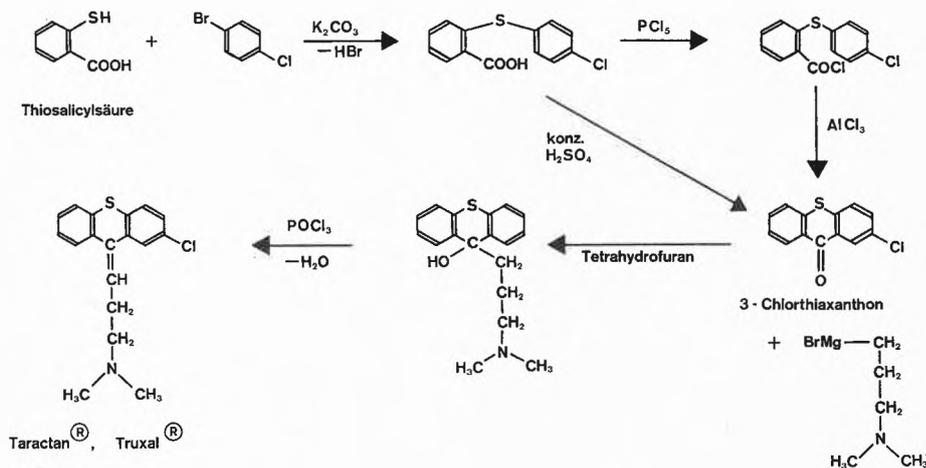
³⁰ P. V. PETERSEN, N. LARSEN, T. HOLM, R. KOPF und I. MÖLLER NIELSEN, *Arzneimittel-Forsch.* 8 (1958) 395.

³¹ Belg. Pat. Nr. 558 171, Hoffmann-La Roche & Cie.

³² R. KUHN, *Schweiz. med. Wschr.* 87 (1957) 1135.

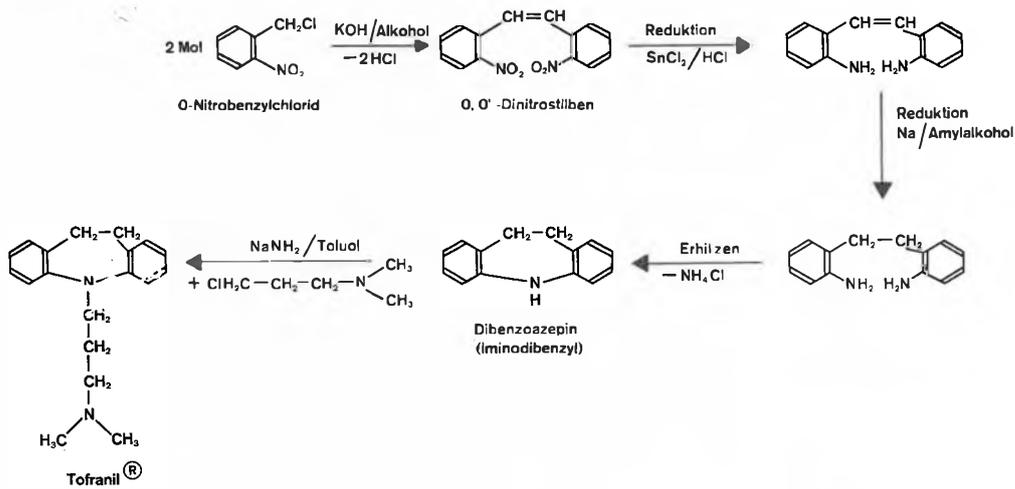
³³ W. SCHINDLER und F. HÄFLIGER, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 472.

Synthese der Thioxanthene

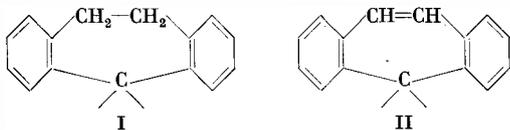


Schluß wird die gewünschte Seitenkette eingeführt:

Synthese der Dibenzoazepine

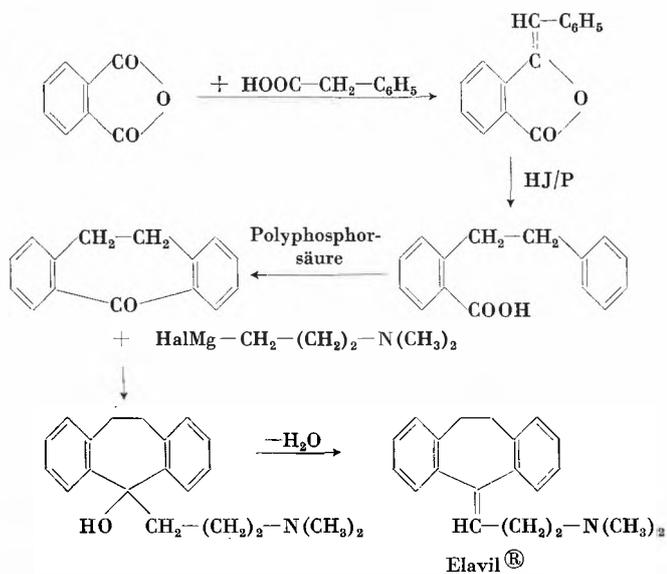


In neuester Zeit sind zu den Phenothiazin-, Thioxanthen- und Dibenzoazepinderivaten zwei weitere aromatische Systeme hinzugekommen, nämlich jene der Dibenzocycloheptadiene (I) und Dibenzocycloheptatriene (II):



Ein typischer Vertreter dieser Substanzgruppe ist das Amitriptylin, das unter der Bezeichnung Elavil® als Antidepressivum verwendet wird. Es ist interessant, daß der Ersatz des Ringgliedes Stickstoff im Tofranil® durch Kohlenstoff nicht zu signifikanten Änderungen der Wirkung führt. Die Synthese³⁴ solcher Verbindungen kann z. B. auf folgende Weise bewerkstelligt werden:

Synthese der Dibenzocycloheptadiene



³⁴ Belg. Pat. Nr. 584061, Merck and Co. Inc.

