

zweistündigem Erhitzen auf 160 °C im Bombenrohr eine braunviolette Farbe annimmt (82 % Ausbeute an $TiCl_3$) und nach gründlichem Auswaschen mit Toluol und Petroläther in Form einer [®]Sinarol-Suspension [*] zusammen mit Al_2Cl_5 als Cokatalysator Äthylen leicht zu Polyäthylen polymerisiert [24].

Faßt man alle hier beschriebenen Ergebnisse zusammen, so kann man schon auf Grund dieser ersten Erkennt-

[24] Gebildet z. B. 62 g Polyäthylen mit 10 m Mol $TiCl_3$ -Katalysator.
[*] Sinarol = Kohlenwasserstoff-Gemisch, das zwischen 180 und 330 °C siedet.

nisse bei Elementen aus der 1. bis 4. Gruppe des Periodensystems feststellen, daß die Chemie der Metallsilyle $M(SiR_3)_n$ der Chemie der element-homologen metallorganischen Verbindungen $M(CR_3)_n$ (R = Wasserstoff und/oder Organyl) an Vielseitigkeit der Verbindungen und Umsetzungen keineswegs nachsteht und dem Forscher eine reiche Ernte verspricht. Insbesondere dürften weitere Forschungen über Metallsilyle nicht nur die Valenztheorie bereichern, sondern auch mancherlei praktische Anwendungen erschließen

Eingegangen am 10. und 16. April 1963 [A 300]

Einige neuere Entwicklungen in der Chemie der Psychopharmaka

VON DR. E. JUCKER [*]

PHARMAZEUTISCH-CHEMISCHE FORSCHUNGSLABORATORIEN, SANDOZ A.-G.,
BASEL (SCHWEIZ)

Herrn Dr. W. Foerst zum 65. Geburtstag in Freundschaft und Verehrung zugeeignet

- | | |
|---|--|
| I. Einleitung | 4. Butyrophenon-Derivate |
| II. Praktisch verwendete Psychopharmaka | 5. Andere Verbindungen |
| a) Neuroleptica | |
| b) Tranquillizer | |
| c) Thymoleptica | |
| d) Monoaminoxidase-Hemmer | |
| III. Neueste chemische Entwicklungen | IV. Eigenschaften und Verwendung der Psychopharmaka |
| 1. Tricyclus-Psychopharmaka | 1. Allgemeines |
| 2. Chinolizin-Derivate | 2. Eigenschaften und Verwendung von psychosedativ wirkenden Pharmaka |
| 3. Indol- und Piperazin-Derivate | 3. Eigenschaften und Verwendung von antidepressiven, antriebsfördernden Präparaten |
| | 4. Eigenschaften und Anwendungen der neuen psychotrop wirkenden Präparate |

I. Einleitung

Seit der Einführung von Chlorpromazin und Reserpin in die therapeutische Behandlung psychischer Störungen sind zehn Jahre vergangen. In dieser Zeit hat sich auf diesem Gebiet eine Entwicklung vollzogen, die praktisch ohne Parallelen ist. Der gewaltige Einsatz an chemischer, pharmakologischer und klinischer Forschung hat dazu geführt, daß dem Arzt ein ganzes Spektrum von Psychopharmaka zur Verfügung steht, mit deren Hilfe die Behandlung selbst schwerster psychischer Störungen möglich geworden ist [1]. Die zur Zeit vorliegenden prakti-

[*] Bei der Ausarbeitung dieser Publikation wurde der Verfasser von Herrn Dr. M. Frossard sehr weitgehend unterstützt. Er hat die umfangreiche Literatur, vor allem auch die Patentschriften, zusammengestellt; für seine wertvolle Mitarbeit sei ihm auch an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen.

[1] Einige zusammenfassende Publikationen über Psychopharmaka:

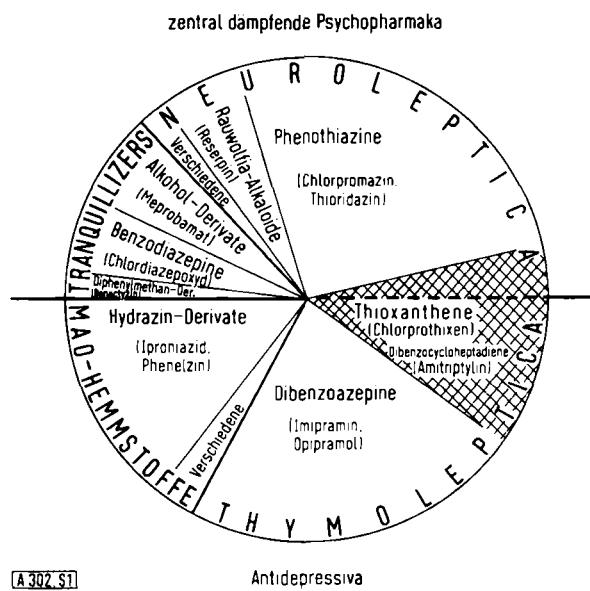
O. H. Arnold, H. Gastager u. G. Hofmann, Pharmakologische Behandlungen in der Psychiatrie, in H. Hoff: Therapeutische Fortschritte in der Neurologie und Psychiatrie. Urban und Schwarzenberg, Wien und Innsbruck 1960, S. 305;

J. Delay u. P. Deniker: Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie, les nouveaux médicaments psychotropes. Masson et Cie, Paris 1961;

tisch verwendeten Präparate lassen sich nach ihren Wirkungen in zwei Hauptgruppen teilen: in Stoffe mit psychosedativen, dämpfenden Wirkungen und in Verbindungen mit antidepressiven, antriebsfördernden Eigen-

- E. F. Domino, Human Pharmacology of Tranquillizing Drugs, Clinical Pharmacology and Therapeutics 3, 599 (1962);
H. Hoff et al., Wiener med. Wschr. 110, 712 ff. (1960);
A. Jenni u. A. Pletscher, Monoaminoxidase-Hemmer, Schweiz. Apoth. Ztg. 100, 177 (1962);
J. Knabe, Über psychotrop wirksame Substanzen, Mitt. dtsch. pharmaz. Ges. 32, 25 (1962);
F. Labhardt, Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis, Schweiz. med. Wschr. 89, 76, 105 (1959).
H. Lieser, Moderne Pharmakotherapie in der Psychiatrie, Med. Klin. 57, 90 (1962);
H. Linke, Psychotrope Substanzen, Münchn. med. Wschr. 102, 995, 1069 (1960);
A. Pletscher, Zur Pharmakologie der modernen Psychopharmaka, Praxis 50, 1322 (1961);
W. Pöldinger, Über die „antipsychotische Wirkung“ verschiedener Psychopharmaka, Therap. Umschau 20, 143 (1963);
E. Schenker u. H. Herbst, Phenothiazine und Azaphenothiazine als Heilmittel, in E. Jucker: Fortschritte der Arzneimittelforschung. Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1963, Bd. 5, S. 269;
M. Taeschler u. E. Schlager, Psychopharmaka, Schweiz. Apoth. Ztg. 99, 683 (1961); 100, 61 (1962);
H. Weidmann, Zur Pharmakologie psychotroper Wirkstoffe, Schweiz. Arch. Tierheilkunde 103, 191 (1961).

schaften. Diese Einteilung ist natürlich sehr summarisch; sie hat jedoch den Vorteil, prägnant zu sein, und sie erlaubt eine Gliederung in feiner abgestufte Untergruppen. Zu den psychosedativ wirkenden Präparaten gehören die Neuroleptica und die Tranquillizer, zu den antidepressiv wirkenden die Thymoleptica und die Monoaminoxidase-Hemmer. Chemisch sind die Neuroleptica Phenothiazine (auch einige wenige Azaphenothiazine), Rauwolfia-Alkaloide, Benzchinolizidine, Butyrophonen-Derivate, Indol- oder Piperazin-Derivate sowie Thioxanthene und Dibenzocycloheptadiene. Die beiden letzteren leiten jedoch bereits in das Gebiet der Thymoleptica über. Tranquillizer sind Derivate des Diphenylmethans, der aliphatischen Alkohole und Verbindungen vom Typ des Chlordiazepoxyds.



A 302 S1
Schema 1. Synoptische Darstellung der Psychopharmaka.
MAO = Monoaminoxidase.

Die antidepressiv wirkenden Thymoleptica sind Derivate des Dibenzozepins oder Hydrazin- und Amin-Abkömmlinge. Die letzteren werden unter dem Sammelbegriff Monoaminoxidase-Hemmer zusammengefaßt.

II. Praktisch verwendete Psychopharmaka

a) Neuroleptica

Der große Erfolg des Chlorpromazins und des Reserpins hat dazu geführt, daß Phenothiazin Derivate und Reserpin-Analoga ein außerordentlich starkes Interesse fanden. In den letzten Jahren sind Tausende neuer

Tabelle 1. Praktisch verwendete Phenothiazin-Derivate

| | <chem>CN1C=CC2=C1SC3=C2C=C3</chem> | R^1 | R^2 |
|----------------|------------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Chlorpromazin | $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$ | C1 | |
| Trifluoperazin | $-(CH_2)_3-N(C_6H_4-CH_3)_2$ | CF ₃ | |
| Acetophenazin | $-(CH_2)_3-N(C_6H_4-CH_2-OH)_2$ | COCH ₃ | |
| Thioridazin | $-(CH_2)_2-N(C_6H_4-CH_3)_2$ | | SC ₆ H ₅ |

Phenothiazin-Abkömmlinge synthetisiert und pharmakologisch, zum Teil auch klinisch untersucht worden; daraus hat eine größere Anzahl praktisch verwendeter Arzneimittel resultiert. Einige charakteristische Vertreter sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Es fällt auf, daß alle psychotrop wirkenden Phenothiazine einige gemeinsame Strukturmerkmale aufweisen: die Substitution mit einer einwertigen Funktion in Stellung 2 und die basische Seitenkette am Stickstoff des Tricyclus, deren basische Funktion einen bestimmten, im allgemeinen drei CH₂-Gruppen betragenden Abstand vom Tricyclus hat. Auch Azaphenothiazine wurden nach diesem Prinzip aufgebaut; aus dieser Reihe findet z. B. das Prothipendyl Verwendung als mildes Psychopharmakon.

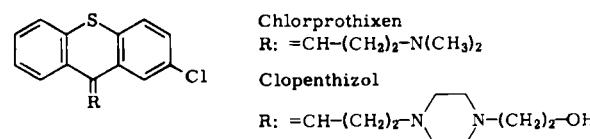
Trotz großer experimenteller Schwierigkeiten wurde auch die Gruppe der Reserpin-Analoga in synthetischer

