

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **232 914 A5**4(51) **C 07 C 97/10**
C 07 C 49/755
C 07 D 295/08**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

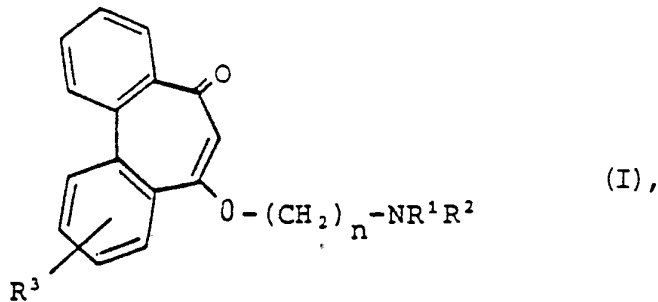
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 275 058 4
(31) P3248094.6(22) 20.12.83
(32) 24.12.82(44) 12.02.86
(33) DE(71) siehe (73)
(72) Satzinger, Gerhard, Dr.-Chem.; Herrmann, Manfred, Dr.-Pharm.; Fritschi, Edgar, Dr.-Pharm., DE
(73) Gödecke AG, Berlin (West) 10, WB**(54) Verfahren zur Herstellung von 7H-Dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on(7)-Derivaten**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7H-Dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on(7)Derivaten mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere neuropharmakologischen, speziell antidepressiven Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere als Antidepressiva. Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (II) in an sich bekannter Weise zunächst mittels starker Basen in die entsprechenden Enolate überführt und diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III) umsetzt und gewünschtenfalls anschließend mittels anorganischen oder organischen Säuren in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Erfindungsanspruch:

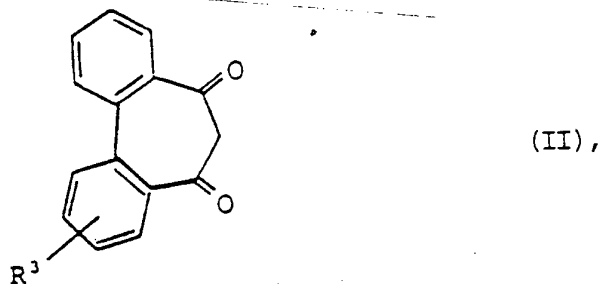
1. Verfahren zur Herstellung von 7H-Dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on(7)-Derivaten der allgemeinen Formel I



worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 3–6 Kohlenstoffatomen, n die Zahl 2 oder 3 und

R^3 ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet

sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat in an sich bekannter Weise zunächst mittels starker Basen in die entsprechenden Enolate überführt und diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

$\text{Hal}'-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^1\text{R}^2$

(III)

in welcher Hal' ein Halogenatom bedeutet und R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gewünschtenfalls anschließend mittels anorganischen oder organischen Säuren in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 7H-Dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on(7)-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere neuropharmakologischen, speziell antidepressiven Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere als Antidepressiva.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, in der Pharmakotherapie der Depression tricyclische Antidepressiva anzuwenden, beispielsweise Amitryptilen und Imipramm. Die bekannten Antidepressiva besitzen schon im therapeutischen Bereich einschränkende anticholinerge Nebenwirkungen, wie Sedation, Mundtrockenheit, Konstipation, Benommenheit, Schwindel und Kopfschmerz sowie Tachykardie, gestörtes Sehvermögen, Harnverhaltung und persistierender Tremor.

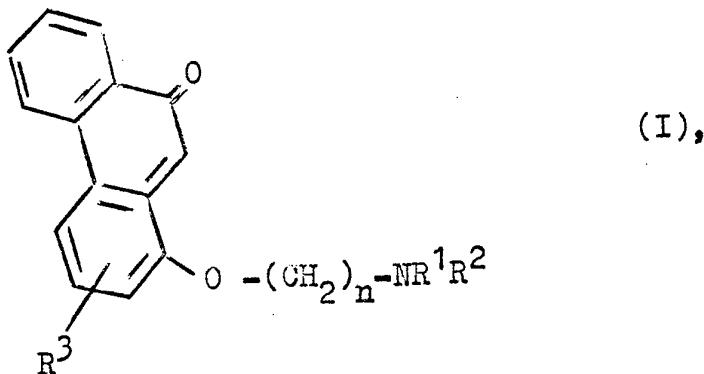
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Antidepressiva mit verringerten kardiovaskulären und zentralen Nebenwirkungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel I