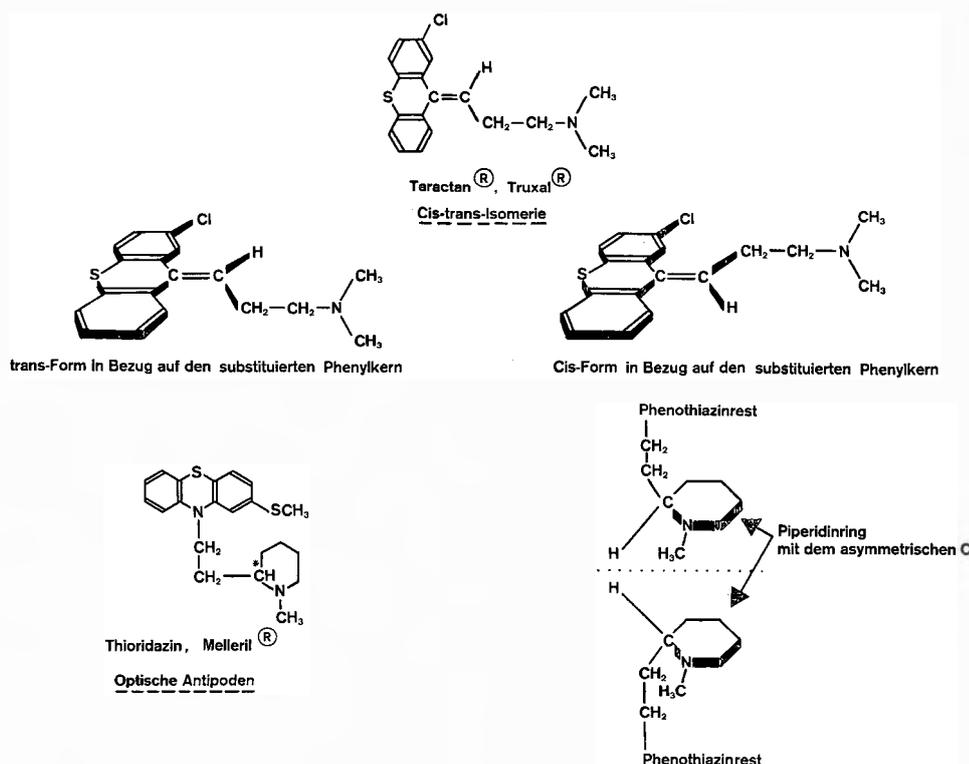
Bei verschiedenen Phenothiazinen und verwandten Verbindungen gibt die Molekularstruktur Anlaß zu komplizierten räumlichen Anordnungen. So können z. B. Thioxanthen, die im Ringgerüst einseitig substituiert sind, Anlaß geben zur *cis-trans*-Isomerie, und bei Phenothiazinderivaten können unter Umständen optische Antipoden³⁵ auftreten. Diese Feinheiten des räumlichen Baus können die pharmakodynamischen Eigenschaften beeinflussen (s. S. 276 oben).

Phenothiazinderivate haben ein sehr breites Wirkungsspektrum. Im niederen Dosenbereich entfalten sie eine psychorelaxierende, spannungsmildernde Wirkung und können bei der ambulanten Behandlung von Unruhe- und Angstzuständen, bei neurotischen oder psychisch wenig alterierten Patienten verwendet werden. Bei der Verabreichung höherer Dosen wird die antipsychotische und eine allgemein dämpfende Wirkung manifest. Angst-, Erregungs- und Verwirrungszustände, Wahnideen und Halluzinationen infolge von Schizophrenie, manisch-depressivem Irresein und organische Psychosen werden gedämpft oder sogar beseitigt. Es ist nicht anzunehmen, daß die Neuroleptika die Psychose im eigentlichen Sinn heilen; wahrscheinlich dämpfen und unterdrücken sie nur das psychotische Erlebnis und Gebaren. Die große Zahl der erhältlichen Phenothiazine gibt dem Arzt die Möglichkeit, je nach dem Krankheitsbild das individuell geeignetste Präparat und die günstigste Dosis zur Anwendung zu bringen.

Obwohl Dibenzoazepine und Thioxanthen strukturell den Phenothiazinen nah verwandt sind, weshalb sie auch im gleichen Abschnitt behandelt werden, weichen sie doch in ihrem physiologischen Verhalten in verschiedener Hinsicht von Phenothiazinen ab. Dibenzoazepine vom Typus des Tofranil® gehören in die Gruppe der Thymoleptika/Antidepressiva, sind somit stimmungshobende Pharmaka. Sie eignen sich für die Be-

³⁵ J. D. GENZER, M. N. LEWIS, F. H. McMILLAN und J. A. KING, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 2506.

Stereochemische Verhältnisse bei den Phenothiazinen und Verwandten



handlung der antriebslosen, motorisch gehemmten Depression. Tofranil® übt einen aufhellenden Einfluß auf depressive Verstimmungen aus und wird in großem Umfang auf diesem Indikationsgebiet praktisch angewandt. Interessant ist, daß sie keine Euphorie erzeugen, da sie auf den psychisch Normalen keinen stimmunghebenden Effekt ausüben. Thioxanthene stehen hinsichtlich ihrer Wirkung etwa zwischen den Neuroleptika vom Typus der Phenothiazine und den Thymoleptika vom Typus der Dibenzazepine. So wirkt das Truxal® einerseits sedierend, andererseits antidepressiv.

Dibenzo-cyclo-heptadiene vom Typus Elavil® gehören in die Gruppe der thymoleptisch wirksamen Antidepressiva. Es hat jedoch auch noch die Eigenschaften eines Tranquillizers³⁶.

4. Derivate aliphatischer Alkohole

Amylenhydrat und verzweigte ungesättigte Alkohole vom Typus des Methylpentinols sind seit vielen Jahren als Hypnotika praktisch verwendet worden, und man wäre geneigt, anzunehmen, daß die heute in so großem Umfang als zentrale Muskelrelaxantien angewandten Derivate von Polyalkoholen etwa vom Typus des Meprobamats aus ihnen weiterentwickelt wurden. Diese Annahme ist jedoch nicht richtig: Als erster Vertreter der «minor tranquillizers» vom Typus aliphatischer Al-

kohole ist Mephesisin, ein *p*-Toyläther des Glycerins, zu bezeichnen. Mephesisin, das zunächst als Muskelrelaxans zur Behandlung von Krampffzuständen, wie sie etwa bei Epilepsie auftreten, in die Therapie eingeführt wurde, besitzt auch dämpfende Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die sich in einer Besserung von Angst- und Spannungszuständen manifestieren³⁷. Diese Wirkungen sind indessen nur von kurzer Dauer, und eine Verlängerung derselben wurde angestrebt. Ein erster Teilerfolg wurde mit der Überführung von Mephesisin in das Monocarbinamat erzielt, doch war auch dieses Präparat als psychotropes Pharmakon noch unbefriedigend. Die Weiterentwicklung auf diesem Gebiet führte schließlich zur Erkenntnis, daß die beruhigende Wirkung dieser Präparate auf die Psyche nicht auf den aromatischen Teil des Moleküls, sondern auf den Rest des aliphatischen Alkohols zurückzuführen ist, und so entstand die ganze Gruppe der zentralen Muskelrelaxantien, die sich von aliphatischen Polyalkoholen, vornehmlich von Glycerin, und Propan-1,2- und Propan-1,3-diolen ableiten.