Tabelle 2. Praktisch verwendete Rauwolfia-Alkaloide vom Reserpin-Typ

| | R^2 | R^1 | |
|--|------------------|-------|---|
| <chem>CC1=C2C=C3[C@H]2[C@H]1C[C@H]3[C@H]4[C@H]5[C@H]4[C@H]3[C@H]2C(=O)OC[C@H]5O</chem> | OCH ₃ | | <chem>Oc1ccc(Oc2ccc(Oc3ccc(Oc4ccc(Oc5ccc(Oc6ccc(Oc7ccc(Oc8ccc(Oc9ccc(Oc10ccc(Oc11ccc(Oc12ccc(Oc13ccc(Oc14ccc(Oc15ccc(Oc16ccc(Oc17ccc(Oc18ccc(Oc19ccc(Oc20ccc(Oc21ccc(Oc22ccc(Oc23ccc(Oc24ccc(Oc25ccc(Oc26ccc(Oc27ccc(Oc28ccc(Oc29ccc(Oc30ccc(Oc31ccc(Oc32ccc(Oc33ccc(Oc34ccc(Oc35ccc(Oc36ccc(Oc37ccc(Oc38ccc(Oc39ccc(Oc40ccc(Oc41ccc(Oc42ccc(Oc43ccc(Oc44ccc(Oc45ccc(Oc46ccc(Oc47ccc(Oc48ccc(Oc49ccc(Oc50ccc(Oc51ccc(Oc52ccc(Oc53ccc(Oc54ccc(Oc55ccc(Oc56ccc(Oc57ccc(Oc58ccc(Oc59ccc(Oc60ccc(Oc61ccc(Oc62ccc(Oc63ccc(Oc64ccc(Oc65ccc(Oc66ccc(Oc67ccc(Oc68ccc(Oc69ccc(Oc70ccc(Oc71ccc(Oc72ccc(Oc73ccc(Oc74ccc(Oc75ccc(Oc76ccc(Oc77ccc(Oc78ccc(Oc79ccc(Oc80ccc(Oc81ccc(Oc82ccc(Oc83ccc(Oc84ccc(Oc85ccc(Oc86ccc(Oc87ccc(Oc88ccc(Oc89ccc(Oc90ccc(Oc91ccc(Oc92ccc(Oc93ccc(Oc94ccc(Oc95ccc(Oc96ccc(Oc97ccc(Oc98ccc(Oc99ccc(Oc100ccc(Oc101ccc(Oc102ccc(Oc103ccc(Oc104ccc(Oc105ccc(Oc106ccc(Oc107ccc(Oc108ccc(Oc109ccc(Oc110ccc(Oc111ccc(Oc112ccc(Oc113ccc(Oc114ccc(Oc115ccc(Oc116ccc(Oc117ccc(Oc118ccc(Oc119ccc(Oc120ccc(Oc121ccc(Oc122ccc(Oc123ccc(Oc124ccc(Oc125ccc(Oc126ccc(Oc127ccc(Oc128ccc(Oc129ccc(Oc130ccc(Oc131ccc(Oc132ccc(Oc133ccc(Oc134ccc(Oc135ccc(Oc136ccc(Oc137ccc(Oc138ccc(Oc139ccc(Oc140ccc(Oc141ccc(Oc142ccc(Oc143ccc(Oc144ccc(Oc145ccc(Oc146ccc(Oc147ccc(Oc148ccc(Oc149ccc(Oc150ccc(Oc151ccc(Oc152ccc(Oc153ccc(Oc154ccc(Oc155ccc(Oc156ccc(Oc157ccc(Oc158ccc(Oc159ccc(Oc160ccc(Oc161ccc(Oc162ccc(Oc163ccc(Oc164ccc(Oc165ccc(Oc166ccc(Oc167ccc(Oc168ccc(Oc169ccc(Oc170ccc(Oc171ccc(Oc172ccc(Oc173ccc(Oc174ccc(Oc175ccc(Oc176ccc(Oc177ccc(Oc178ccc(Oc179ccc(Oc180ccc(Oc181ccc(Oc182ccc(Oc183ccc(Oc184ccc(Oc185ccc(Oc186ccc(Oc187ccc(Oc188ccc(Oc189ccc(Oc190ccc(Oc191ccc(Oc192ccc(Oc193ccc(Oc194ccc(Oc195ccc(Oc196ccc(Oc197ccc(Oc198ccc(Oc199ccc(Oc200ccc(Oc201ccc(Oc202ccc(Oc203ccc(Oc204ccc(Oc205ccc(Oc206ccc(Oc207ccc(Oc208ccc(Oc209ccc(Oc210ccc(Oc211ccc(Oc212ccc(Oc213ccc(Oc214ccc(Oc215ccc(Oc216ccc(Oc217ccc(Oc218ccc(Oc219ccc(Oc220ccc(Oc221ccc(Oc222ccc(Oc223ccc(Oc224ccc(Oc225ccc(Oc226ccc(Oc227ccc(Oc228ccc(Oc229ccc(Oc230ccc(Oc231ccc(Oc232ccc(Oc233ccc(Oc234ccc(Oc235ccc(Oc236ccc(Oc237ccc(Oc238ccc(Oc239ccc(Oc240ccc(Oc241ccc(Oc242ccc(Oc243ccc(Oc244ccc(Oc245ccc(Oc246ccc(Oc247ccc(Oc248ccc(Oc249ccc(Oc250ccc(Oc251ccc(Oc252ccc(Oc253ccc(Oc254ccc(Oc255ccc(Oc256ccc(Oc257ccc(Oc258ccc(Oc259ccc(Oc260ccc(Oc261ccc(Oc262ccc(Oc263ccc(Oc264ccc(Oc265ccc(Oc266ccc(Oc267ccc(Oc268ccc(Oc269ccc(Oc270ccc(Oc271ccc(Oc272ccc(Oc273ccc(Oc274ccc(Oc275ccc(Oc276ccc(Oc277ccc(Oc278ccc(Oc279ccc(Oc280ccc(Oc281ccc(Oc282ccc(Oc283ccc(Oc284ccc(Oc285ccc(Oc286ccc(Oc287ccc(Oc288ccc(Oc289ccc(Oc290ccc(Oc291ccc(Oc292ccc(Oc293ccc(Oc294ccc(Oc295ccc(Oc296ccc(Oc297ccc(Oc298ccc(Oc299ccc(Oc300ccc(Oc301ccc(Oc302ccc(Oc303ccc(Oc304ccc(Oc305ccc(Oc306ccc(Oc307ccc(Oc308ccc(Oc309ccc(Oc310ccc(Oc311ccc(Oc312ccc(Oc313ccc(Oc314ccc(Oc315ccc(Oc316ccc(Oc317ccc(Oc318ccc(Oc319ccc(Oc320ccc(Oc321ccc(Oc322ccc(Oc323ccc(Oc324ccc(Oc325ccc(Oc326ccc(Oc327ccc(Oc328ccc(Oc329ccc(Oc330ccc(Oc331ccc(Oc332ccc(Oc333ccc(Oc334ccc(Oc335ccc(Oc336ccc(Oc337ccc(Oc338ccc(Oc339ccc(Oc340ccc(Oc341ccc(Oc342ccc(Oc343ccc(Oc344ccc(Oc345ccc(Oc346ccc(Oc347ccc(Oc348ccc(Oc349ccc(Oc350ccc(Oc351ccc(Oc352ccc(Oc353ccc(Oc354ccc(Oc355ccc(Oc356ccc(Oc357ccc(Oc358ccc(Oc359ccc(Oc360ccc(Oc361ccc(Oc362ccc(Oc363ccc(Oc364ccc(Oc365ccc(Oc366ccc(Oc367ccc(Oc368ccc(Oc369ccc(Oc370ccc(Oc371ccc(Oc372ccc(Oc373ccc(Oc374ccc(Oc375ccc(Oc376ccc(Oc377ccc(Oc378ccc(Oc379ccc(Oc380ccc(Oc381ccc(Oc382ccc(Oc383ccc(Oc384ccc(Oc385ccc(Oc386ccc(Oc387ccc(Oc388ccc(Oc389ccc(Oc390ccc(Oc391ccc(Oc392ccc(Oc393ccc(Oc394ccc(Oc395ccc(Oc396ccc(Oc397ccc(Oc398ccc(Oc399ccc(Oc400ccc(Oc401ccc(Oc402ccc(Oc403ccc(Oc404ccc(Oc405ccc(Oc406ccc(Oc407ccc(Oc408ccc(Oc409ccc(Oc410ccc(Oc411ccc(Oc412ccc(Oc413ccc(Oc414ccc(Oc415ccc(Oc416ccc(Oc417ccc(Oc418ccc(Oc419ccc(Oc420ccc(Oc421ccc(Oc422ccc(Oc423ccc(Oc424ccc(Oc425ccc(Oc426ccc(Oc427ccc(Oc428ccc(Oc429ccc(Oc430ccc(Oc431ccc(Oc432ccc(Oc433ccc(Oc434ccc(Oc435ccc(Oc436ccc(Oc437ccc(Oc438ccc(Oc439ccc(Oc440ccc(Oc441ccc(Oc442ccc(Oc443ccc(Oc444ccc(Oc445ccc(Oc446ccc(Oc447ccc(Oc448ccc(Oc449ccc(Oc450ccc(Oc451ccc(Oc452ccc(Oc453ccc(Oc454ccc(Oc455ccc(Oc456ccc(Oc457ccc(Oc458ccc(Oc459ccc(Oc460ccc(Oc461ccc(Oc462ccc(Oc463ccc(Oc464ccc(Oc465ccc(Oc466ccc(Oc467ccc(Oc468ccc(Oc469ccc(Oc470ccc(Oc471ccc(Oc472ccc(Oc473ccc(Oc474ccc(Oc475ccc(Oc476ccc(Oc477ccc(Oc478ccc(Oc479ccc(Oc480ccc(Oc481ccc(Oc482ccc(Oc483ccc(Oc484ccc(Oc485ccc(Oc486ccc(Oc487ccc(Oc488ccc(Oc489ccc(Oc490ccc(Oc491ccc(Oc492ccc(Oc493ccc(Oc494ccc(Oc495ccc(Oc496ccc(Oc497ccc(Oc498ccc(Oc499ccc(Oc500ccc(Oc501ccc(Oc502ccc(Oc503ccc(Oc504ccc(Oc505ccc(Oc506ccc(Oc507ccc(Oc508ccc(Oc509ccc(Oc510ccc(Oc511ccc(Oc512ccc(Oc513ccc(Oc514ccc(Oc515ccc(Oc516ccc(Oc517ccc(Oc518ccc(Oc519ccc(Oc520ccc(Oc521ccc(Oc522ccc(Oc523ccc(Oc524ccc(Oc525ccc(Oc526ccc(Oc527ccc(Oc528ccc(Oc529ccc(Oc530ccc(Oc531ccc(Oc532ccc(Oc533ccc(Oc534ccc(Oc535ccc(Oc536ccc(Oc537ccc(Oc538ccc(Oc539ccc(Oc540ccc(Oc541ccc(Oc542ccc(Oc543ccc(Oc544ccc(Oc545ccc(Oc546ccc(Oc547ccc(Oc548ccc(Oc549ccc(Oc550ccc(Oc551ccc(Oc552ccc(Oc553ccc(Oc554ccc(Oc555ccc(Oc556ccc(Oc557ccc(Oc558ccc(Oc559ccc(Oc560ccc(Oc561ccc(Oc562ccc(Oc563ccc(Oc564ccc(Oc565ccc(Oc566ccc(Oc567ccc(Oc568ccc(Oc569ccc(Oc570ccc(Oc571ccc(Oc572ccc(Oc573ccc(Oc574ccc(Oc575ccc(Oc576ccc(Oc577ccc(Oc578ccc(Oc579ccc(Oc580ccc(Oc581ccc(Oc582ccc(Oc583ccc(Oc584ccc(Oc585ccc(Oc586ccc(Oc587ccc(Oc588ccc(Oc589ccc(Oc590ccc(Oc591ccc(Oc592ccc(Oc593ccc(Oc594ccc(Oc595ccc(Oc596ccc(Oc597ccc(Oc598ccc(Oc599ccc(Oc600ccc(Oc601ccc(Oc602ccc(Oc603ccc(Oc604ccc(Oc605ccc(Oc606ccc(Oc607ccc(Oc608ccc(Oc609ccc(Oc610ccc(Oc611ccc(Oc612ccc(Oc613ccc(Oc614ccc(Oc615ccc(Oc616ccc(Oc617ccc(Oc618ccc(Oc619ccc(Oc620ccc(Oc621ccc(Oc622ccc(Oc623ccc(Oc624ccc(Oc625ccc(Oc626ccc(Oc627ccc(Oc628ccc(Oc629ccc(Oc630ccc(Oc631ccc(Oc632ccc(Oc633ccc(Oc634ccc(Oc635ccc(Oc636ccc(Oc637ccc(Oc638ccc(Oc639ccc(Oc640ccc(Oc641ccc(Oc642ccc(Oc643ccc(Oc644ccc(Oc645ccc(Oc646ccc(Oc647ccc(Oc648ccc(Oc649ccc(Oc650ccc(Oc651ccc(Oc652ccc(Oc653ccc(Oc654ccc(Oc655ccc(Oc656ccc(Oc657ccc(Oc658ccc(Oc659ccc(Oc660ccc(Oc661ccc(Oc662ccc(Oc663ccc(Oc664ccc(Oc665ccc(Oc666ccc(Oc667ccc(Oc668ccc(Oc669ccc(Oc670ccc(Oc671ccc(Oc672ccc(Oc673ccc(Oc674ccc(Oc675ccc(Oc676ccc(Oc677ccc(Oc678ccc(Oc679ccc(Oc680ccc(Oc681ccc(Oc682ccc(Oc683ccc(Oc684ccc(Oc685ccc(Oc686ccc(Oc687ccc(Oc688ccc(Oc689ccc(Oc690ccc(Oc691ccc(Oc692ccc(Oc693ccc(Oc694ccc(Oc695ccc(Oc696ccc(Oc697ccc(Oc698ccc(Oc699ccc(Oc700ccc(Oc701ccc(Oc702ccc(Oc703ccc(Oc704ccc(Oc705ccc(Oc706ccc(Oc707ccc(Oc708ccc(Oc709ccc(Oc710ccc(Oc711ccc(Oc712ccc(Oc713ccc(Oc714ccc(Oc715ccc(Oc716ccc(Oc717ccc(Oc718ccc(Oc719ccc(Oc720ccc(Oc721ccc(Oc722ccc(Oc723ccc(Oc724ccc(Oc725ccc(Oc726ccc(Oc727ccc(Oc728ccc(Oc729ccc(Oc730ccc(Oc731ccc(Oc732ccc(Oc733ccc(Oc734ccc(Oc735ccc(Oc736ccc(Oc737ccc(Oc738ccc(Oc739ccc(Oc740ccc(Oc741ccc(Oc742ccc(Oc743ccc(Oc744ccc(Oc745ccc(Oc746ccc(Oc747ccc(Oc748ccc(Oc749ccc(Oc750ccc(Oc751ccc(Oc752ccc(Oc753ccc(Oc754ccc(Oc755ccc(Oc756ccc(Oc757ccc(Oc758ccc(Oc759ccc(Oc760ccc(Oc761ccc(Oc762ccc(Oc763ccc(Oc764ccc(Oc765ccc(Oc766ccc(Oc767ccc(Oc768ccc(Oc769ccc(Oc770ccc(Oc771ccc(Oc772ccc(Oc773ccc(Oc774ccc(Oc775ccc(Oc776ccc(Oc777ccc(Oc778ccc(Oc779ccc(Oc780ccc(Oc781ccc(Oc782ccc(Oc783ccc(Oc784ccc(Oc785ccc(Oc786ccc(Oc787ccc(Oc788ccc(Oc789ccc(Oc790ccc(Oc791ccc(Oc792ccc(Oc793ccc(Oc794ccc(Oc795ccc(Oc796ccc(Oc797ccc(Oc798ccc(Oc799ccc(Oc800ccc(Oc801ccc(Oc802ccc(Oc803ccc(Oc804ccc(Oc805ccc(Oc806ccc(Oc807ccc(Oc808ccc(Oc809ccc(Oc8010ccc(Oc8011ccc(Oc8012ccc(Oc8013ccc(Oc8014ccc(Oc8015ccc(Oc8016ccc(Oc8017ccc(Oc8018ccc(Oc8019ccc(Oc8020ccc(Oc8021ccc(Oc8022ccc(Oc8023ccc(Oc8024ccc(Oc8025ccc(Oc8026ccc(Oc8027ccc(Oc8028ccc(Oc8029ccc(Oc8030ccc(Oc8031ccc(Oc8032ccc(Oc8033ccc(Oc8034ccc(Oc8035ccc(Oc8036ccc(Oc8037ccc(Oc8038ccc(Oc8039ccc(Oc8040ccc(Oc8041ccc(Oc8042ccc(Oc8043ccc(Oc8044ccc(Oc8045ccc(Oc8046ccc(Oc8047ccc(Oc8048ccc(Oc8049ccc(Oc8050ccc(Oc8051ccc(Oc8052ccc(Oc8053ccc(Oc8054ccc(Oc8055ccc(Oc8056ccc(Oc8057ccc(Oc8058ccc(Oc8059ccc(Oc80510ccc(Oc80511ccc(Oc80512ccc(Oc80513ccc(Oc80514ccc(Oc80515ccc(Oc80516ccc(Oc80517ccc(Oc80518ccc(Oc80519ccc(Oc80520ccc(Oc80521ccc(Oc80522ccc(Oc80523ccc(Oc80524ccc(Oc80525ccc(Oc80526ccc(Oc80527ccc(Oc80528ccc(Oc80529ccc(Oc80530ccc(Oc80531ccc(Oc80532ccc(Oc80533ccc(Oc80534ccc(Oc80535ccc(Oc80536ccc(Oc80537ccc(Oc80538ccc(Oc80539ccc(Oc80540ccc(Oc80541ccc(Oc80542ccc(Oc80543ccc(Oc80544ccc(Oc80545ccc(Oc80546ccc(Oc80547ccc(Oc80548ccc(Oc80549ccc(Oc80550ccc(Oc80551ccc(Oc80552ccc(Oc80553ccc(Oc80554ccc(Oc80555ccc(Oc80556ccc(Oc80557ccc(Oc80558ccc(Oc80559ccc(Oc805510ccc(Oc805511ccc(Oc805512ccc(Oc805513ccc(Oc805514ccc(Oc805515ccc(Oc805516ccc(Oc805517ccc(Oc805518ccc(Oc805519ccc(Oc805520ccc(Oc805521ccc(Oc805522ccc(Oc805523ccc(Oc805524ccc(Oc805525ccc(Oc805526ccc(Oc805527ccc(Oc805528ccc(Oc805529ccc(Oc805530ccc(Oc805531ccc(Oc805532ccc(Oc805533ccc(Oc805534ccc(Oc805535ccc(Oc805536ccc(Oc805537ccc(Oc805538ccc(Oc805539ccc(Oc805540ccc(Oc805541ccc(Oc805542ccc(Oc805543ccc(Oc805544ccc(Oc805545ccc(Oc805546ccc(Oc805547ccc(Oc805548ccc(Oc805549ccc(Oc805550ccc(Oc805551ccc(Oc805552ccc(Oc805553ccc(Oc805554ccc(Oc805555ccc(Oc805556ccc(Oc805557ccc(Oc805558ccc(Oc805559ccc(Oc8055510ccc(Oc8055511ccc(Oc8055512ccc(Oc8055513ccc(Oc8055514ccc(Oc8055515ccc(Oc8055516ccc(Oc8055517ccc(Oc8055518ccc(Oc8055519ccc(Oc8055520ccc(Oc8055521ccc(Oc8055522ccc(Oc8055523ccc(Oc8055524ccc(Oc8055525ccc(Oc8055526ccc(Oc8055527ccc(Oc8055528ccc(Oc8055529ccc(Oc8055530ccc(Oc8055531ccc(Oc8055532ccc(Oc8055533ccc(Oc8055534ccc(Oc8055535ccc(Oc8055536ccc(Oc8055537ccc(Oc8055538ccc(Oc8055539ccc(Oc8055540ccc(Oc8055541ccc(Oc8055542ccc(Oc8055543ccc(Oc8055544ccc(Oc8055545ccc(Oc8055546ccc(Oc8055547ccc(Oc8055548ccc(Oc8055549ccc(Oc8055550ccc(Oc8055551ccc(Oc8055552ccc(Oc8055553ccc(Oc8055554ccc(Oc8055555ccc(Oc8055556ccc(Oc8055557ccc(Oc8055558ccc(Oc8055559ccc(Oc80555510ccc(Oc80555511ccc(Oc80555512ccc(Oc80555513ccc(Oc80555514ccc(Oc80555515ccc(Oc80555516ccc(Oc80555517ccc(Oc80555518ccc(Oc80555519ccc(Oc80555520ccc(Oc80555521ccc(Oc80555522ccc(Oc80555523ccc(Oc80555524ccc(Oc80555525ccc(Oc80555526ccc(Oc80555527ccc(Oc80555528ccc(Oc80555529ccc(Oc80555530ccc(Oc80555531ccc(Oc80555532ccc(Oc80555533ccc(Oc80555534ccc(Oc80555535ccc(Oc80555536ccc(Oc80555537ccc(Oc80555538ccc(Oc80555539ccc(Oc80555540ccc(Oc80555541ccc(Oc80555542ccc(Oc80555543ccc(Oc80555544ccc(Oc80555545ccc(Oc80555546ccc(Oc80555547ccc(Oc80555548ccc(Oc80555549ccc(Oc80555550ccc(Oc80555551ccc(Oc80555552ccc(Oc80555553ccc(Oc80555554ccc(Oc80555555ccc(Oc80555556ccc(Oc80555557ccc(Oc80555558ccc(Oc80555559ccc(Oc805555510ccc(Oc805555511ccc(Oc805555512ccc(Oc805555513ccc(Oc805555514ccc(Oc805555515ccc(Oc805555516ccc(Oc805555517ccc(Oc805555518ccc(Oc805555519ccc(Oc805555520ccc(Oc805555521ccc(Oc805555522ccc(Oc805555523ccc(Oc805555524ccc(Oc805555525ccc(Oc805555526ccc(Oc805555527ccc(Oc805555528ccc(Oc805555529ccc(Oc805555530ccc(Oc805555531ccc(Oc805555532ccc(Oc805555533ccc(Oc805555534ccc(Oc805555535ccc(Oc805555536ccc(Oc805555537ccc(Oc805555538ccc(Oc805555539ccc(Oc805555540ccc(Oc805555541ccc(Oc805555542ccc(Oc805555543ccc(Oc805555544ccc(Oc805555545ccc(Oc805555546ccc(Oc805555547ccc(Oc805555548ccc(Oc805555549ccc(Oc805555550ccc(Oc805555551ccc(Oc805555552ccc(Oc805555553ccc(Oc805555554ccc(Oc805555555ccc(Oc805555556ccc(Oc805555557ccc(Oc805555558ccc(Oc805555559ccc(Oc8055555510ccc(Oc8055555511ccc(Oc8055555512ccc(Oc8055555513ccc(Oc8055555514ccc(Oc8055555515ccc(Oc8055555516ccc(Oc8055555517ccc(Oc8055555518ccc(Oc8055555519ccc(Oc8055555520ccc(Oc8055555521ccc(Oc8055555522ccc(Oc8055555523ccc(Oc8055555524ccc(Oc8055555525ccc(Oc8055555526ccc(Oc8055555527ccc(Oc8055555528ccc(Oc8055555529ccc(Oc8055555530ccc(Oc8055555531ccc(Oc8055555532ccc(Oc8055555533ccc(Oc8055555534ccc(Oc8055555535ccc(Oc8055555536ccc(Oc8055555537ccc(Oc8055555538ccc(Oc8055555539ccc(Oc8055555540ccc(Oc8055555541ccc(Oc8055555542ccc(Oc8055555543ccc(Oc8055555544ccc(Oc8055555545ccc(Oc8055555546ccc(Oc8055555547ccc(Oc8055555548ccc(Oc8055555549ccc(Oc8055555550ccc(Oc8055555551ccc(Oc8055555552ccc(Oc8055555553ccc(Oc8055555554ccc(Oc8055555555ccc(Oc8055555556ccc(Oc8055555557ccc(Oc8055555558ccc(Oc8055555559ccc(Oc80555555510ccc(Oc80555555511ccc(Oc80555555512ccc(Oc80555555513ccc(Oc80555555514ccc(Oc80555555515ccc(Oc80555555516ccc(Oc80555555517ccc(Oc80555555518ccc(Oc80555555519ccc(Oc80555555520ccc(Oc80555555521ccc(Oc80555555522ccc(Oc80555555523ccc(Oc80555555524ccc(Oc80555555525ccc(Oc80555555526ccc(Oc80555555527ccc(Oc80555555528ccc(Oc80555555529ccc(Oc80555555530ccc(Oc80555555531ccc(Oc80555555532ccc(Oc80555555533ccc(Oc80555555534ccc(Oc80555555535ccc(Oc80555555536ccc(Oc80555555537ccc(Oc80555555538ccc(Oc80555555539ccc(Oc80555555540ccc(Oc80555555541ccc(Oc80555555542ccc(Oc80555555543ccc(Oc80555555544ccc(Oc80555555545ccc(Oc80555555546ccc(Oc80555555547ccc(Oc80555555548ccc(Oc80555555549ccc(Oc80555555550ccc(Oc80555555551ccc(Oc80555555552ccc(Oc80555555553ccc(Oc80555555554ccc(Oc80555555555ccc(Oc80555555556ccc(Oc80555555557ccc(Oc80555555558ccc(Oc80555555559ccc(Oc805555555510ccc(Oc805555555511ccc(Oc805555555512ccc(Oc805555555513ccc(Oc805555555514ccc(Oc805555555515ccc(Oc805555555516ccc(Oc805555555517ccc(Oc805555555518ccc(Oc805555555519ccc(Oc805555555520ccc(Oc805555555521ccc(Oc80555</chem> |

