



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 147/14

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

629 186

(21) Gesuchsnummer: 1544/81

(62) Teilgesuch von: 3347/76

(22) Anmeldungsdatum: 17.03.1976

(30) Priorität(en): 20.03.1975 NL 7503308

(24) Patent erteilt: 15.04.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1982

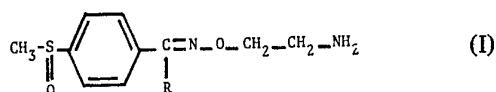
(73) Inhaber:
Duphar International Research B.V., Weesp (NL)

(72) Erfinder:
Hendricus Bernardus Antonius Welle, Amsterdam (NL)
Volkert Claassen, Amsterdam (NL)

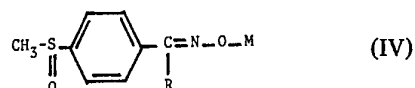
(74) Vertreter:
Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen.

(57) Neue Verbindungen der Formel I



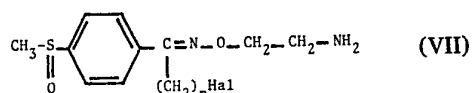
werden erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V



oder durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII



mit einer Verbindung der Formel VIII

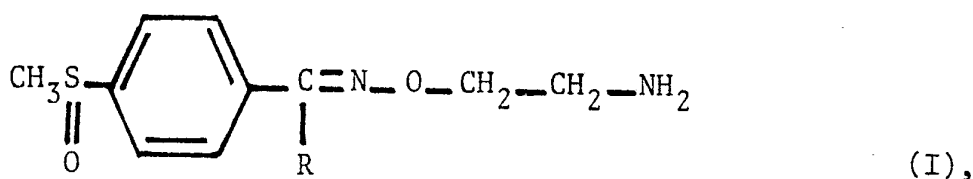


Die Symbole R, R', M, M' und Hal sind in den Patentansprüchen 1 und 3 definiert.

Die neuen Verbindungen weisen antidepressive Wirkung auf.

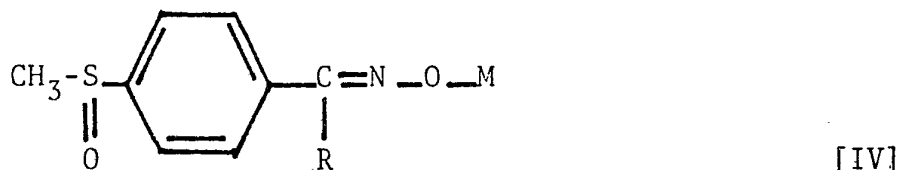
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



in welcher R eine geradkettige Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Benzyl-, 4-Äthoxybutyl-, 5-Methoxypentyl-, 4-Cyanbutyl- oder 5-Cyanpentylgruppe dar-

stellt, und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel IV



in welcher R die gleiche Bedeutung wie in Formel I aufweist und M ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetallatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel V

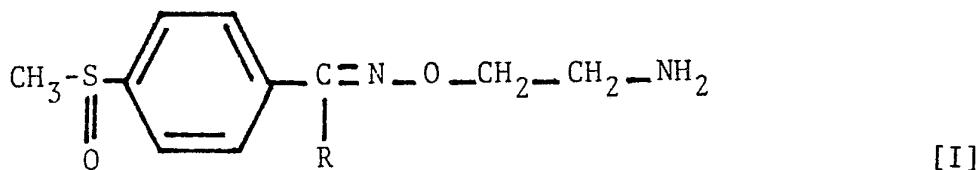


oder einem Salz davon zur Reaktion gebracht wird, in welcher Formel Hal ein Halogenatom darstellt, und die erhal-

tene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

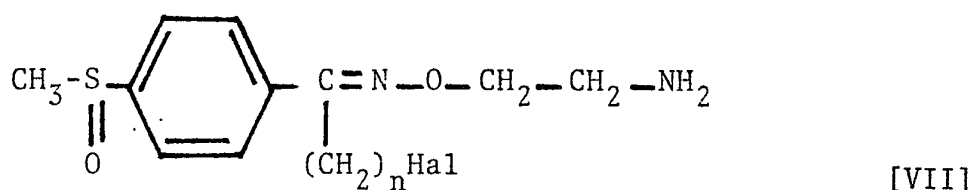
2. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Methylsulfinylcaprophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

3. Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



in welcher R eine 4-Äthoxybutyl- oder 5-Methoxypentylgruppe ist, und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen

Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel VII



in welcher Hal ein Halogenatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel VIII



umgesetzt wird, in welcher n den Wert 4 oder 5 hat, M ein Alkalimetallatom, R' eine Methoxy- oder Äthoxygruppe

darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

4. Verfahren nach Patentanspruch 3 zur Herstellung von 5-Äthoxy-4'-methylsulfinyl-valerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen mit antidepressiver Wirkung.