In den letzten Jahren hat der zurzeit wichtigste Vertreter dieser Gruppe, das Meprobamat³⁸, vor allem in den USA in größtem Ausmaß Anwendung gefunden³⁹.

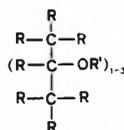
³⁷ L. PAUL, *Psychosomat. Med.* 14 (1952) 378.

³⁸ F. M. BERGER, *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 104 (1952) 229, 112 (1954) 413.

³⁹ L. S. SELLING und P. H. ORLANDO, *J. Amer. Med. Assoc.* 157 (1955) 1594.

³⁶ H. FREED, *Amer. J. Psychotherap.* 117 (1960) 455.

Derivate aliphatischer Alkohole



R = H, Alkyl, Phenyl
R' = H, CONH₂, subst. Phenyl

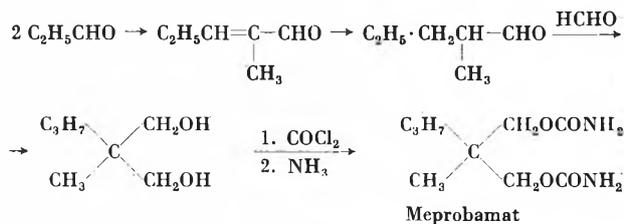
<p>Glycerin-derivate</p> <p>X = CH₃, OCH₃</p>	<p>Mephesisin</p>	<p>Tolseram [®]</p>	<p>Reorganin [®]</p>	<p>Robaxin [®]</p>
<p>1,3-Diol-derivate</p>	<p>Prenderal [®]</p>	<p>Metuchen [®]</p>	<p>Meprobamat Miltown [®]</p>	<p>Somad [®] Carisoprodol</p>
<p>1,2-Diol-derivate</p> <p>X = H, Cl</p>	<p>Ultratan [®]</p>	<p>Styramat Sinaxar [®]</p>		
<p>Derivate einwertiger Alkohole</p>	<p>Gamaquil [®]</p>	<p>Nuncital [®] Striatran [®]</p>		

Zusammen mit den übrigen Präparaten dieser Reihe, die im folgenden Schema zusammengefaßt sind, bilden diese Derivate aliphatischer Polyalkohole einen wichtigen Bestandteil im Spektrum der psychotropen Pharmaka, vor allem auf dem Gebiete der milderen psychischen Störungen.

An einem Beispiel sei noch kurz der Weg angedeutet, auf dem Meprobamat synthetisiert werden kann⁴⁰. Ausgangspunkt der Synthese ist Propionaldehyd, der zunächst einer Adolkondensation unterworfen und dann über mehrere Zwischenstufen, deren letzte Behandlung mit Phosgen und mit Ammoniak sind, in Meprobamat übergeführt wird.

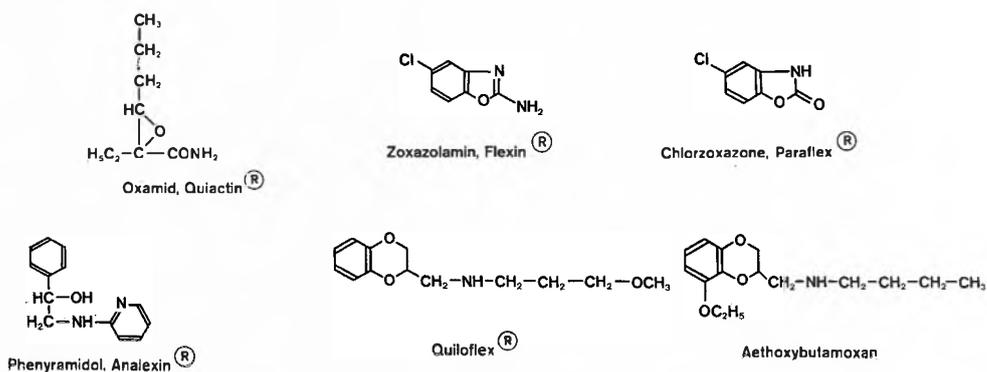
⁴⁰ B. J. LUDWIG und E. C. PIECH, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 5779.

Synthese von Meprobamat

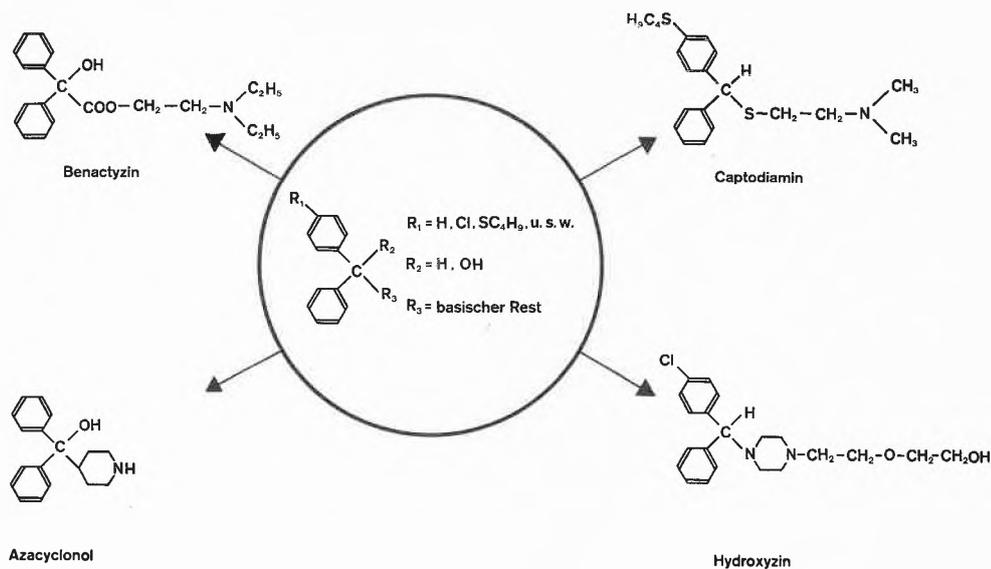


Außer den aufgeführten Derivaten aliphatischer Polyalkohole gibt es noch eine Anzahl andersartig gebauter zentraler Muskelrelaxantien, von denen im folgenden einige wichtigere aufgeführt seien:

Verschiedene andere Muskelrelaxantia



Diphenylmethan-Derivate



Wenn sich auch heute mehr als zwanzig dieser Verbindungen im Handel befinden, würde man doch zu weit gehen, ihnen eine allzu große therapeutische Bedeutung in der Psychiatrie beizumessen. Obwohl dies für viele davon zutrifft, so insbesondere für Meprobamat und Phenaglycodol, zeichnen sich andere Präparate durch andersartige Wirkungsqualitäten aus, welche für die praktische Verwendung eine maßgebende Rolle spielen. So ist z. B. das Phenyramidol⁴¹ ein zentrales Muskelrelaxans, dessen Hauptindikation jedoch jene der milden Analgetika ist. Umgekehrt werden wir noch sehen, daß ein Präparat aus einer chemischen Reihe von ausgesprochenen Analgetika entwickelt wurde und als Beruhigungsmittel in die Psychiatrie Eingang gefunden hat.

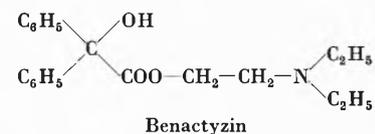
5. Diphenylmethan-Derivate

Bei einzelnen Spasmolytika und Antihistaminika aus der Reihe der Diphenylmethan-Derivate ist schon frühzeitig eine ausgeprägte sedative Wirkung festgestellt worden, und so war es naheliegend, diese Verbindungen auch auf ihre Verwertbarkeit zur Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen zu prüfen. Obwohl eine charakteristische und spezifische Wirkung auf das zentrale Nervensystem erst in sehr hohen Dosen feststellbar ist, lassen sich einige dieser Verbindungen mit recht gutem Erfolg bei psychoneurotischen Patienten anwenden. An praktischer Bedeutung treten diese Stoffe jedoch weit hinter den eigentlichen Neuroleptika oder den zentralen Muskelrelaxantien zurück. Die folgende Zusammenstellung deutet auf die Zusammenhänge ihrer Struktur und faßt die wichtigsten Derivate dieser Reihe zusammen.

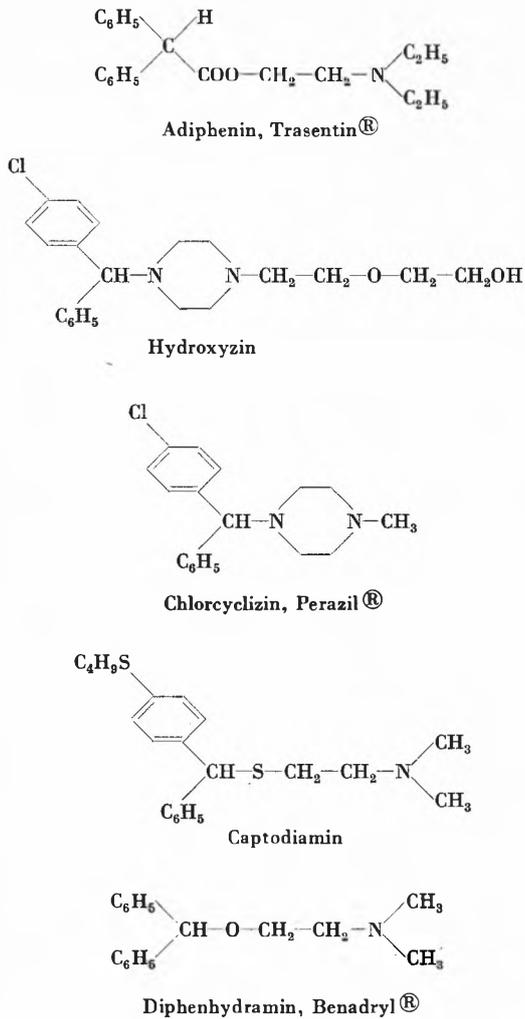
⁴¹ R. C. BATTERMAN, A. J. GROSSMAN und G. J. MOURATOFF, *Amer. J. Med. Sci.* 238 (1959) 315.

Sieht man von der charakteristischen Diphenylmethan-Gruppierung ab, so weisen diese Verbindungen in ihrer chemischen Struktur beträchtliche Unterschiede auf, die sich naturgemäß auch in dem jeweiligen Indikationsbereich widerspiegeln. So wird z. B. Hydroxyzin⁴², Atarax[®], zur psychischen Beruhigung von normalen, nicht psychotischen Individuen verwendet⁴³, während Azacyclonol, Frenquel[®], zur Behandlung von akuten und toxischen Psychosen empfohlen wird⁴⁴; bei akuter Schizophrenie z. B. soll es antihalluzinatorisch wirken⁴⁵. Captodiamin⁴⁶, Covatin[®], findet seine Anwendung bei Neurosen und milden Psychosen⁴⁷, insbesondere bei Fällen, die mit Rastlosigkeit, Erregbarkeit oder Angstgefühlen einhergehen. Etwa derselbe ist der Anwendungsbereich⁴⁸ von Benactyzin⁴⁹, Suavitil[®]; endogene Depressionen und – im Gegensatz zum Hydroxyzin – hysterische Reaktionen sprechen nicht an.

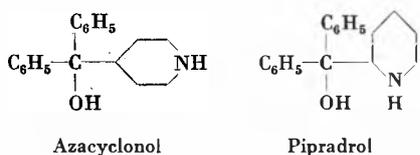
Die obenerwähnte Ableitung dieser Präparate aus der Spasmolytika- bzw. Antihistaminika-Reihe geht aus dem Vergleich der Formeln mit jenen bekannter Handelspräparate klar hervor:



- ⁴² H. G. MORREN, R. DENAYER, R. LINZ, J. MATHIEU, H. STRUBBE und S. TROLIN, *Ind. Chim. Belge* 22 (1957) 409.
⁴³ M. SHALOWITZ, *Geriatrics* 11 (1956) 312.
⁴⁴ S. COHEN und R. R. PARLOUR, *J. Amer. Med. Assoc.* 162 (1956) 948.
⁴⁵ H. E. HIMWICH, *Dis. Nerv. System* 17 (1956) 109.
⁴⁶ H. WEIDMANN und P. V. PETERSEN, *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 108 (1953) 201.
⁴⁷ O. H. ARNOLD, *Wiener med. Wschr.* 106 (1956) 510.
⁴⁸ O. ØSTERGAARD JENSEN, *Dtsch. med. Wschr.* 82 (1957) 1269.
⁴⁹ K. FROMHERZ, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Pathol. Pharmacol.* 173 (1933) 86, 112.