In letzter Zeit scheint die Forschung auf diesem Gebiet zu einem Stillstand gekommen zu sein. Die neuesten Entwicklungen weisen – wie weiter unten gezeigt wird – in die Richtung totalsynthetischer, einfacher gebauter Verbindungen. Die großen Erfolge in der Behandlung psychischer Störungen mit Phenothiazin-Derivaten legten den Gedanken nahe, den Phenothiazin-Tricyclus durch analoge Tricyclen zu ersetzen. So entstand eine Reihe von Thioxanthen-Derivaten (Tabelle 3), die in ihrer Wirkung stark an Phenothiazin-Neuroleptica erinnern, jedoch bereits Merkmale der antidepressiv wirkenden Thymoleptica besitzen. Dieser fließende Übergang von der einen in die (scheinbar) entgegengesetzte Wirkungsrichtung ist allerdings auch einigen Phenothiazin-Abkömlingen, z. B. dem Thioridazin, eigen.

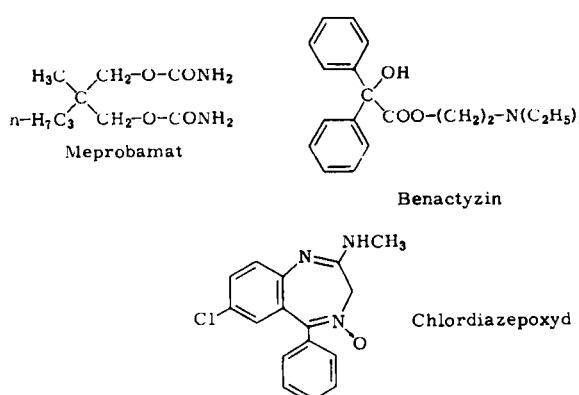
Tabelle 3. Thioxanthen-Derivate



b) Tranquillizer

Während die Neuroleptica hauptsächlich bei schweren Formen von psychischen Störungen Verwendung finden, besitzt die sehr gut durchforschte Gruppe der Tranquillizer Eigenschaften, die sie bei milden Störungen des seelischen Gleichgewichtes besonders wertvoll machen. Gerade diese Störungen sind heute außerordentlich häufig, und die Tranquillizer werden daher in großem Umfang verwendet; sie stammen vor allem aus der Gruppe aliphatischer Diole oder sind Derivate des Diphenylmethans. In neuester Zeit sind Derivate des Benzodiazepins hinzugekommen. Im Rahmen dieser Arbeit beschränken wir uns auf die Wiedergabe der Formeln von drei typischen Präparaten (Tabelle 4).

Tabelle 4. Drei typische Tranquillizer

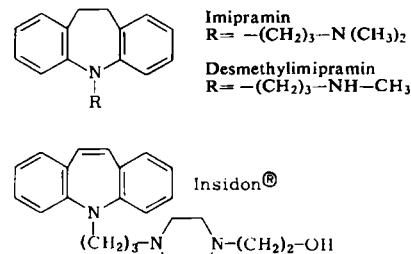


c) Thymoleptica

Eine naheliegende Abwandlung in der Phenothiazin-Reihe bestand im Ersatz des Schwefels durch eine Äthylengruppe unter Beibehaltung der am Ringstickstoff haftenden basischen Seitenkette. So entstand vor einigen Jahren der erste Vertreter eines neuen Wirkungstyps, der sich im Gegensatz zu den Neuroleptica durch ausgeprägte antidepressive, antriebsfördernde Eigenschaf-

ten auszeichnet. Dieses in den Geigy-Laboratorien entwickelte Präparat, das Imipramin, ist bis heute die wichtigste Substanz dieser Gruppe geblieben und hat eine außerordentlich weite Verbreitung gefunden, was durch die Wirkung und die ausgezeichnete Verträglichkeit bedingt ist. Tabelle 5 faßt Imipramin und Analoga zusammen.

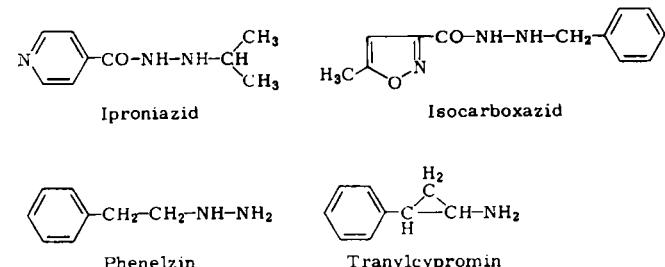
Tabelle 5. Imipramin und analoge Thymoleptica



d) Monoaminoxidase-Hemmer

Bei Untersuchungen mit Iseniazid und ähnlich gebauten Tuberkulostatica beobachteten Zeller und Mitarbeiter zu Beginn der fünfziger Jahre in den Laboratorien der Hoffmann-LaRoche in Basel, daß gewisse Hydrazinderivate auf depressive Patienten eine starke aufhellende, antriebsfördernde Wirkung ausüben. Diese Beobachtung führte zu einer Aktivierung der Arbeiten über

Tabelle 6. Monoaminoxidase-Hemmer



Hydrazin-Derivate, mit dem Resultat, daß heute mehrere Hydrazine und neuerdings auch Amine mit antidepressiver, antriebsfördernder Wirkung vorliegen. Diese Präparate zeichnen sich durch eine starke Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase aus und werden daher unter dem Sammelbegriff Monoaminoxidase-Hemmer zusammengefaßt.

III. Neueste chemische Entwicklungen

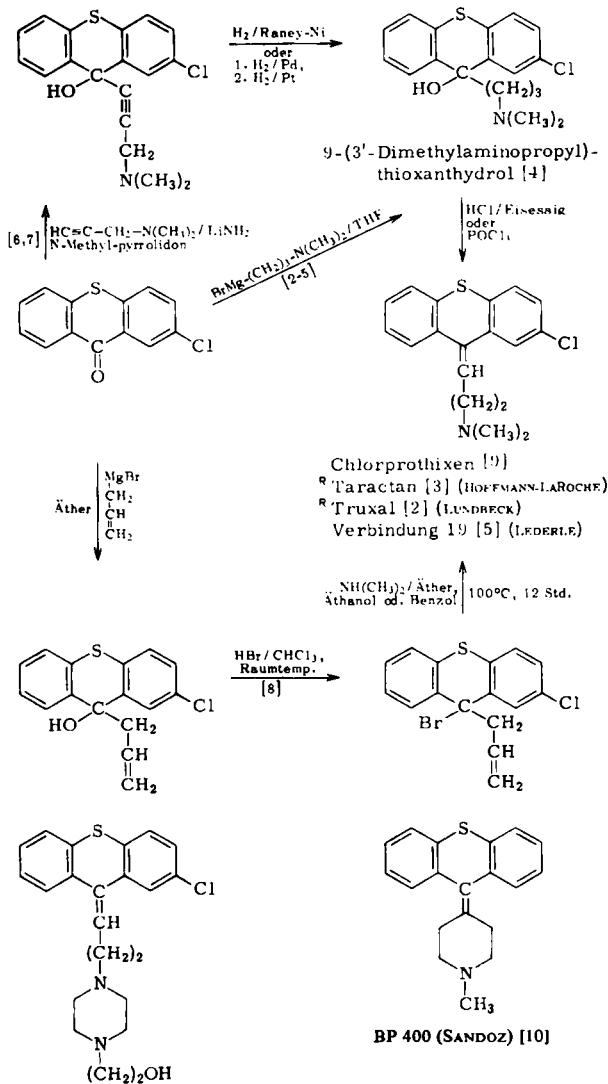
In den zehn Jahren, die seit der Einführung des Chlorpromazins und des Reserpins vergangen sind, hat die Behandlung von psychischen Störungen eine grundlegende Wandlung durchgemacht. Viele Patienten, die früher hospitalisiert waren, wurden in ambulante Pflege entlassen, andere, die in Anstalten verblieben, konnten der Arbeitstherapie zugeführt und einem beinahe tierischen Dasein entrissen werden. Wie zu erwarten war, hat diese erfreuliche Entwicklung eine enorme Intensivierung der chemischen, pharmakologi-

schen und klinischen Forschung auf dem Gebiete der Psychopharmaka herbeigeführt, mit dem Resultat, daß zahlreiche zum Teil neuartige Ringgerüste entwickelt wurden, von denen verschiedene Prototypen bereits praktisch angewendet oder eingehend klinisch geprüft werden. In den folgenden Ausführungen versuchen wir, diese Entwicklung darzustellen, wobei das Hauptgewicht auf die chemischen Aspekte, vor allem auf die Synthese dieser Präparate, gelegt wird. Dabei werden wir noch einmal kurz auf Thioxanthene und Dibenzozepine zu sprechen kommen, weil dieses Gebiet noch nicht die gleiche Abrundung erreicht hat wie das der Phenothiazine und Reserpin-Derivate, so daß immer wieder neue Präparate in die klinische Prüfung gegeben werden.