In der GB-PS 1 205 665 ist eine grosse Gruppe von Verbindungen mit antidepressiver, sedativer und/oder antikonvulsiver Wirkung beschrieben. Die antidepressive Wir-

kung der bekannten Verbindungen beruht nach dieser Patentschrift auf Monoaminoxidase (MAO)-Hemmung und/oder auf Noradrenalinpotenzierung.

Verbindungen, die MAO hemmen, lassen sich besonders schwer hantieren. Sie führen oft ernste Nebeneffekte herbei und sind meistens mit anderen Arzneimitteln und mit Nah-

rungsmitteln nicht kompatibel. Die immer strenger werden-
 den Anforderungen, die an Arzneimittel gestellt werden,
 bringen jedoch mit sich, dass nur noch Verbindungen, die
 weitgehend frei von schädlichen Nebenwirkungen sind, da-
 für in Betracht kommen, dem Menschen verabreicht zu wer-
 den.

Die Erfindung bezweckt, neue Antidepressiva zu schaf-
 fen, die keine auf MAO-Hemmung beruhende Wirkungs-
 komponente aufweisen, die weitgehend frei von Nebenwir-
 kungen sind und deren Wirkung sich primär in einer Stim-
 mungsverbesserung des behandelten Patienten und in viel
 geringerem Masse in einer Erhöhung der motorischen Ak-
 tivität äussert.

Eine biochemische Untersuchung bei depressiven Patien-
 ten [Brit. J. Psychiatr. 113, 1407 (1967), Nature 225, 1259
 (1970), Arch. Gen. Psychiatr. 28, 827 (1973)] hat die Hypo-
 these unterstützt, dass eine Abnahme der serotonergen Pro-
 zesse im Gehirn ein Faktor in der Pathogenese von Depres-
 sionen ist.

Untersuchungen bei anderen Patienten führten aber
 nicht zu diesem Ergebnis [Arch. Gen. Psychiatr. 25, 354
 (1971)]. In zunehmendem Masse gewinnt daher die Meinung
 an Boden, dass verschiedene Subtypen von Depressionen
 durch verschiedene Abweichungen im Metabolismus bioge-
 ner Amine herbeigeführt werden. Dies kann erklären, wes-
 halb Patienten mit verschiedenen Subtypen von Depres-
 sionen verschieden auf die Behandlung mit Antidepressiva
 reagieren [Drugs 4, 361 (1972)].

Die derzeit klinisch angewandten Antidepressiva beein-
 flussen in verschiedenem Masse die Wiederaufnahme von
 Aminen in die Neuronen: Desmethylimipramin und Protri-
 ptylin üben im wesentlichen einen blockierenden Effekt auf
 die Membranpumpe noradrenerger Neuronen aus, während
 Imipramin und Amitriptylin ausserdem noch die Wiederauf-
 nahme von Serotonin durch serotonerge Neuronen hemmen
 [J. Pharm. Pharmacol. 20, 150 (1968), J. Pharmacol. 4, 135
 (1968)].

Es gibt eine Anzahl von Gehirnprozessen, bei denen Se-
 rotonin und Noradrenalin entgegengesetzt wirken [Ann.
 N.Y. Acad. Sci. 66, 631 (1957), Adv. Pharmacol. 6B, 97
 (1968), Jouvett in Van Praag: Brain and Sleep (1974)]. So

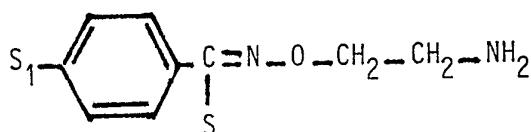
könnte auch bei der medikamentösen Behandlung depres-
 siver Patienten die Verstärkung der Funktion des einen
 Amins eine Herabsetzung der Funktion des anderen Amins
 zur Folge haben.

Als Mittel zur Verbesserung der Stimmung depressiver
 Patienten besteht auf Grund des Obenstehenden ein grosser
 Bedarf an Pharmaka, deren Wirkung im wesentlichen aus ei-
 ner Blockierung der Membranpumpe der serotonergen Neu-
 ronon besteht (Van Praag, Psyche aan Banden, 1974), d. h.
 deren Wirkung im wesentlichen auf der Potenzierung von
 Serotonin beruht.