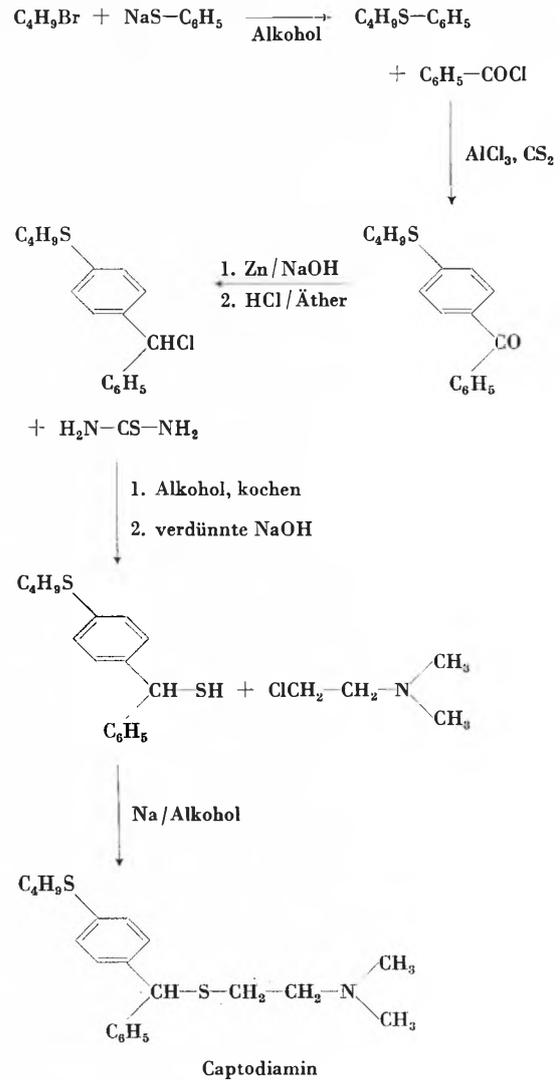


Einer besonderen Erwähnung bedarf die Gegenüberstellung von Azacyclonol und Pipradrol⁵⁰, Meratran®:



Letzteres stellt nämlich ein zentrales Stimulans dar, das gerade bei psychotischen Patienten kontraindiziert ist; beide Präparate wirken sogar gegenseitig antagonistisch. Die Haftstelle der Benzhydrylgruppe am Piperidinring bedingt somit einen drastischen Umschlag der pharmakodynamischen Eigenschaften und dementsprechend auch der therapeutischen Indikationen.

Bei dieser Gruppe zeigt die Darstellung des Captodiamins einen recht interessanten Syntheseweg⁵¹, der hier kurz geschildert werden soll:



6. Hydrazin-Derivate

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen psychotropen Pharmaka mit dämpfendem Effekt bei psychischer Übererregung (Ausnahmen z. B. Thymoleptika vom Typus Tofranil®!), handelt es sich bei den noch zu behandelnden Hydrazin-Derivaten um Verbindungen mit vorwiegend antidepressiven und antriebsstimulierenden Eigenschaften. Ihre praktische Anwendung liegt somit in der Behandlung abnormer psychischer Zustände mit depressiver melancholischer Affektlage.

Mit der Einführung von Isonicotinsäurehydrazid als Tuberkulostatikum^{52, 53} wurde ein seit vielen Jahren bestehendes Vorurteil gegenüber einfachen Hydrazin-Derivaten beseitigt, und die Arzneimittelforschung begann sich für verschiedene Hydrazine mehr als bis anhin zu interessieren. Isonicotinsäurehydrazid wurde – immer im Hinblick auf die Verwendbarkeit als Tuberkulostatikum – chemisch abgewandelt, wobei u. a. auch

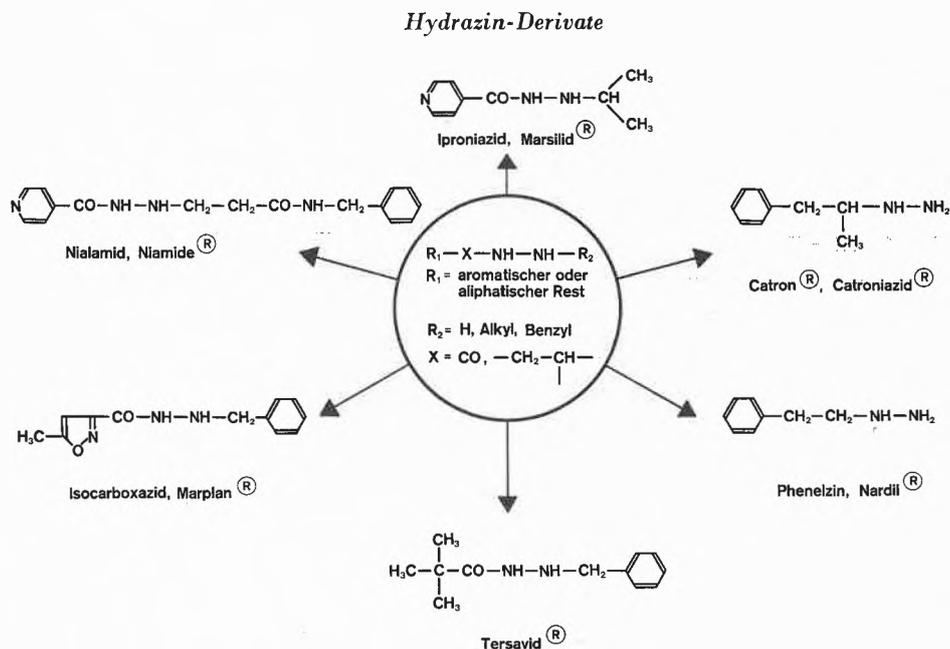
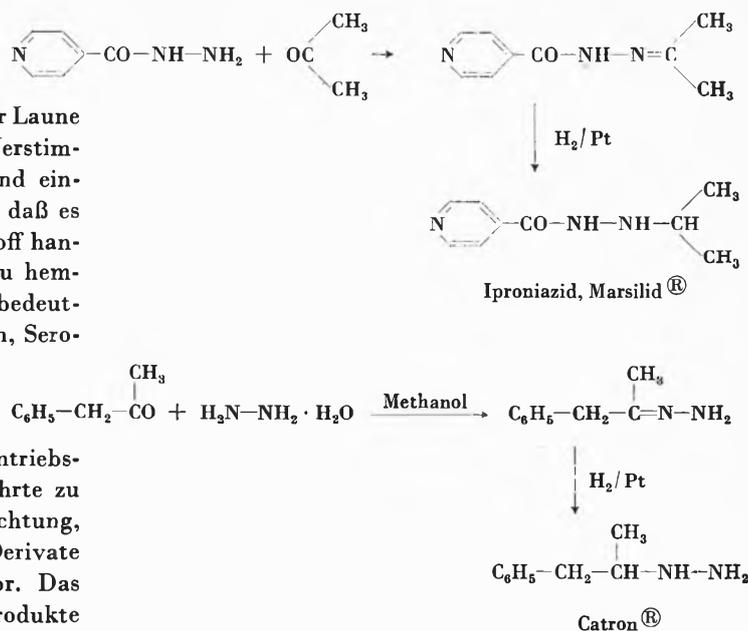
⁵⁰ U.S. Pat. Nr. 2 624 739, H. W. WERNER und C. H. TILFORD, Merrell Comp.