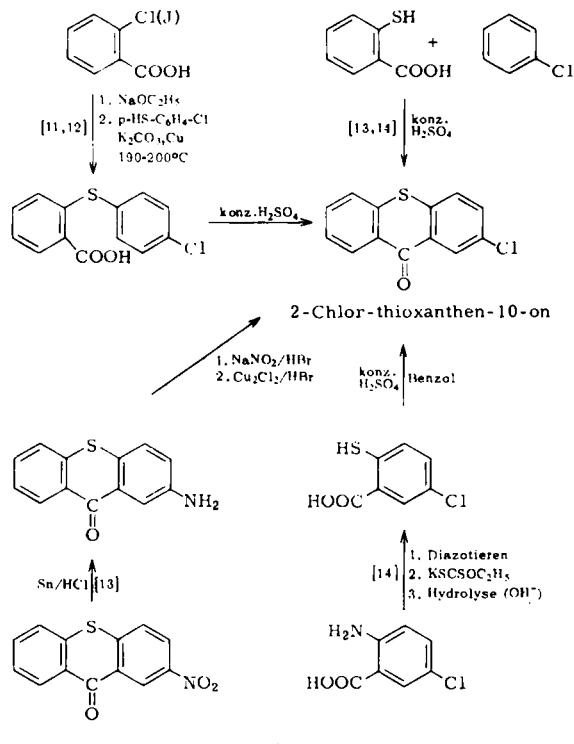
1. Tricyclus-Psychopharmaka

a) Thioxanthen-Derivate

Während Thioxanthen-Derivate früher lediglich als Anthelmintica Verwendung fanden, ist es vor einigen Jahren gelungen, Präparate herzustellen, die spezifische



Schema 2. Synthese der Thioxanthene mit Aminopropan-Seitenkette.
THE = Tetrahydrofuran



Scheme 3. Synthesis von 2-Chlor-thiophen-10-en

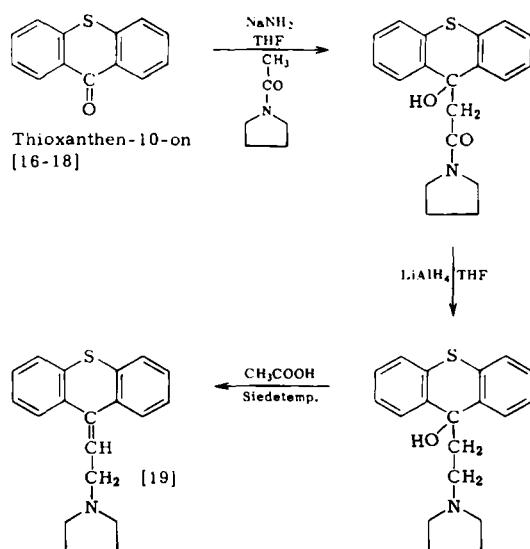
psychotrope Wirkungen besitzen. Bei den ersten Synthesen dieser Art war es naheliegend, eine Substitution des Tricyclus zu wählen, die sich an jene bekannter Phenothiazin-Neuroleptica anlehnte. So entstand das Chlorpromazin-Analoge Chlorprothixen. Eine typische Synthese, die zu Präparaten dieser Art führt, ist im Schema 2 wiedergegeben. Ersetzt man die aus Dimethylaminopropan bestehende Seitenkette durch piperazinhaltige Reste oder durch N-Methylpiperidin, so erhält man Präparate wie das Clopenthizol oder das BP 400.

Praktisch alle Synthesen von Thioxanthen-Psychopharmaka gehen vom Thioxanthen-10-on oder vom 2-Chlorthioxanthen-10-on aus. Die Synthese dieses wichtigen Ausgangsmaterials zeigt das Schema 3.

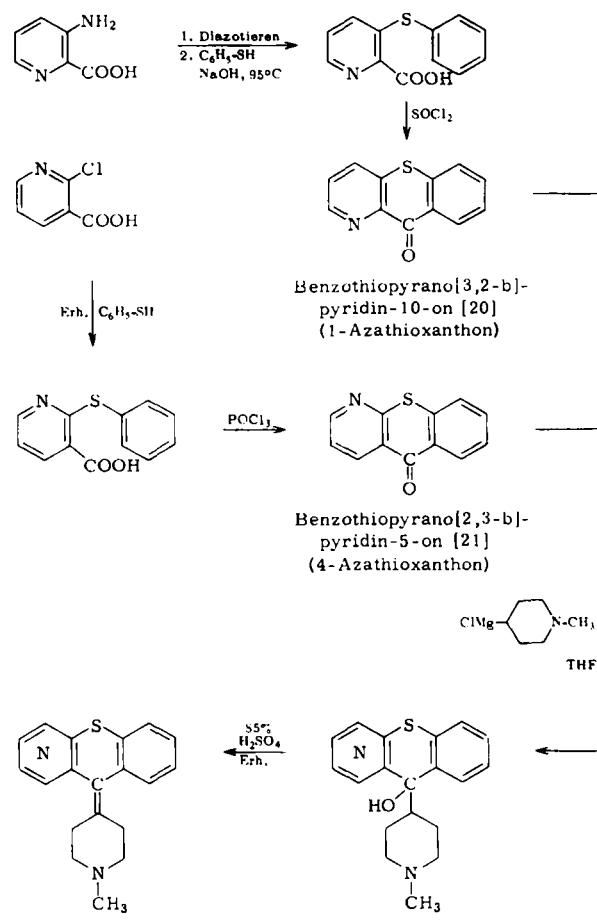
Es ist schon erwähnt worden, daß alle praktisch verwendeten Psychopharmaka vom Typ aromatischer Tricyclen eine basische Stickstoff-Funktion tragen, die immer

- [2] P. V. Petersen, N. Lassen, T. Holm, R. Kopf u. I. Møller-Nielsen, Arzneimittel-Forsch. 8, 395 (1958).
 - [3] Schweiz. Pat. 349617, Hoffmann-LaRoche.
 - [4] US. Pat. 3047580, Merck & Co., Inc.
 - [5] G. E. Bonvicino, H. G. Arlt jr., K. M. Pearson u. R. A. Hardy jr., J. org. Chemistry 26, 2383 (1961).
 - [6] W. Ried u. J. Schönherr, Chem. Ber. 93, 1870 (1960).
 - [7] Franz. Pat. 1288023, Hoffmann-LaRoche.
 - [8] Belg. Pat. 585338, Kefalas A/S; siehe auch Dän. Pat. 88606-88974; Chem. Abstr. 55, 5536g, 21149a (1961).
 - [9] US. Pat. 2996503, 3046283, Merck & Co., Inc.
 - [10] Belg. Pat. 603154, Sandoz AG.
 - [11] N. B. Mahishi, P. B. Sattur u. K. S. Nargund, J. Karnataka Univ. 2, 50 (1957); Chem. Abstr. 53, 14102b (1959).
 - [12] Brit. Pat. 803401, Merck & Co., Inc.
 - [13] H. Gilman u. J. W. Diehl, J. org. Chemistry 24, 1914 (1959).
 - [14] Brit. Pat. 863699, Chas. Pfizer.
 - [15] E. Amstutz u. C. Neumoyer, J. Amer. chem. Soc. 69, 1925 (1947).

einen Abstand von drei CH₂-Gruppen zum Tricyclus besitzt. Für vergleichende Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung war es von Interesse, diesen Abstand auf zwei CH₂-Gruppen zu reduzieren. Da die zur Herstellung solcher Verbindungen normalerweise angewendete Grignard-Reaktion bei Aminoäthylen-Verbindungen versagt, entwickelten *Ebnöther, Jucker und Stoll* ein neues Verfahren, das zu den gewünschten „kurzkettigen“ Substanzen führt (Schema 4).



Schema 4. Synthese von Thioxanthenen mit Aminoäthan-Seitenkette.
THF = Tetrahydrofuran



AP 800 [22]
Nr. 10-906 (Sandoz) [23]

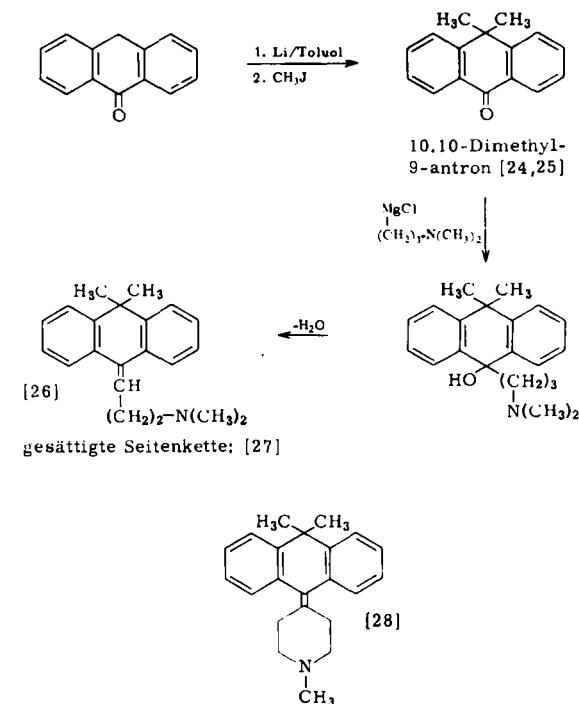
Schema 5. Synthese von Azathioxanthen-Derivaten.

b) Benzothiopyrano-pyridine (Azathioxanthen-Derivate)

Beobachtungen über interessante Wirkungen verschiedener Thioxanthene legten die Synthese von analog gebauten Präparaten nahe. Von besonderem Interesse erschien dabei der Ersatz eines Benzolringes im Thioxanthen-Tricyclus durch Pyridin. *Jucker* und Mitarbeiter haben mehrere solcher 1- oder 4-Azathioxanthen-Derivate synthetisiert. Im Schema 5 wird als Beispiel die Herstellung von AP 800 beschrieben.

c) 10.10-Dialkyl-9-antron-Derivate

Psychotrope und andere Wirkungen der Phenothiazine sind auch bei analog gebauten Derivaten des 10.10-Dialkylanthrons vorhanden. Diese Präparate unterscheiden sich von den bisher besprochenen dadurch, daß sie **keine Heteroatome enthalten**. Umso interessanter ist es, daß sie sich in ihren Wirkungen von Phenothiazinen und Thioxanthenen nicht grundlegend unterscheiden. Ihre Synthese zeigt das Schema 6.



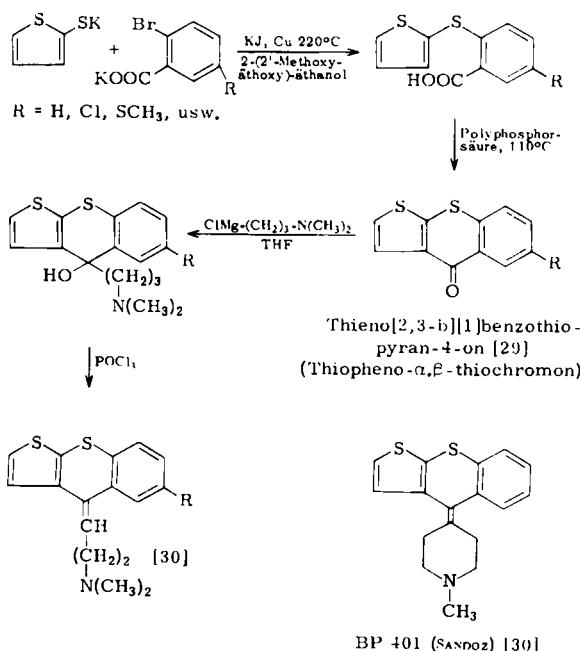
Schema 6. Synthese von Derivaten des 10.10-Dialkyl-9-anthrons.

- [16] J. H. Ziegler, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 2469 (1890).
- [17] C. Graebe u. O. Schulthess, Liebigs Ann. Chem. 263, 1 (1891).
- [18] F. Mayer, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 1132 (1909).
- [19] Belg. Pat. 608053, Sandoz AG.

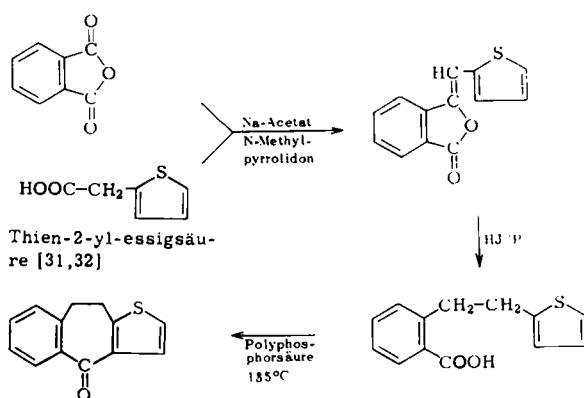
- [20] S. Krüger u. F. G. Mann, J. chem. Soc. (London) 1954, 3905.
- [21] F. G. Mann u. J. A. Reid, J. chem. Soc. (London) 1952, 2057.
- [22] Belg. Pat. 601668, Sandoz AG.
- [23] Belg. Pat. 611216, Sandoz AG.

d) Thiophenhaltige Tricyclen

Nachdem die Wirkungen verschiedener Thioxanthen-Derivate bekannt geworden waren, lag der Gedanke nahe, bei diesen oder analogen Ringgerüsten einen Ben-



Schema 7. Synthese der Thieno[2,3-b][1]benzothiopyran-4-on [29] (Thiopheno- α,β -thiochromon).