Es wurde gefunden, dass die neuen Verbindungen der
 Formel I und Salze davon mit pharmazeutisch akzeptablen
 Säuren den gestellten Anforderungen entsprechen. Die Ver-
 bindungen zeigen eine sehr starke Serotoninpotenzierung,
 die mit einer viel weniger starken Noradrenalinpotenzierung
 gepaart ist. Die Verbindungen weisen keine auf Mono-
 aminooxydasehemmung beruhende Wirkungskomponente
 auf, sind weitgehend frei von Nebenwirkungen, wie Magen-
 ulceration und Bronchostriktur, und haben eine sehr geringe
 Toxizität.

Es ist an sich schon überraschend, dass von den neuen
 Verbindungen eine sehr starke Serotoninpotenzierung gefun-
 den wurde, während von den aus der britischen Patentschrift
 1 205 665 bekannten Verbindungen nur eine auf Noradrena-
 linpotenzierung und/oder eine auf MAO-Hemmung be-
 ruhende antidepressive Wirkung bekannt ist. Noch überra-
 schender ist die Selektivität, mit der die Verbindungen nach
 der Erfindung Serotonin potenzieren, was sich in den nied-
 rigen Verhältnissen zwischen der ED₅₀-Serotoninpoten-
 zierung und der ED₅₀-Noradrenalinpotenzierung (Serot./
 Noradr.) äussert.

Da in der genannten britischen Patentschrift keine Ver-
 bindungen mit einer Methylsulfinylgruppe beschrieben sind,
 wurden die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen mit
 zwei bekannten mit Methylthio substituierten Verbindun-
 gen, d. h. strukturell am engsten verwandten Verbindungen
 aus der britischen Patentschrift, verglichen. Die Ergebnisse
 dieser Untersuchungen sind in der nachstehenden Tabelle
 aufgeführt.



Verbindung S ₁	S	Noradr. Pot.	Serot. Pot.	Serot. Noradr.	MAO Hemmung	Magen- ulcer.	Broncho- struktur
CH ₃ SO	(CH ₂) ₃ CH ₃ *	60	15	0,25	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₄ CH ₃ **	42	27	0,6	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₅ CH ₃ *	147	32	0,2	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₆ H ₅ **	38	29	0,8	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₄ OC ₂ H ₅ *	73	15	0,2	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₅ OCH ₃	33	28	0,8	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₄ CN *	>100	44	<0,4	>215	—	—
CH ₃ SO	(CH ₂) ₅ CN	100	35	0,4	>215	—	—
CH ₃ S	CH ₃ **	2,4	0,74	0,3	15	—	—
CH ₃ S	(CH ₂) ₄ CH ₃ **	~50	10	~0,2	>215	+	+

* = Fumarat 1:1

** = Hydrochlorid.

In dieser Tabelle geben die Zahlen ED_{50} -Werte, ausgedrückt in mg/kg an. In der Spalte Serot./Noradr. ist das Verhältnis der ED_{50} -Werte aus den beiden vorhergehenden Spalten angegeben.

Aus dieser Tabelle geht deutlich die Selektivität der Verbindungen in bezug auf Serotoninpotenzierung und weiter das Fehlen unerwünschter Effekte, wie MAO-Hemmung Magenulceration und Bronchostriktor, hervor.

Zwar weist die erste der bekannten, unter der Trennlinie erwähnten Verbindungen ebenfalls eine starke und selektive Serotoninpotenzierung auf, aber dieser bekannte Stoff erfüllt die Aufgabe der Erfindung nicht, weil der Stoff auch sehr stark Monoaminoxidase hemmt. Auch die zweite bekannte Verbindung entspricht den vorgenannten Anforderungen nicht, weil die Verbindung Magenulceration sowie Bronchostriktor herbeiführt.

Neben dem bemerkenswerten Effekt der überraschend starken und selektiven Serotoninpotenzierung ist das Fehlen der genannten unerwünschten Nebenwirkungen bei den neuen Verbindungen der Formel I sehr spezifisch und überraschend, weil diese Nebenwirkungen bei strukturell eng verwandten Verbindungen vorhanden sind.

Die in der Tabelle aufgeführten Ergebnisse wurden mit den nachstehenden Tests erhalten.

Die Noradrenalinpotenzierung wurde mittels Tetrabenazintest bestimmt. Dabei wurde fünf männlichen Albino-mäusen eine Menge der Testverbindung oral verabreicht. Nach 45 Minuten wurde den Tieren subkutan 80 mg/kg Tetrabenazin eingespritzt. Nach wiederum 45 Minuten wurde der Ptosegrad bestimmt und mit der Ptose von Tieren verglichen, denen nur Tetrabenazin verabreicht worden war. Aus den Ergebnissen wurde der ED_{50} -Wert ermittelt.