⁵¹ U.S. Pat. Nr. 2 830 088, O. H. HUBNER und P. V. PETERSEN.

⁵² G. DOMACK, H. A. OFFE und W. SIEFKEN, *Dtsch. med. Wschr.* 77 (1952) 573; *Naturwiss.* 39 (1952) 118.

⁵³ I. J. SELIKOFF und E. H. ROBITZEK, *Dis. Chest* 21 (1952) 385.

sein Isopropyl-Derivat, das Iproniazid, zur praktischen Anwendung gelangte. Die klinische Erfahrung zeigte bald, daß mit diesen Präparaten behandelte Patienten an Gewicht zunahmen, guter Laune waren und eventuell vorhandene depressive Verstimmungen verloren⁵⁴. Die nähere Überprüfung und eingehende biochemische Untersuchungen zeigten, daß es sich beim Iproniazid um einen Fermenthemmstoff handelt, der imstande ist, die Monoaminoxidase zu hemmen^{55, 56}, was sich im Anstieg der physiologisch bedeutsamen Monoamine (Catecholamine) Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, vor allem im funktionell wichtigen Bereiche des zentralen Nervensystems, manifestiert. Diese Wirkung wird äußerlich durch Aufhebung von Depressionen und durch Antriebssteigerung evident. Diese Zufallsentdeckung führte zu einer enormen Intensivierung dieser Forschungsrichtung, und heute liegt eine ganze Anzahl Hydrazin-Derivate mit monoaminoxidasehemmender Wirkung vor. Das folgende Schema faßt die wichtigsten Handelsprodukte dieser Reihe zusammen.



Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt in der Regel über die entsprechenden Hydrazone, wie an den Beispielen des Iproniazid^{56a}, Marsilid[®] und des Catron[®]^{56b} ersichtlich:

⁵⁴ F. LEMERE, *Amer. Med. Assoc. Arch. Neurol. Psychiatry* 71 (1954) 624.

⁵⁵ E. A. ZELLER, J. BARSKY, J. R. FOUTS, W. F. KIRCHHEIMER und L. S. VAN ORDEN, *Experientia* 8 (1952) 349.

⁵⁶ E. A. ZELLER und J. BARSKY, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 81 (1952) 459.

^{56a} U.S. Pat. Nr. 2685585 und 2703322, H. H. FOX, Hoffmann-La Roche Inc.

^{56b} J. H. BIEL, A. E. DRUKKER, P. A. SHORE, S. SPECTOR und B. B. BRODIE, *J. Amer. Chem. Soc.* 80 (1958) 1519.

Das Iproniazid, Marsilid[®], hat heute seine ursprüngliche Rolle als Tuberkulostatikum weitgehend eingebüßt; seine Hauptindikation liegt in der Behandlung von Patienten mit milder bis schwerer Depression. Wirksamer als Iproniazid sollen das Isocarboxazid, Marplan[®]^{57, 58}, und vor allem das Catron[®]⁵⁹ sein, während das Nialamid, Niamid[®], weit höhere Anfangs- und Erhaltungsdosis erfordert. Diese Präparate dienen gleicher-

⁵⁷ R. B. FORD, H. E. BRANHAM und J. J. CLECKLEY, *Clin. Med.* 6 (1959) 1559.

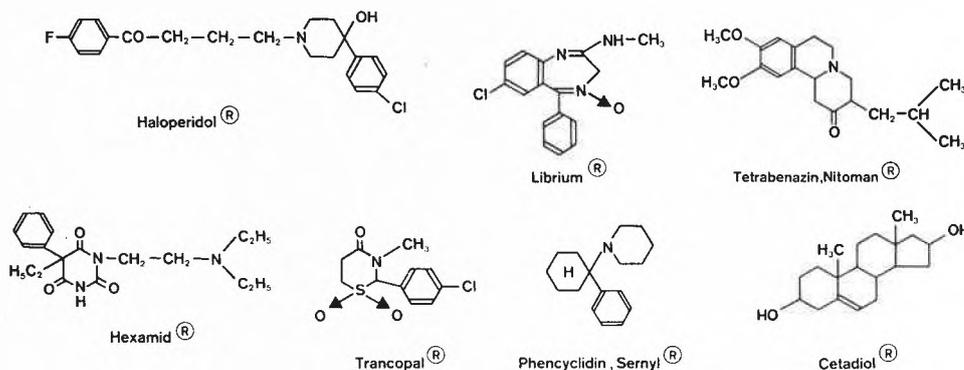
⁵⁸ I. KIMBELL jr. und A. D. POKORNY, *Dis. Nerv. System* 21, Section II, Nr. 3 (1960) 70.