Schema 8. Synthese eines Dihydrobenzo-cycloheptathiophens.

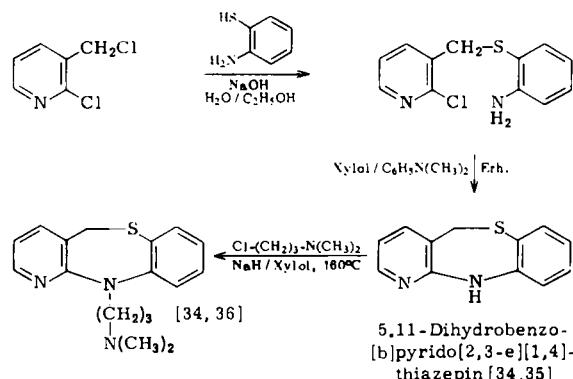
- [24] F. Hallgarten, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2508 (1888).
- [25] K. H. Meyer u. H. Schlösser, Liebigs Ann. Chem. 420, 126 (1920).
- [26] Belg. Pat. 608253, 608254, Kefalas A/S.
- [27] Franz. Pat. 1278 M, Belg. Pat. 601168, Geigy AG.
- [28] Schweiz. Patentanm., Sandoz AG.
- [29] W. Steinkopf, H. F. Schmitt u. H. Fiedler, Liebigs Ann. Chem. 527, 237 (1937).
- [30] Belg. Pat. 616813, Sandoz AG.

zolring durch Thiophen zu ersetzen. Den Grundkörper dieser Reihe hatten *Steinkopf, Schmitt und Fiedler* [29] schon 1937 hergestellt. Der weitere Aufbau substituierter Produkte gelang *Renz, Bourquin* und Mitarbeitern durch eine Grignard-Reaktion (Schema 7).

Ein weiteres Thiophen enthaltendes tricyclisches Ringgerüst wurde in unseren Laboratorien als Abwandlung des Dibenzocycloheptadiens erhalten (*Ebnöther, Jucker, Stoll, Bastian*). Die Synthese, die zu dieser interessanten Verbindung führt, ist recht umständlich und verläuft auf dem im Schema 8 angegebenen Weg.

e) „Aza-homophenothiazine“

In Abwandlung typischer Phenothiazin-Psychopharmaka wurden vor kurzem einige Derivate des neuartigen Ringgerüsts 5,11-Dihydrobenzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]-thiazepin synthetisiert. Die recht umständliche Synthese, die im Schema 9 dargestellt ist, gestattete den Aufbau verschiedener Chlorpromazin-Analoga und den Vergleich ihrer Wirkungen mit entsprechenden Substanzen der Phenothiazin- und Azaphenothiazin-Reihe.



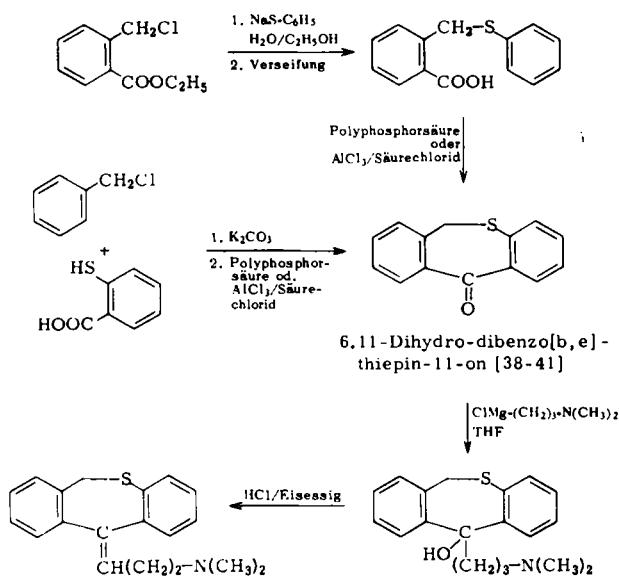
Schema 9. Synthese von 5,11-Dihydrobenzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]-thiazepin-Derivaten.

f) Homo-thioxanthene

In Abwandlung des Thioxanthens wurde in unseren Laboratorien das bisher unbekannte 6H-Dibenzo[b,e]-thiepin synthetisiert [37]. Denselben Grundkörper haben kürzlich auch *Protiva* und Mitarbeiter [38], *Stach* und Mitarbeiter [39] sowie schließlich *Winthrop* und

- [31] F. F. Blicke u. M. F. Zienty, J. Amer. chem. Soc. 63, 2945 (1941).
- [32] F. F. Blicke u. F. Leonard, J. Amer. chem. Soc. 68, 1934 (1946); US. Pat. 2 533 084, Regents of the University of Michigan.
- [33] Schweiz. Patentanm., Sandoz AG.
- [34] F. Gadiot, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. chim. Acta 45, 1860 (1962).
- [35] Belg. Pat. 602727, Sandoz AG.
- [36] Belg. Pat. 602728, Sandoz AG.
- [37] Über diese Verbindung wurde erstmals vom Verfasser in einem Hauptvortrag beim Indian Science Congress, Januar 1962, in Cuttack, Indien, berichtet. Vgl. E. Jucker, J. sci. ind. Res. (India), Sect. A, 21, 415 (1962).
- [38] M. Protiva, M. Rajšner, V. Seidlová, E. Adlerová u. Z. J. Vejdělek, Experientia 18, 326 (1962); Belg. Pat. 618591, Spofa N. P.
- [39] K. Stach u. H. Spingler, Angew. Chem. 74, 31 (1962); Mh. Chem. 93, 889 (1962).

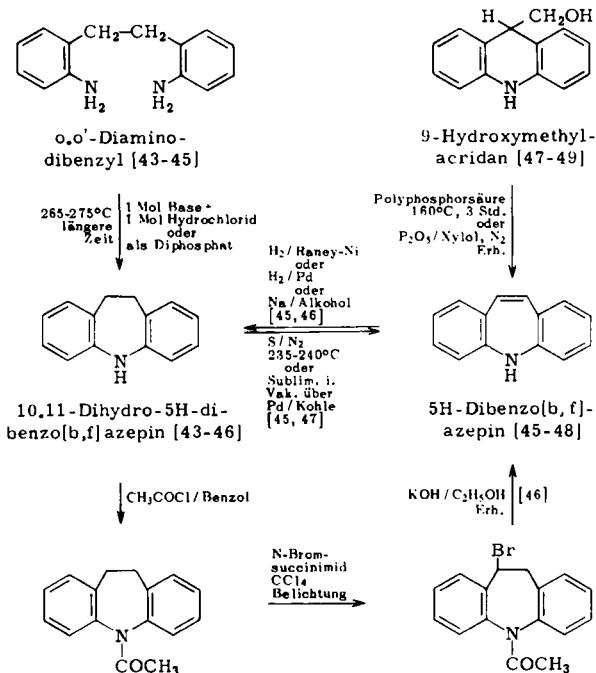
Mitarbeiter [40] synthetisiert. Die Herstellung eines typischen Vertreters dieser neuen Reihe wird im Schema 10 illustriert.



Schema 10. Synthese der 6H-Dibenzo[b,e]thiepine.

g) Dibenzaoazepine

Es wurde schon gesagt, daß die in den Geigy-Laboreien in Basel gelungene Abwandlung des Phenothiazin-Gerüstes in den Dibenzaoazepin-Tricyclus insofern einen

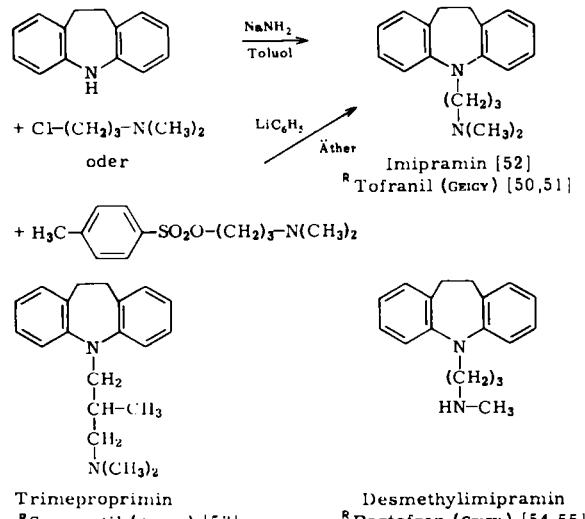


Schema 11. Synthese des 5H-Dibenzo[b,f]azepins und seines 10,11-Dihydro-Derivates.

- [40] S. O. Winthrop, M. A. Davis, F. Herr, J. Stewart u. R. Gaudy, J. med. pharmac. Chem. 5, 1207 (1962).
- [41] F. Gadien, E. Jucker u. A. Lindenmann, Helv. chim. Acta 45, 1860 (1962); Belg. Pat. 607503, Sandoz AG.
- [42] K. Stach u. F. Bickelhaupt, Mh. Chem. 93, 896 (1962).
- [43] J. Thiele u. O. Holzinger, Liebigs Ann. Chem. 305, 96 (1899).

grundlegenden und bedeutenden Fortschritt gebracht hat, als dadurch Präparate erhalten wurden, die sich nicht mehr durch neuroleptische, sondern durch thymoleptische, d. h. antidepressive, antriebsfördernde Eigenschaften auszeichnen. Der Grundkörper kann, wie im Schema 11 gezeigt, auf verschiedenen Wegen erhalten werden, und zwar sowohl als ungesättigte (5H-Dibenzo[b,f]azepin) als auch als gesättigte Verbindung (10,11-Dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin).

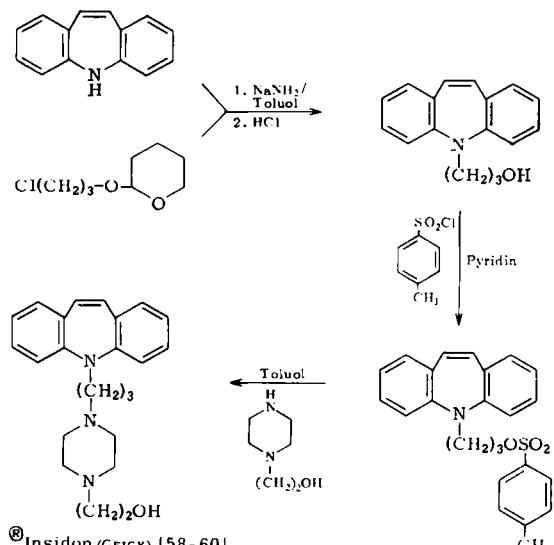
Das wichtigste Präparat der Reihe, Imipramin, wurde von Schindler und Häfliger auf dem im Schema 12 illustrierten Weg synthetisiert, ebenso das Stoffwechselprodukt Desmethylimipramin.



Schema 12. Synthese der Dihydrodibenzaoazepin-Derivate.

Neuerdings ist es in den Geigy-Laboreien auch gelungen, die piperazinhaltige Seitenkette mit dem Dibenzaoazepingerüst zu verbinden. Die Synthese dieses Präparates (Insidon®) wird im Schema 13 beschrieben. Über Möglichkeiten zur Synthese des Dimethylamino-propyl-dibenzoazepins siehe [56,57].

- [44] US. Pat. 2764580, Geigy AG.
- [45] R. Huisgen, E. Laschituvka u. F. Bayerlein, Chem. Ber. 93, 392 (1960).
- [46] W. Schindler u. H. Blattner, Helv. chim. Acta 44, 753 (1961).
- [47] P. N. Craig, B. N. Lester, A. J. Saggiomo, C. Kaiser u. C. L. Zirkle, J. org. Chemistry 26, 135 (1961).
- [48] E. D. Bergman u. M. Rabinovitz, J. org. Chemistry 25, 827 (1960).
- [49] A. Campbell u. E. N. Morgan, J. chem. Soc. (London) 1958, 1711.
- [50] W. Schindler u. F. Häfliger, Helv. chim. Acta 37, 472 (1954).
- [51] US. Pat. 2554736, Geigy AG.
- [52] USSR. Pat. 137520, V. G. Yashunskii, M. N. Shchukina, V. G. Ermolaeva u. O. I. Sanoilova; Chem. Abstr. 56, 464b (1962).
- [53] P. A. Lambert u. J. Guyotat, Presse méd. 69, 1425 (1961).
- [54] J. R. Gillette, J. V. Dingell, F. Sulser, R. Kuntzman u. B. B. Brodie, Experientia 17, 417 (1961).
- [55] Franz. Pat. 796 M, Geigy AG.
- [56] Franz. Pat. 1196928, Geigy AG.
- [57] P. N. Craig, B. N. Lester, A. J. Saggiomo, C. Kaiser u. C. L. Zirkle, J. org. Chemistry 26, 135 (1961).



Schema 13. Synthese von Insidon®.

h) Dibenzosuberon-Derivate

Der Ersatz von NH im Ringgerüst des Dihydro-dibenzoazepins durch C=O führt zum Dibenzosuberon, einem wertvollen Ausgangsmaterial zur Herstellung von Psychopharmaka mit neuroleptisch-thymoleptischen Eigenschaften. Die Synthese des Dibenzosuberons ist bereits zu Beginn der fünfziger Jahre beschrieben worden [61-66].

Die Grignardierung des Dibenzosuberons mit Derivaten aliphatischer Amine führt über verschiedene Zwischenstufen zu Präparaten vom Typus des Amitriptylin, das sich als Psychopharmakon bereits bewährt hat. Eine analog gebaute Verbindung mit einem piperidinhaltigen basischen Rest wurde etwa gleichzeitig in den Forschungslaboratorien der Sandoz A.-G. in Basel und der Firma Ayerst, USA, synthetisiert (Schema 14).

Der Vollständigkeit halber sei das Cyproheptadin erwähnt (Schema 15), das als Antihistaminicum gewisses Interesse beansprucht. Von diesem Präparat wird zusammen mit der Besprechung der Präparate BP 400 und AP 800 (Sandoz A.G., Basel) noch die Rede sein, da hier Zusammenhänge zwischen Struktur und physiologischer Wirkung evident werden.

Es wurde bereits ausgeführt, daß die typischen tricyclischen Psychopharmaka eine Seitenkette tragen, die sich vom Aminopropan ableitet. Eine Verkürzung des

[58] Brit. Pat. 862297, Geigy AG.