Die Serotoninpotenzierung wurde mittels 5-Hydroxytryptophantest bestimmt. Dazu wurden die Testverbindungen oral in einer Reihe von Dosierungen isolierten Albino-mäusen (fünf Mäuse pro Dosierung) eine Stunde vor intraperitonealer Verabreichung von 150 mg/kg dl-5-Hydroxytryptophan verabreicht. 30 Minuten nach dieser Schwellendosierung wurden die einzelnen Mäuse hinsichtlich folgender Parameter beobachtet: Stereotypes Kopfschütteln, Spreizen der Hinterpfoten, Tremor, Fluchttendenz, Lordosis, klo-

nisches Trampeln mit den Vorderpfoten. Aus den Ergebnissen wurde der ED_{50} -Wert berechnet.

Die Monoaminoxidase (MAO)-Hemmwirkung wurde in Versuchen bestimmt, bei denen fünf männlichen Albino-mäusen eine Menge der Versuchsverbindung oral verabreicht wurde. Eine Stunde später wurde den Tieren subkutan Tryptaminhydrochlorid in einer Menge von 250 mg/kg eingespritzt. Diese Menge verursacht keine Sterblichkeit bei Tieren, denen die Versuchsverbindung nicht verabreicht wird, wohl aber bei Tieren, denen ein aktiver Stoff verabreicht wird. 18 Stunden nach Verabreichung von Tryptaminhydrochlorid wurde die Anzahl gestorbener Tiere aus der behandelten Gruppe bestimmt. Der ED_{50} -Wert wurde aus den erzielten Ergebnissen ermittelt.

Mit Hilfe des Verfahrens nach Metyšova, Arzneimittelforschung 13, 1039 (1963), wurde bestimmt, ob die orale Verabreichung von 200 mg einer Testverbindung Magenulceration herbeiführt.

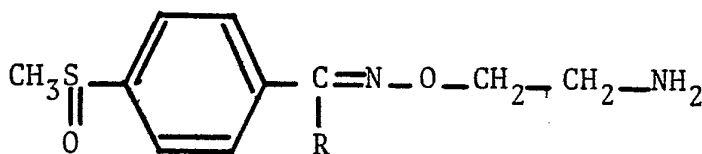
Mit dem Verfahren nach Konzett-Rössler, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71 (1940) wurde geprüft, ob eine Testverbindung nach intravenöser Verabreichung von 3 mg Bronchostriktor herbeiführt. Eine Herabsetzung der Atmungsfunktion infolge Bronchostriktor macht sich dabei durch ein geringeres Volumen eingeatmeter Luft bemerkbar.

Auf Grund ihrer Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besonders geeignet zur Anwendung bei der Behandlung depressiver Patienten, insbesondere zur Stimmungsverbesserung.

Die Menge, die Häufigkeit und die Art und Weise der Verabreichung der Stoffe können von Fall zu Fall verschieden sein, auch in Abhängigkeit von dem Ernst der zu behandelnden Störung. Im allgemeinen wird für Erwachsene eine tägliche Dosis von 25 bis 500 mg oral verwendet werden. In der Regel wird 50 bis 200 mg oral pro Tag genügen.

Die Verbindungen finden vorzugsweise in Form von Pillen, Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulvern, Injektionsflüssigkeiten u. dgl. Anwendung. Die Verbindungen können durch an sich bekannte Verfahren zu solchen Präparaten verarbeitet werden.

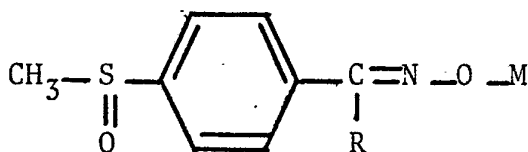
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



[I]

in welcher R eine geradkettige Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Benzyl-, 4-Äthoxybutyl-, 5-Methoxy-pentyl-, 4-Cyanbutyl- oder 5-Cyanpentylgruppe darstellt

und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel IV



[IV]

in welcher R die gleiche Bedeutung wie in Formel I aufweist und M ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetallatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel V