⁵⁹ A. HORITA, *J. Pharmacol. Exper. Therapeut.* 122 (1958) 176.

weise zur Behandlung von Depressionszuständen und zur Schmerzbekämpfung bei schweren Fällen von Angina pectoris⁶⁰, rheumatischer Arthritis und anderen Schmerzsyndromen, welche meistens mit einer depressiven Stimmungslage einhergehen. Das Phenelzin, Nardil®⁶¹, nimmt in der Klinik eine Mittelstellung zwischen Iproniazid und Isocarboxazid oder Catron® ein⁶², was bei seiner sehr nahen chemischen Verwandtschaft mit dem letzteren nicht ohne weiteres zu erwarten war. Die Hauptindikation des Präparates ist die Behandlung der echten, endo-

fisch dämpfende Wirkungen bei psychisch erregten Patienten zukommen sollen; somit sind diese Stoffe ebenfalls zu den psychotropen Pharmaka zu zählen. Sie entstammen den verschiedensten Substanzgruppen und stehen zueinander oder zu den bisher behandelten psychotropen Pharmaka in keinem offensichtlichen Zusammenhang. Ihre praktische Bedeutung kann zurzeit nicht ganz klar abgeschätzt werden, doch scheinen einige von ihnen vielversprechend zu sein. Die folgende Zusammenstellung faßt die wichtigsten dieser Stoffe zusammen:

Verschiedene andere Neuroleptika



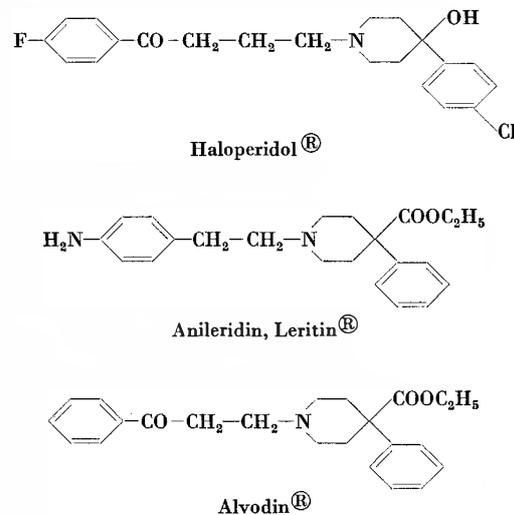
genen Depression. Als letztes Erzeugnis dieser Reihe sei das Tersavid®^{62a} erwähnt, das zwar wohl auch einen Monoaminoxidase-Hemmstoff darstellt, aber vor allem zur spezifischen Behandlung von Angina pectoris indiziert ist.

Die progressive Verlagerung des ursprünglichen Indikationsbereiches, die von der Tuberkulosebehandlung über die Behebung psychischer Depressionen zur Therapie der Angina pectoris und anderer Schmerzzustände führt, zeigt besonders deutlich, wie fruchtbar die Forschungsarbeiten an dieser Hydrazinreihe waren. Es darf in diesem Zusammenhang aber auch nicht verschwiegen werden, daß gerade die neuesten Befunde bei verschiedenen Hydrazinderivaten auf hohe Toxizität hindeuten, und daß das letzte Wort in bezug auf Verträglichkeit dieser Ferment-Hemmstoffe noch nicht gesprochen ist.

7. Verschiedenartig aufgebaute Neuroleptica

Die bisher behandelten psychotropen Pharmaka leiteten sich in erster Linie vom Phenothiazin und seinen Verwandten, vom Reserpin, Hydrazinen, den aliphatischen Polyalkoholen und schließlich vom Diphenylmethan ab. In neuester Zeit ist nun eine ganze Anzahl Substanzen beschrieben worden, denen ebenfalls spezi-

Ohne die einzelnen Präparate werten zu wollen, möchten wir einige davon näher besprechen, die in rein chemischer Hinsicht besonderes Interesse verdienen. Beim Haloperidol®⁶³ fällt die große strukturelle Ähnlichkeit mit den neueren Analgetika der Pethidin-Reihe, wie Anileridin, Leritin® oder Alvodin®, sofort auf:



Trotz dieser äußeren Ähnlichkeit wirkt das Präparat jedoch ganz anders, nämlich als Neuroleptikum wie die

⁶⁰ R. KENAMER und M. PRINZMETAL, *Amer. J. Cardiol.* 3 (1959) 542.

⁶¹ N. THAL, *Dis. Nerv. System* 20 (1959) 197.

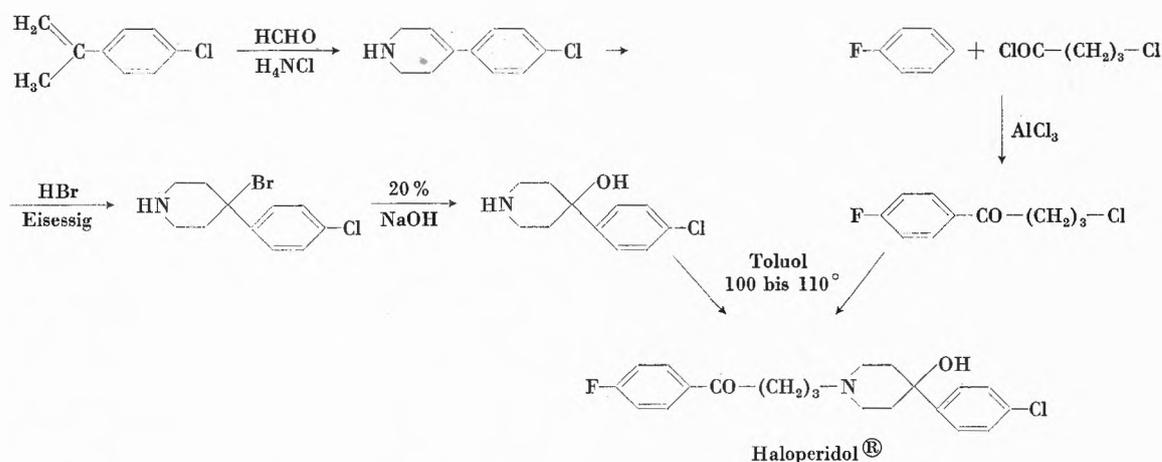
⁶² A. L. SCHERBEL, *Dis. Nerv. System* 21, Sect. II, Nr. 3 (1960) 67.

^{62a} D. A. S. 1088505, H. GUTMANN, O. STRAUB und P. ZELLER, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.

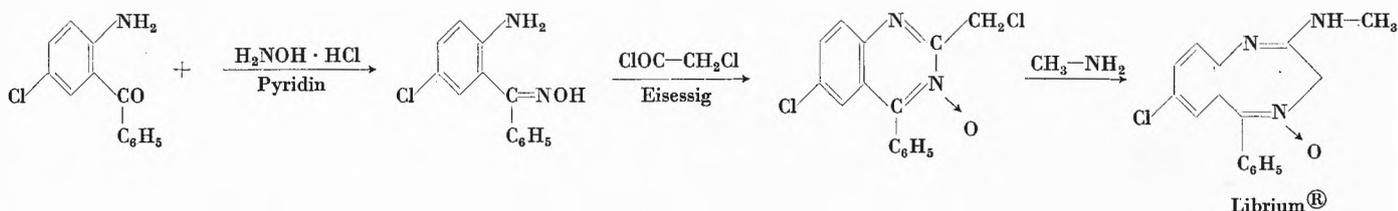
⁶³ P. A. J. JANSSEN und C. J. E. NIEMEGER, *Arzneimittel-Forsch.* 9 (1959) 765.