[59] Franz. Pat. 162 M, Geigy AG.

[60] Brit. Pat. 881398, Société des usines chimiques Rhône-Poulenc.

[61] W. Treibs u. H. J. Klinkhammer, Chem. Ber. 83, 367 (1950); 84, 671 (1951).

[62] C. Van der Stelt, H. F. Harms u. W. T. Nauta, J. med. pharmac. Chem. 4, 335 (1961).

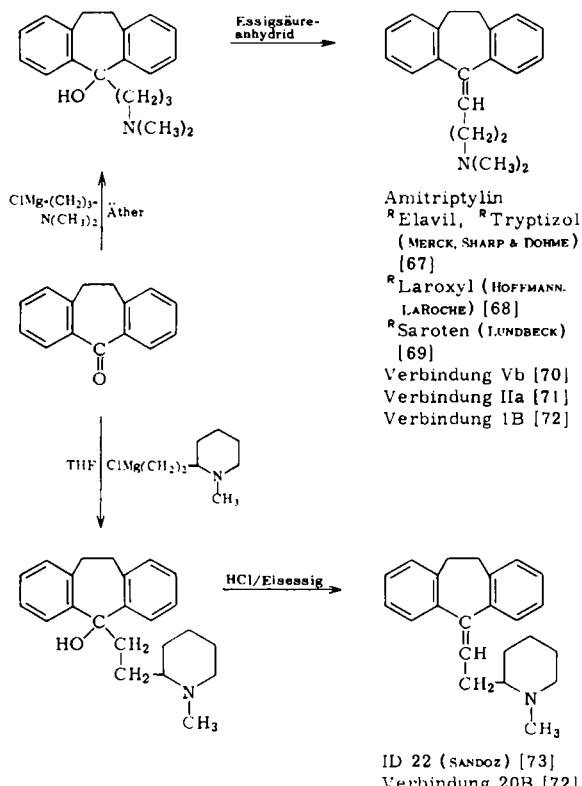
[63] A. C. Cope u. S. W. Fenton, J. Amer. chem. Soc. 73, 1674 (1951).

[64] V. Mychailyszyn u. M. Protiva, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 3955 (1959).

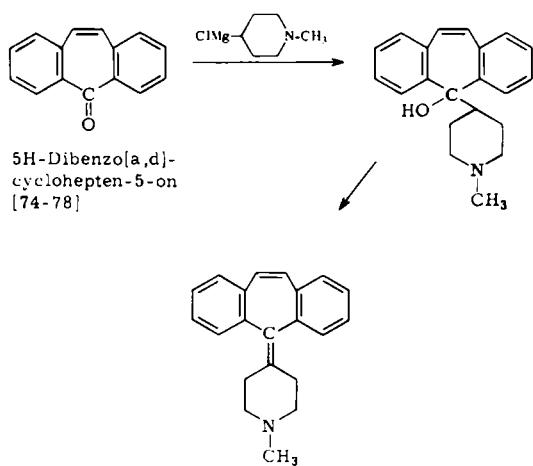
[65] T. W. Campbell, R. Ginsig u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 36, 1489 (1953).

[66] E. D. Bergmann, E. Fischer, D. Ginsburg, Y. Hirshberg, D. Lavie, M. Mayot, A. Pullman u. B. Pullman, Bull. Soc. chim. France 18, 684 (1951).

Abstandes zwischen diesem basischen Stickstoffatom und dem Tricyclus führt bei Phenothiazinen zu antihistaminisch wirksamen Präparaten. Bei Thioxanthenen, Dibenzocycloheptadienen und ähnlichen Tricyc-



Schema 14. Synthese der 10,11-Dihydro-dibenzocycloheptene mit C=C-C-N-Seitenkette.



Schema 15. Synthese des Cyproheptadins.

[67] Belg. Pat. 584061, Merck & Co., Inc.

[68] DAS 1109166, Brit. Pat. 858187, Hoffmann-La Roche.

[69] Belg. Pat. 609095, Kefalas A/S.

[70] F. J. Villani, C. A. Ellis, C. Teichman u. C. Bigos, J. med. pharmac. Chem. 5, 373 (1962).

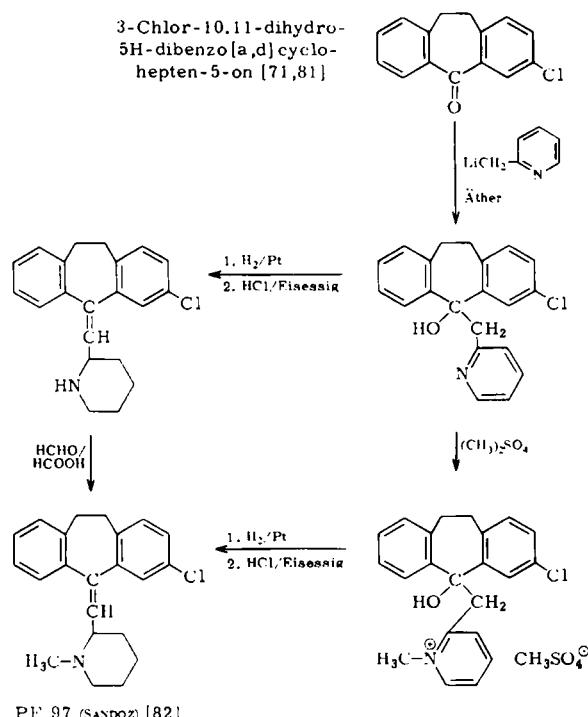
[71] M. Protiva, V. Hněsová-Seidlová, Z. J. Vejdělek, I. Jirkovský, Z. Votava u. J. Metýšová, J. med. pharmac. Chem. 4, 411 (1961).

[72] S. O. Winthrop, M. A. Davis, G. S. Myers, J. G. Gavin, R. Thomas u. R. Barber, J. org. Chemistry 27, 230 (1962).

[73] Belg. Pat. 610038, Sandoz AG.

(Fortsetzung der Fußnoten [74-80] siehe Seite 532)

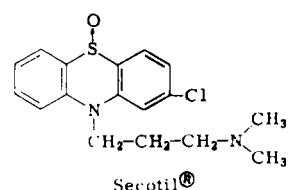
len gelang die Synthese von Derivaten mit verkürzter Seitenkette erst vor kurzem. Diese Synthese hat experimentelle Schwierigkeiten bereitet; sie kann über Grignard-Verbindungen nicht durchgeführt werden und wird im Schema 16 dargestellt.



Schema 16. Synthese der Dihydrodibenzocycloheptene mit C-C-N-Seitenkette.

i) Sulfoxide bekannter Psychopharmaka

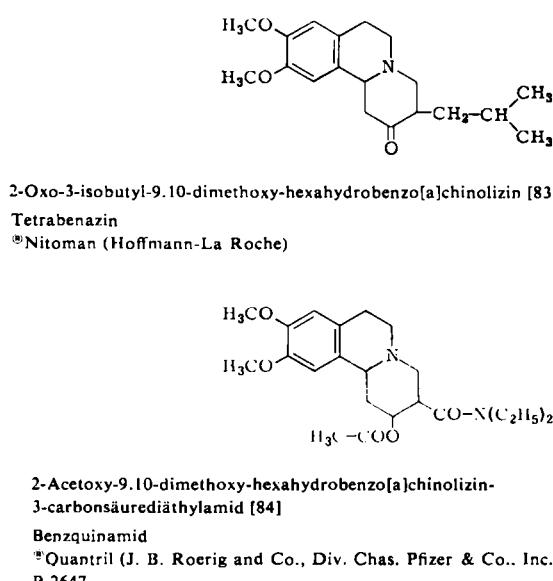
Phenothiazin-Psychopharmaka werden im Stoffwechsel unter anderem auch in Sulfoxide umgewandelt. Diese Präparate haben Wirkungen, die in das Spektrum der typischen Psychopharmaka (Typus Neuroleptica) hineinpassen, aber verglichen mit diesen etwas abgeschwächt sind. Von diesen Substanzen findet zur Zeit nur das Secotil® Verwendung.



- [74] E. D. Bergmann, E. Fischer, D. Ginsburg, Y. Hirshberg, D. Lavie, M. Mayot, A. Pullman u. B. Pullman, Bull. Soc. chim. France 18, 684 (1951).
- [75] A. C. Cope u. S. W. Fenton, J. Amer. chem. Soc. 73, 1673 (1951).
- [76] J. Rigaudy u. C. Nedelec, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 237, 1096 (1953).
- [77] W. Treibs u. H. J. Klinkhammer, Chem. Ber. 84, 671 (1951).
- [78] T. W. Campbell, R. Ginsig u. H. Schmid, Helv. chim. Acta 36, 1489 (1953).
- [79] T. Bodi, P. E. Siegler, M. Gershenson, E. B. Brown u. J. H. Nodine, Feder. Proc. 19, 195 (1960).
- [80] E. L. Engelhardt, M. E. Christy, H. C. Zell, C. M. Dylion, M. B. Freedman u. J. M. Sprague, Abstr. Papers, 141th Meeting Amer. chem. Soc. 4N (März 1962).
- [81] F. J. Villani, C. A. Ellis, C. Teichman u. C. Bigos, J. med. pharmac. Chem. 5, 373 (1962).
- [82] Schweiz. Patentanm., Sandoz AG.

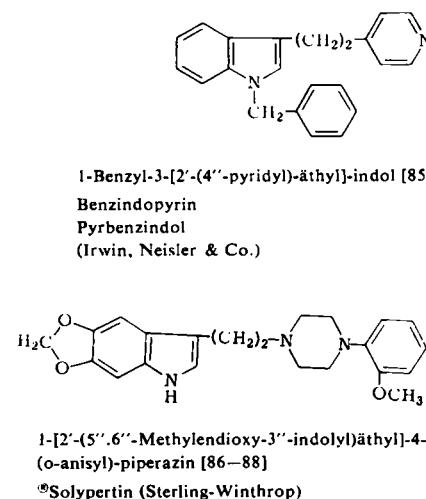
2. Chinolizin-Derivate

In den letzten Jahren wurde von mehreren Seiten versucht, Emetin zu synthetisieren. Dabei fielen Zwischenprodukte an, die auf Grund ihrer Eigenschaften als Psychopharmaka verwendet werden können. Es konnten bis jetzt das Tetrabenazin [83] und das Benzquinamid [84] in die Therapie eingeführt werden.

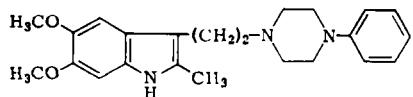


3. Indol- und Piperazin-Derivate

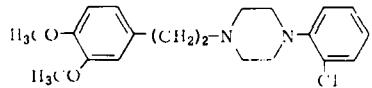
Weitere Neuroleptica gibt es unter den Indol- und Piperazin-Derivaten. Einige Verbindungen dieser Reihe werden in der Psychiatrie verwendet; ihr Anwendungsbereich blieb jedoch, verglichen mit dem der tricyclischen Psychopharmaka, vorläufig recht beschränkt.



- [83] A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter u. O. Schneider, Helv. chim. Acta 41, 119 (1958).
- [84] Belg. Pat. 618741, 621895, Chas. Pfizer.
- [85] A. P. Gray u. W. L. Archer, J. Amer. chem. Soc. 79, 3554 (1957); Brit. Pat. 842996, Irwin, Neisler & Co.
- [86] S. Archer, D. W. Wylie, L. S. Harris, T. R. Lewis, J. W. Schulenberg, M. R. Bell, R. K. Kulling u. A. Arnold, J. Amer. chem. Soc. 84, 1306 (1962).
- [87] D. W. Wylie u. S. Archer, J. med. pharmac. Chem. 5, 932 (1962); Feder. Proc. 21, 322 (1962).
- [88] Belg. Pat. 595341, Sterling Drug Inc.



1-[2'-(5',6'-Dimethoxy-2''-methyl-3''-indolyl)-äthyl]-4-phenyl-piperazin [86-88]
Oxyperitin (Sterling-Winthrop)

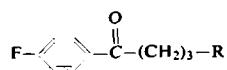


1-(3',4'-Dimethoxy-phenethyl)-4-(o-chlorophenyl)-piperazin [89,90]
SD 218-06 (Scrat, Société Centrale de Recherches et d'Applications Techniques, Paris).

4. Butyrophenen-Derivate

Janssen und Mitarbeiter haben im Lauf der letzten Jahre viele Derivate des Butyrophenons hergestellt, von denen einige psychotrope Wirkungen besitzen und wenige auch eine beschränkte praktische Anwendung gefunden haben. In Tabelle 7 sind die wichtigsten Substanzen dieser Reihe zusammengefaßt. Außerdem enthält die

Tabelle 7. Butyrophenen-Derivate vom Typ



| R | Bezeichnung | Lit. |
|---|--|---------|
| | 4-[4'-Hydroxy-4'-(4'-chlorophenyl)-piperidino]-p-fluorbutyphenon ® Haloperidol (Res. Lab. Dr. Janssen) ® Aldol (Leo, Dänemark) | [91,92] |
| | 4-[4'-Pyrrolidinocarbonyl-4'-(3'-chlorophenyl)-piperidino]-p-fluorbutyphenon ® Haloperidol (Res. Lab. Dr. Janssen) | [93] |
| | 4-(4'-Carbamoyl-4'-piperidino)-p-fluorbutyphenon Dipiperon (Res. Lab. Dr. Janssen) | [94,95] |
| | 4-[4'-(2'-Methoxyphenyl)-piperazino]-p-fluorbutyphenon ® Haloanison (Res. Lab. Dr. Janssen) | [96] |
| | 2-Methyl-8-(4'-p-fluorophenyl)-4'-oxo-butyl)-2,8-diazaspiro[4.5]-decan-1,3-dion FR 33 (Sandoz) | [97] |

[89] J. R. Boissier, C. Dumont, R. Ratouis u. J. Pagny, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 133, 29 (1961).

[90] Belg. Pat. 599763, May & Baker Ltd.

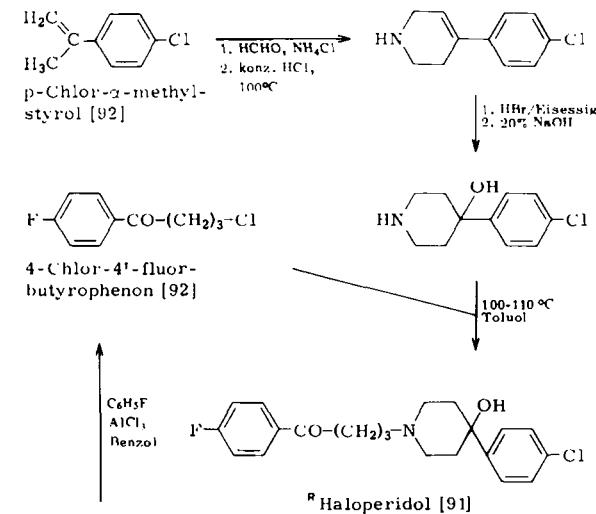
[91] P. A. J. Janssen, C. Van de Westeringh, A. H. M. Jageneau, P. J. A. Demoen, B. K. F. Hermans, G. H. P. Van Daele, K. H. L. Schellekens, C. A. M. Van der Eycken u. C. J. E. Niemegeers, J. med. pharmac. Chem. 1, 281 (1959).