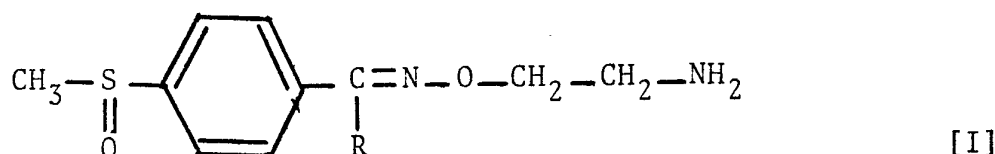
oder einem Salz davon zur Reaktion gebracht wird, in welcher Formel Hal ein Halogenatom darstellt und die erhal-

tene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel IV und einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon, in welcher Formel Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Alkoholen, Äthern oder Dimethylformamid. Falls M ein Wasserstoffatom darstellt,

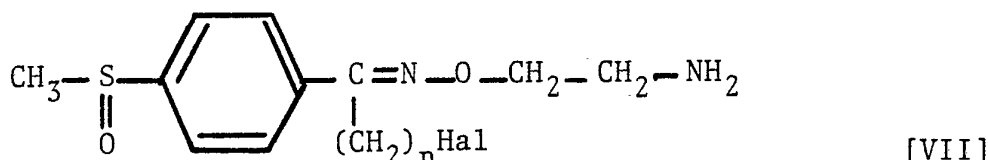
wird vorzugsweise ein Säurebinder, wie z. B. ein Alkoholat, zugesetzt. Die Reaktionstemperatur liegt in der Regel zwischen 0 und 50°C.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



in welcher R eine 4-Äthoxybutyl- oder 5-Methoxypentylgruppe ist und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen

Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel VII



in welcher Hal ein Halogenatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel VIII



umgesetzt wird, in welcher n den Wert 4 oder 5 hat, M' ein Alkalimetallatom, R' eine Methoxy- oder Äthoxygruppe darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Äthanol, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid u. dgl. bei Temperaturen zwischen 0 und 70°C durchgeführt.

Als Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Säuren, mit denen Verbindungen der Formel I Salze bilden können, seien erwähnt: anorganische Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und organische Säuren, wie Zitronensäure, Fumarsäure, Weinsäure, Benzoesäure, Maleinsäure u. dgl.

Beispiel 1

4'-Methylsulfinylcaprophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximhydrochlorid

0,8 Millimol (2,02 g) 4'-Methylsulfinylcaprophenonoxim (Schmelzpunkt: 96 bis 97°C), 8,2 Millimol (0,95 g) 2-Chloräthylaminhydrochlorid und 1,11 g KOH-Pulver wurden unter Rühren bei 20°C 29310 ml Dimethylformamid (DMF) zugesetzt. Nach eintägigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das DMF im Vakuum entfernt; der Rückstand wurde in Wasser gebracht, wonach 2n Salzsäure zugesetzt wurde, bis ein pH-Wert von 3 erreicht war. Das restliche Oxim wurde mit Hilfe von CH₂Cl₂ entfernt, wonach 5 ml 2n Natronlauge zugesetzt wurde. Dann wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten CH₂Cl₂-Schichten

wurden mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des CH₂Cl₂ im Vakuum wurde der Rückstand in Äthanol gelöst und eine äquimolare Menge 3n alkoholischer Salzsäure zugesetzt. Dann wurde das Äthanol im Vakuum entfernt und der Rückstand nacheinander aus Äthanol (einmal), Acetonitril (zweimal) und Dioxan (einmal) kristallisiert. Die auf diese Weise erhaltene in der Überschrift genannte Verbindung wies einen Schmelzpunkt von 125 bis 126,5°C auf.

Beispiel 2

5-Äthoxy-4'-methylsulfinylvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximfumarat (1 : 1)

12 Millimol (5,2 g) 5-Chlor-4'-methylsulfinylvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximfumarat (1 : 1) (Schmelzpunkt: 123 bis 126°C) wurde einer Lösung von 240 mg pro Atom (5,5 g) Natrium in 100 ml absolutem Äthanol zugesetzt. Dann wurde 8 Stunden auf 70°C erhitzt. Anschliessend wurde bei 0°C mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert und wurde das Natriumchlorid abfiltriert. Der Alkohol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser gelöst. Der Lösung wurde 50 ml 50%ige Natronlauge zugesetzt, wonach dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert wurde. Der Extrakt wurde mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, wonach über Natriumsulfat getrocknet wurde. Das CH₂Cl₂ wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst und eine äquimolare Menge Fumarsäure wurde zugesetzt. Anschliessend wurde erhitzt, bis eine klare Lösung erhalten wurde, wonach bei +5°C kristallisiert wurde. Nach dem Absaugen und Waschen mit kaltem Äthanol wurde an der Luft getrocknet. Nach der Kristallisation aus Isopropanol (zweimal) wurde die in der Überschrift genannte Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 92 bis 95°C erhalten.