Phenothiazine; diese Analogie der pharmakodynamischen Eigenschaften geht sogar so weit, daß es ebenfalls Parkinsonismus hervorruft, wie dies bei verschiedenen Phenothiazinen auch der Fall ist.

Die Herstellung⁶⁴ des Haloperidol® soll folgendes Schema erläutern; besonders interessant ist dabei die Synthese der Piperidinkomponente aus einem *p*-substituierten α -Methyl-styrol durch eine Mannich-Reaktion.



Letztlich ist das Librium® eingeführt worden, welchem die Eigenschaften eines Interneuronenblockers und eines Antikonvulsivums zukommen. Ausgezeichnete Wirkung soll es u. a. bei psychischen Spannungs- und Angstzuständen⁶⁵ haben, wie dies in ausgedehnten klinischen Versuchen in den USA gezeigt wurde. Besonders erwähnenswert ist der letzte Schritt der Synthese, welcher in der Umlagerung des Chinazolin-3-oxides zu einem 1,4-Benzodiazepin-4-oxyd besteht. Diese interessante Synthese einer neuen Körperklasse⁶⁶ sei hier kurz wiedergegeben:



Bei einer Totalsynthese des Emetins wurden 2-Oxo-hexahydro-benzo[a]chinolizine als Zwischenprodukte erhalten und der üblichen, routinemäßig angewendeten pharmakologischen Prüfung unterzogen. Dabei zeigten

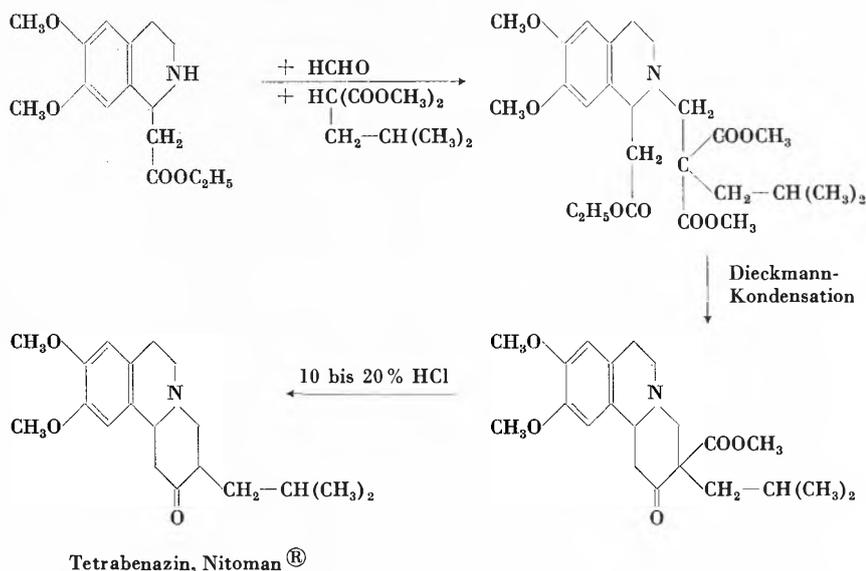
überraschenderweise die 3-alkyl-substituierten Verbindungen narkosepotenzierende und sedative Effekte. Da nach deren Verabreichung der Serotonin- und Noradrenalinhalt im Gehirn bei verschiedenen Tierarten abnimmt⁶⁷, ergibt sich somit ein ähnliches Wirkungsbild, wie es bisher nur von den *Rauwolfia*-Alkaloiden bekannt war; diese Senkung des Catecholamin-Gehaltes scheint sich spezifischer auf das Gehirn auszuwirken als bei

Reserpin. Das beste Präparat dieser Reihe ist vor kurzem unter dem Namen Tetrabenazin, Nitoman®, eingeführt worden; die Indikationen sind dieselben wie jene der «major tranquillizers»⁶⁸. Dauer und Intensität der Wirkung sind geringer als bei Reserpin. Die Verbindung soll vor allem weniger Nebenwirkungen hervorrufen; Blutdrucksenkung und Durchfall z. B. kommen bei der Behandlung nicht vor. Wie die Verbindung beim Vergleich mit Reserpin und den Phenothiazinen abschneidet⁶⁹, soll noch abgewartet werden.

Die Herstellung des Präparates⁷⁰ erfolgt auf folgendem Wege:

⁶⁴ P. A. J. JANSSEN, C. VAN DE WESTERINCH, A. H. M. JAGENEAU, P. J. A. DEMOEN, B. K. F. HERMANS, G. H. P. VAN DAELE, K. H. L. SCHELLEKENS, C. A. M. VAN DER EYCKEN und C. J. E. NIEMEGERES, *J. Med. Pharmac. Chem.* 1 (1959) 281.
⁶⁵ G. A. CONSTANT, *Dis. Nerv. System* 21, Sect. II, Nr. 3 (1960) 37.
⁶⁶ DAS. 1 096 362, L. H. STERNBACH, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.

⁶⁷ A. PLETSCHE, *Science* 126 (1957) 507.
⁶⁸ F. G. STOCKHAUSEN, *Dis. Nerv. System* 21, Sect. II, Nr. 3 (1960) 115.
⁶⁹ M. E. SMITH, *Dis. Nerv. System* 21, Sect. II, Nr. 3 (1960) 120.
⁷⁰ A. BROSSI, H. LINDLAR, M. WALTER und O. SCHNIDER, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 119.



Mit den vorstehenden Ausführungen haben wir versucht, das Gebiet der psychotropen Pharmaka vom chemischen Standpunkt aus zu umreißen. Es ist ein neues Gebiet der Arzneimittelforschung, das bereits in der kurzen Zeit seines Bestehens schöne und vielversprechende Erfolge bei der Behandlung von psychischen Störungen gezeitigt hat. Parallel zu diesen Untersuchungen, die sich bisher hauptsächlich auf die symptomatische

Therapie von Geisteskrankheiten beschränken, sind noch ausgedehnte Versuche im Gange, die die Abklärung der Ursache von geistigen Störungen bezwecken. Sind diese Arbeiten einmal von Erfolg gekrönt, dann werden Chemiker und Pharmakologen in der Lage sein, dem Arzt Mittel in die Hand zu geben, die all diese Übel an der Wurzel packen.