[92] Brit. Pat. 881893, P. A. J. Janssen.

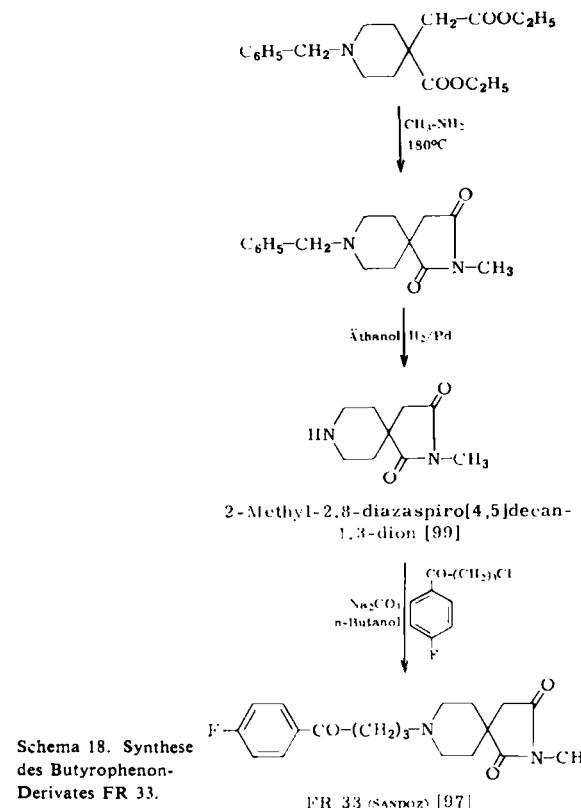
[93] W. K. A. Schaper, A. H. M. Jageneau, J. Huygens u. P. A. J. Janssen, Med. Exp. 3, 169 (1960).

[94] P. A. J. Janssen, Arzneimittel-Forsch. 11, 819 (1961).

Tabelle das in den Sandoz-Laboratorien synthetisierte FR 33, das durch eine neuartige Piperidyl-spiro-succinimid-Struktur charakterisiert ist. Der bekannteste Vertreter der von Janssen bearbeiteten Substanzgruppe ist das Haloperidol, dessen Synthese im Schema 17 illustriert wird.



Schema 17. Synthese des ®Haloperidol.



Schema 18. Synthese des Butyrophenen-Derivates FR 33.

[95] Franz. Pat. 1628 M, US. Pat. 3041344, Research Lab. Dr. C. Janssen.

[96] G. Daumézon, M. Audisio, C. Conte u. P. Huguet, Ann. Méd. Psychol. 118 [I], 539 (1960).

[97] E. Jucker, J. sci. ind. Res., Sect. A, 21, 415 (1962); Belg. Pat. 609766, Sandoz AG.

[98] W. J. Close, J. Amer. chem. Soc. 79, 1455 (1957).

[99] E. Jucker u. R. Siess, Arch. Pharmaz. 294, 210 (1961); Belg. Pat. 588948, Sandoz AG.

FR 33 entstammt einer größeren Versuchsreihe (Jucker und Süess), die zur Entwicklung krampflösender Mittel dienen sollte. Die pharmakologische Prüfung (Cerletti, Taeschler und Mitarbeiter in der Medizinisch-Biologischen Abteilung der Sandoz A.-G. in Basel) zeigte jedoch, daß die Spiro-Verbindungen zum Teil außerordentlich starke Anticholinerga, zum Teil Psychopharmaka sind. FR 33 ist ein typischer Vertreter der letztgenannten Richtung und zeichnet sich auch im klinischen Versuch durch antipsychotische Wirkungen aus, wie sie anderen Psychopharmaka und auch den in Tabelle 7 aufgeführten Butyrophonen-Derivaten vom Typ des Haloperidols nicht eigen sind. Es scheint, daß mit diesem Präparat ein neuartiger Wirkungstypus gefunden wurde, über dessen praktische Verwendung die im Gange befindlichen klinischen Untersuchungen Auskunft geben werden. Einen typischen Syntheseweg für FR 33 und analog gebaute Verbindungen zeigt das Schema 18.

5. Andere Verbindungen

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß Psychopharmaka vom tricyclischen Typus besonders intensiv bearbeitet wurden. Da wir uns auf Substanzgruppen beschränken, die schon zu praktisch verwertbaren oder wenigstens klinisch erprobten Psychopharmaka geführt haben, sei in den Tabellen 8 und 9 noch kurz auf einige weitere chemische Abwandlungen hingewiesen, bei denen die Beurteilung der praktischen Aspekte noch verfrüht wäre. Wir erwähnen diese Stoffe hauptsächlich deshalb, weil es in diesem Zusammenhang interessant ist, auch andere als die „normalen“ basischen Seitenketten und Tricyclen vor Augen zu führen.

IV. Eigenschaften und Verwendung der Psychopharmaka

1. Allgemeines

Psychische Erkrankungen haben eine multifaktorielle Genese; es gehört dazu ein körperlicher, ein konstitutioneller, ein psychodynamischer, ein auslösender Faktor und auch der soziale Hintergrund. Die Psychiatrie befaßt sich mit den Beziehungen zwischen Mensch und Mensch, und die Psychopharmaka helfen neben anderen Maßnahmen, den Weg zu diesen Beziehungen zu bahnen. Sie haben sozusagen die Funktion, dem Arzt den Zugang zum psychisch kranken Menschen zu öffnen. Psychopharmaka sind keine Wunderdrogen. Sie sind auch nicht imstande, mit allen oben aufgezählten Faktoren fertig zu werden. Im Gegensatz zu den früher in der Psychiatrie benutzten Beruhigungsmitteln, z. B. Barbituraten, geht aber die komplexe Wirkung der modernen Psychopharmaka weit über die einfache Beruhigung hinaus, und infolge ihres vorwiegend zentral liegenden Angriffspunktes vermögen sie seelische Vorgänge sozusagen „isoliert“, d. h. mehr oder weniger spezifisch zu beeinflussen, ohne den Wachzustand tiefgreifend zu

Tabelle 8. Verbindungen mit „anomaler“ Seitenkette

| Verbindung | Eigenschaften und Lit. |
|---|---|
| | Nur schwache analgetische, hypotensive und antihistaminische Wirkung bei ziemlich großer Giftigkeit [100] |
| $Z = \text{NH}_2, \text{N}(\text{CH}_3)_2,$ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{N}(\text{CH}_2\text{O})_2$ | |
| | Tranquillizer, zudem bakteriostatische und fungistatische Eigenschaften [101] |
| $n = 1, 2$ $R = \text{H}, \text{Cl}$ | |
| | Antiallergische und spasmolytische Eigenschaften, nur schwache sedative Wirkung [102] |
| | |
| | Antidepressive, psychotomimetiche Eigenschaften [103] |
| | |
| | Antidepressiva, Antihistaminica Anticholinergica [104] |
| $R = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{OH}$ $n = 1, 2, 3$ | |
| | Tranquillizer [105] |
| $Z = \text{NHCH}_3, \text{NH}-n-\text{C}_4\text{H}_9,$ $\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ | |
| | keine Angaben [106] |
| $X-X = \text{C}-\text{C}, \text{C}-(\text{CH}_2)_2-\text{C},$ $\text{C}-\text{O}-\text{C}, \text{C}-\text{S}-\text{C}$ | |

[100] D. A. Stauffer u. O. E. Fancher, J. org. Chemistry 25, 935 (1960).

[101] US. Pat. 3048595, Smith, Kline & French Labs.

[102] Belg. Pat. 589043, Geigy AG.

[103] US. Pat. 3052721, Olin Mathieson Chem. Corp.

[104] Belg. Pat. 616905, N.V. Koninklijke Pharmaceutische V/H Brocades-Stheeman & Pharmacia.

[105] Belg. Pat. 610863, Ciba AG.

[106] M. Thiel u. K. Stach, Mh. Chem. 93, 1080 (1962).

Tabelle 9. Weitere untersuchte tricyclische Gerüste

| Verbindung | Eigenschaften und Lit. |
|------------|---|
| | Im Vergleich zu Chlorpromazin sehr abgeschwächte neuroleptische Wirkung [5] |
| | keine Angaben [107] |
| | R = H, OH, OCH ₃ , CH ₂ -CH ₂ OH etc. R' = H, COCH ₃ |
| | Tranquillizer [108] Bei psychotischen Patienten war die Verbindung weniger wirksam als Chlorpromazin [5] |
| | R = CH ₃ , CF ₃ , OCH ₃ , SCH ₃ , Cl, COCH ₃ , etc. R = OCH ₃ ; Dimeprozan Tranquillizer, Antiemetica [109] R ¹ = CF ₃ , SO ₂ CH ₃ , SO ₂ CF ₃ , SO ₂ -NHCH ₃ , etc. R ² = N(CH ₃) ₂ , N(C ₂ H ₅) ₂ , N(C ₂ H ₅)N-(CH ₂) ₂ OH |
| | X = N(CH ₃) ₂ , N(C ₂ H ₅) ₂ , N(C ₂ H ₅)N-(CH ₂) ₂ OH, etc. R, R' = H, C ₂ H ₅ , C ₂ H ₅ R'' = H, Cl, CH ₃ , etc. Tranquillizer, Reserpin-Antagonisten, Antiemetica [110] |
| | keine Angaben [42] |

- [107] K. Stach, M. Thiel u. F. Bickelhaupt, Mh. Chem. 93, 1090 (1962).
[108] Belg. Pat. 591847, Hoffmann-La Roche; Franz. Pat. 1002 M Smith, Kline & French Labs.; Verbindung mit gesättigter Seitenkette: siehe auch Belg. Pat. 600735, Smith, Kline & French Labs.
[109] Belg. Pat. 591069, Brit. Pat. 898073, Smith, Kline & French Labs.
[110] Brit. Pat. 857159, Smith, Kline & French Labs.; Franz. Pat. 1279639, Geigy AG.; Franz. Pat. 1364 M, Kefalas A/S.

Tabelle 9 (Fortsetzung)

| Verbindung | Eigenschaften und Lit. |
|------------|--|
| | Tranquillizer, Antihistaminicum [111] |
| | Antidepressiva [112] |
| | Bei der Prüfung auf Narkosepotenzierung, Ataxie, Hemmung der spontanen Motilität bzw. bedingter Reflexe wirken die Verb. etwa dem Amitriptylin ähnlich [113] |
| | Tranquillizer und Antidepressiva [114] |
| | keine Angabe [115] vgl. Antihistaminicum Tarpan (Wander) [116] |
| | |
| | keine Angaben [117] zentrale und periphere Wirkungen ähnlich jenen von Amitriptylin, zentrale Effekte jedoch schwächer [117a] |

- [111] US. Pat. 3069432, Franz. Pat. 1317469, Olin Mathieson Chem. Corp.; siehe auch US. Pat. 3071596.
[112] Belg. Pat. 617554, Société des usines chimiques Rhône-Poulenc.
[113] S. O. Winthrop, M. A. Davis, F. Herr, J. Stewart u. R. Gaudry, J. med. pharmac. Chem. 5, 1199 (1962).
[114] Belg. Pat. 619890, Olin Mathieson Chem. Corp.; siehe auch US. Pat. 3050524.
[115] Franz. Pat. 1295371. Dr. A. Wander AG.
[116] Belg. Pat. 611926, Parke, Davis & Co.
[117] K. Stach u. H. Spangler, Mh. Chem. 93, 889 (1962); K. Stach u. F. Bickelhaupt, Mh. Chem. 93, 896 (1962).
[117a] S. O. Winthrop, M. A. Davis, F. Herr, J. Stewart u. R. Gaudry, J. med. Chem. 6, 130 (1963).

Tabelle 9 (Fortsetzung)

| Verbindung | Eigenschaften und Lit. |
|--|--|
| <p>R = N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)C₆H₅, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)₂C₆H₅, -N(CH₃)₂C₂H₅, -N(CH₃)₂C₆H₄Cl, -N(CH₃)₂C₆H₄Br, -N(CH₃)₂C₆H₄CH₃, -N(CH₃)₂C₆H₄CF₃, -N(CH₃)₂C₆H₄OCH₃, usw.</p> | Antidepressiva, Sedativa, Antiemetica, Antihistaminica, Spasmolytica [118] |
| <p>R¹ = N(CH₃)₂, -NH₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)C₆H₅, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)₂C₆H₅, -N(CH₃)₂C₂H₅, -N(CH₃)₂C₆H₄Cl, -N(CH₃)₂C₆H₄Br, -N(CH₃)₂C₆H₄CH₃, -N(CH₃)₂C₆H₄CF₃, -N(CH₃)₂C₆H₄OCH₃, etc.</p> <p>R² = H, Cl, CH₃, CF₃, OCH₃, etc.</p> | Tranquillizer, Antihistaminica, Spasmolytica [119] |
| <p>R = N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -N(CH₃)C₆H₅, -N(CH₃)C₂H₅, -N(CH₃)₂C₆H₅, -N(CH₃)₂C₂H₅, -N(CH₃)₂C₆H₄Cl, -N(CH₃)₂C₆H₄Br, -N(CH₃)₂C₆H₄CH₃, -N(CH₃)₂C₆H₄CF₃, -N(CH₃)₂C₆H₄OCH₃, etc.</p> | Antiallergica, Anticholinergica, psychotrope Wirkung, Analgetica [120] |

beeinträchtigen, wie dies z. B. bei Schlafmitteln der Fall ist. Viele Psychopharmaka besitzen therapeutische Wirkungen bei Psychosen, die der Pharmakotherapie bis vor kurzem nicht zugänglich waren.

Die Tatsache, daß die verschiedenen Typen der Psychopharmaka am Kranken verschiedenartig wirken (psychedativ dämpfend oder antidepressiv stimmungshebend), legt die Annahme nahe, daß sie verschiedene Wirkungsmechanismen auslösen und verschiedene Angriffspunkte am zentralen Nervensystem haben. Beim Beschreiben der Wirkungen von Psychopharmaka stößt man denn auch immer wieder auf die Bezeichnung antipsychotischer Effekt. Zur Zeit, da selbst Begriffe wie „das Psychotische“ und „das Schizophrene“ nicht befriedigend erfaßt und beschrieben werden können, ist es natürlich auch nicht möglich, „antipsychotisch“ zu definieren, zu umschreiben und mit absoluter Zuverlässigkeit zu verwenden. Und doch sind viele Psychiater der Ansicht, daß es berechtigt sei, den Begriff „antipsychotisch“ auf psychotrope Pharmaka (vor allem die Phenothiazine, die Thioxanthene, Butyrophenon-Derivate, Benzchinolizin-Derivate) anzuwenden, die nicht nur eine „mittelgebundene“, sondern auch eine „mittel-

[118] Franz. Pat. 1339 M, Société des usines chimiques Rhône-Poulenc.

[119] U.S. Pat. 3079400, Franz. Pat. 1317470, Olin Mathieson Chem. Corp.; siehe auch U.S. Pat. 3079393.

[120] Belg. Pat. 616983, N.V. Koninklijke Pharmaceutische V/H Brocades-Sheeman & Pharmacia; siehe auch Belg. Pat. 616984.

überdauernde“ Wirkung entfalten. Diesen Substanzen ist somit ein eigentlicher heilungsfördernder Effekt eigen, der mit dem Dämpfungseffekt aber nicht oder nur teilweise parallel geht. Wir werden sehen, daß Präparate, die stark dämpfend wirken, einen antipsychotischen Effekt nicht zu besitzen brauchen und umgekehrt, und wir werden auch darauf hinweisen, daß z. B. die Tranquillizer diesen Effekt in der Regel nicht besitzen.

Krankheiten und Symptome, die sich mit modernen Psychopharmaka behandeln lassen, sind [121]: Schizophrenie, Manie und Depressionen, organische Psychosen, neurasthenische Zustände, Neurosen und psychosomatische Erkrankungen sowie Alkoholismus und Toxikomanie. Die Diagnose wird mit den folgenden Zustandsbildern assoziiert: Akute schwere Erregungszustände, Angstzustände, Verwirrungszustände, Halluzinationen und Delirien, Insomnie sowie reduzierter Allgemeinzustand und vegetative Störungen.

2. Eigenschaften und Verwendung von psychoseidativ wirkenden Pharmaka

a) Neuroleptica

Neuroleptica, vor allem aus der Phenothiazin-Reihe, dämpfen in kleinen Dosen Angst, Unruhe und Erregungsscheinungen bei psychisch Gesunden; sie gleichen in diesem Dosisbereich den Tranquillizern. Schwere psychische Störungen lassen sich mit höheren Dosen beheben. Wesentlich dabei ist, daß die Neuroleptica nicht, wie z. B. die Hypnotica, zu einem narkotischen Zustand mit erloschenem Bewußtsein führen. Der Haupteffekt der Neuroleptica richtet sich auf den Gebieten der Schizophrenie, der Manie und der organischen Psychosen gegen Angst, Erregung, Verwirrung, Wahnideen und Halluzinationen. In der Reihe der Phenothiazine besitzt das Thioridazin (Melleril®) außer der psychedativen, dämpfenden noch eine sehr ausgeprägte antidepressive Wirkungskomponente. Patienten mit depressiven Verstimmungszuständen und depressiven Erlebnisreaktionen, die Suizidversuche unternommen haben, konnten mit diesem Präparat erfolgreich behandelt werden. Dieses Beispiel zeigt das „Fließen“ der Wirkung von der dämpfenden in die antidepressive, antriebsfördernde Richtung.

Nur am Rande sei erwähnt, daß Rauwolfia-Alkaloide, die chemisch mit Phenothiazinen nichts gemeinsam haben, in ihren Hauptwirkungen mit diesen übereinstimmen.

b) Tranquillizer

Tranquillizer haben beruhigende Wirkungen, die im deutschen Sprachgebiet bereits den Sedativa zugeschrieben werden. Ihre Differenzierung gegenüber den klassischen Sedativa, z. B. Barbiturataten, Alkohol, ist nicht leicht; der Hauptunterschied ist, daß bei therapeutischen Dosen die Spanne zwischen dem sedativen und dem

[121] Vgl. F. Labhardt, Schweiz. med. Wschr. 89, 76, 105 (1959).

hypnotischen Effekt bei den Tranquillizern größer ist als bei den Sedativa. Außerdem rufen die Tranquillizer besondere Wirkungen hervor, z. B. eine Muskelrelaxation (daher auch die Bezeichnung zentrale Muskelrelaxantien). Sie werden zur Beruhigung bei nicht pathologischen Zuständen verschiedenster Genese angewendet, z. B. bei Angst- und Spannungszuständen. Dabei sollen das Denkvermögen, die Konzentrationsfähigkeit und die Leistung möglichst unbeeinflußt bleiben.

3. Eigenschaften und Verwendung von antidepressiven, antriebsfördernden Präparaten

a) Thymoleptica

Obwohl der wichtigste Vertreter dieser Reihe, das Imipramin (Tofranil®) strukturell den Phenothiazinen sehr ähnlich ist, liegt sein Hauptanwendungsbereich bei Psychosen mit depressiver Stimmungslage. Imipramin besitzt eine stimmungshebende und antipsychotische Wirkung, die insofern interessant ist, als sie sich beim Gesunden nicht manifestiert, sondern erst bei krankhaftem, depressivem Zustand zum Ausdruck kommt. Es unterscheidet sich in dieser Hinsicht grundlegend von den Weckaminen, die, wie bekannt, ihre Wirkung auch auf den Gesunden in vollem Maße entfalten. Daß auch das Imipramin nicht nur rein antidepressive Wirkungen hat, wird dadurch bewiesen, daß mit ihm auch andere psychotische Symptome, z. B. Halluzinationen, die bei der Schizophrenie vorkommen, mit Erfolg behandelt werden können.

b) Monoaminoxidase-Hemmer

Präparate dieser Gruppe haben chemisch mit den klassischen Thymoleptica vom Typ des Imipramins nichts zu tun, auch ihr Wirkungsmechanismus ist ein anderer; dem Effekt nach gehören sie aber in die gleiche Indikationsklasse. Monoaminoxidase-Hemmer scheinen im allgemeinen nicht die Stimmung (wie z. B. die Weckamine), wohl aber den Antrieb zu fördern. Erst sekundär mag es zu einem Stimmungsumschwung, vielleicht auch zu einer Euphorie kommen. Im Gegensatz zum Imipramin führen Stoffe wie das Marsilid® auch beim psychisch normalen, nicht depressiven Individuum eine psychostimulierende Wirkung herbei. Im allgemeinen werden Monoaminoxidase-Hemmer bei den gleichen Krankheitsbildern angewendet wie die Thymoleptica. Über den Wirkungsmechanismus dieser Substanzgruppe ist schon recht viel bekannt; eine wichtige Rolle scheint der Anstieg der Konzentration von biogenen Aminen im Gehirn zu spielen [122], der durch die Hemmung des Enzyms Monoaminoxidase zu stande kommt.

[122] A. Pletscher, K. F. Gey u. P. Zeller, Monoaminoxidase-Hemmer, in E. Jucker: Fortschritte der Arzneimittelforschung. Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1960, Bd. 2, S. 417.

4. Eigenschaften und Anwendungen der neuen psychotrop wirkenden Präparate

Die Abwandlung des Phenothiazin-Tricyclus hat, wie oben beschrieben, zu zahlreichen neuen Präparaten geführt, welche die Merkmale der klassischen Neuroleptica zum Teil noch besitzen, zum Teil aber bereits thymoleptische, antidepressive Eigenschaften haben. So sind die Thioxanthene Neuroleptica mit einer ausgeprägten antidepressiven Wirkung. Für diese Substanzgruppe ist die Doppelbindung, die den Tricyclus mit der basischen Kette verbindet, von Bedeutung; die Hydrierung dieser Doppelbindung führt zu Präparaten, bei denen der neuroleptische Charakter weitgehend verloren gegangen ist (Tremaril®, Wander).

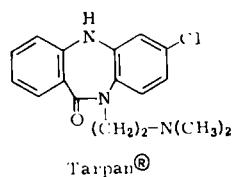
Eine weitere Modifikation des Phenothiazins oder des Thioxanthens bestand in der Einführung einer Methylengruppe zwischen einem Benzolring und dem Schwefelatom; dabei entstanden die „Homophenothiazine“ bzw. die „Homothioxanthene“. Über die Wirkungen und die praktischen Verwendungsmöglichkeiten der ersten wissen wir noch recht wenig, bei den „Homothioxanthenen“ liegen bereits umfangreiche Befunde vor. Es scheint, daß ihre psychotropen Wirkungen, die in der Größenordnung eher geringer sind als die der Thioxanthene, noch mehr auf die Seite der antidepressiven Wirkung verschoben worden sind.

In neuerer Zeit haben Dibenzosuberon-Derivate besonderes Interesse gefunden. Aus den Laboratorien der Firma Merck, Sharp and Dohme in USA ging der bekannteste Vertreter der Reihe, das Amitriptylin, hervor. Dieses Präparat wird als ein Antidepressivum mit einer ausgeprägten psychosedativen Komponente beschrieben. Zahlreiche weitere Dibenzocycloheptadien-Derivate sind in unseren Laboratorien hergestellt worden, und das oben beschriebene ID 22 scheint durch psychotrope Wirkungen mit betonter antidepressiver Komponente gekennzeichnet zu sein.

Vergleicht man die Wirkungen der vielen von Phenothiazinen abgeleiteten tricyclischen Psychopharmaka, so stellt man fest, daß der Grundcharakter immer derselbe ist; es sind stets die psychosedativen oder die antidepressiven Eigenschaften, die hervorstechen. Offenbar ist also der Tricyclus selbst in bezug auf das Zustandekommen dieser Wirkungen nicht allzu spezifisch; von seiner Art hängen mehr geringfügige qualitative und auch quantitative Unterschiede ab als grundlegende Wirkungsveränderungen.

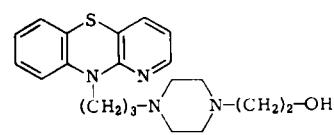
Die psychotropen Eigenschaften wurden vor etwa zehn Jahren zufällig bei Phenothiazin-Derivaten entdeckt, die man in erster Linie als Antihistaminica verwendete. Die seither stürmische Entwicklung dieses Forschungsgebietes hat zur Synthese und Prüfung tausender neuer und neuartiger Präparate geführt, so daß dem Arzt heute ein ganzes Spektrum psychotroper Pharmaka zur Verfügung steht. Aus dieser gezielten Forschung sind aber nicht nur Präparate für die Psychiatrie hervorgegangen, sondern auch Stoffe mit andersartigen Wirkungen und wertvollen, therapeutisch brauchbaren Eigenschaften. Wir haben bereits erwähnt, daß die Modifikation der

bei den Tricyclen typischen basischen Seitenkette zu Präparaten vom Typ des Cyproheptadins, d. h. zu den Verbindungen BP 400 und AP 800 geführt hat, die keine Psychopharmaka, sondern außerordentlich aktive Antihistaminica und Serotonin-Hemmer sind. Modifikation am Tricyclus und Verkürzung der basischen Seitenkette ergab das Antihistaminicum Tarpan®.

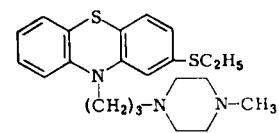


Tarpan®

Durch Veränderung der basischen Seitenkette und durch Modifikationen am Tricyclus der klassischen Neuroleptika der Phenothiazin-Reihe war es möglich, Präparate zu erhalten, bei denen die antiemetische Komponente im Verhältnis zur psychosedativen stark hervortritt. Als Beispiele seien die beiden Handelspräparate Pervetral® und Torecan® angeführt.

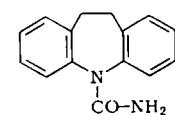


Pervetral® (HOMBURG)



Torecan® (SANDOZ)

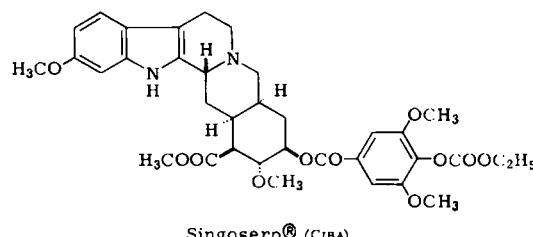
Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch ein in den Laboratorien der J. R. Geigy AG., Basel, hergestelltes Präparat, G 32883, das als Anticonvulsivum neue Entwicklungen andeutet.



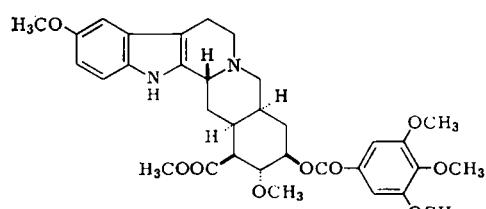
G 32 883 (GEIGY)

Bei den Reserpin-Analoga führten Partial- und Totalsynthesen zu Präparaten, denen die psychotrope Kom-

ponente praktisch fehlt, die aber wertvolle, hypotensive Wirkungen besitzen, z. B. Singoserp®, Methoserpидin. Auch aus der Reihe der Monoaminoxidase-Hemmer konnten Verbindungen mit andersartiger Wirkung abgeleitet werden; sie spielen eine Rolle bei der Behandlung der Angina pectoris und als blutdrucksenkende

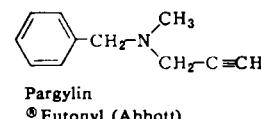


Singoserp® (CIBA)



Methoserpidin (SANDOZ, ROUSSEL)

Mittel, z. B. Pargylin, und neueste Untersuchungen deuten auch darauf hin, daß das wichtige Gebiet der Cytostatica von dieser Arbeitsrichtung ebenfalls berührt wird.



Pargylin
® Eutonyl (Abbott)

Wenn es auch gelungen ist, Arzneimittel zu schaffen, die bis dahin unzugängliche Gebiete der Psychiatrie erschlossen, so sind wir doch noch weit davon entfernt, Idealmittel zu besitzen, die die Behandlung dieser Leiden als solche ermöglichen würden. Wohl ist einigen dieser Präparate die „Arzneimittel überdauernde“, antipsychotische Wirkung eigen, ihr ganzer Effekt geht aber leider noch nicht weit über eine symptomatische Therapie hinaus. Erst wenn wir klare Vorstellungen über die Entstehung und das Wesen psychischer Störungen besitzen, wird es möglich sein, diese Krankheiten, die heute mit zu den verbreitetsten zählen, an der Wurzel zu packen.

Eingegangen am 10. April 1963 [A 302]