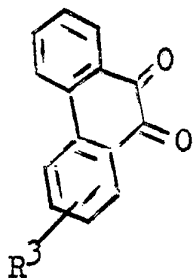


worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen oder zusammen mit dem Stickstoff an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 3–6 Kohlenstoffatomen, n die Zahl 2 oder 3 und

R^3 ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom bedeutet

sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen, ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

in welcher R^3 die oben angegebene Bedeutung hat in an sich bekannter Weise zunächst mittels starker Basen in die entsprechenden Enolate überführt und diese mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

$\text{Hal}'-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^1\text{R}^2$

(III)

in welcher Hal' ein Halogenatom bedeutet und R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt und gewünschtenfalls anschließend mittels anorganischen oder organischen Säuren in deren pharmakologisch verträgliche Salze überführt.

Das Verfahren wird zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 20°C und 60°C, vorzugsweise um 30°C durchgeführt. Als Reaktionsmedium verwendet man vorteilhafterweise ein inertes organisches Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid. Die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden.

Die im Verfahren als Ausgangsprодукte verwendeten Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt. Soweit sie nicht in der Literatur erwähnt sind, wird ihre Herstellung beschrieben.

Heterocyclische Ringe im Rahmen der Erfindung sind gesättigte Fünf-Sechs, oder Siebenringe, welche 3–6 Kohlenstoffatome und im übrigen als Heteroatome Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff enthalten können. Im Falle von Stickstoffheterocyclen mit freien Valenzen am Stickstoff sind diese durch verzweigte oder geradkettige niedere Alkylgruppen bevorzugt solche, mit 1–3 Kohlenstoffatomen substituiert.

Bevorzugte Ringe sind der Piperidin-, der Morpholin- und der N-Alkylpiperazin-Ring, insbesondere der N-Methylpiperazin-Ring.

Von den nicht ringgeschlossenen Resten R^1 und R^2 sind Wasserstoffatome sowie Methyl- und Ethylreste bevorzugt. n bedeutet bevorzugt die Zahl 2.

Als Halogenatome R^3 werden Fluor, Chlor und Brom verstanden. Bevorzugt wird das Chloratom.

Als Halogenatome Hal' sind Chlor-, Brom- und Jodatome zu verstehen. Die Überführung der freien Basen der allgemeinen Formel I in deren pharmakologisch verträgliche Salze erfolgt durch Neutralisation mit einer entsprechend anwendbaren organischen oder anorganischen Säure, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure oder Ascorbinsäure. Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Wirkstoffe mit üblichen Zusätzen und flüssigen oder festen Trägerstoffen verarbeitet. Die Verbindungen der Formel III können in weiten Dosierungsgrenzen in flüssiger oder fester Form oral oder parenteral appliziert werden.

Übliche Zusätze für flüssige Formen sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Äthanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen außerordentlich günstige neuropharmakologische, insbesondere antidepressive Eigenschaften.

Die weite Verbreitung depressiver Erkrankungen ist statistisch gesichert. Studien des National Institute of Mental Health, Bethesda, USA, ergaben, daß etwa 16% aller Erwachsener pathologisch-depressive Symptome aufweisen. In der Pharmakotherapie der Depression stellen die tricyclischen Antidepressiva die Mittel der ersten Wahl dar, wobei Amitriptylin und Imipramin die größte Verbreitung gefunden haben. Alle diese Antidepressiva besitzen schon im therapeutischen Bereich einschränkende anticholinerge Nebenwirkungen, wie Sedation, Mundtrockenheit, Konstipation, Benommenheit, Schwindel und Kopfschmerz sowie Tachykardie, gestörtes Sehvermögen, Harnverhaltung und persistierender Tremor. Die Auffindung neuartiger Antidepressiva mit verringerten kardiovaskulären und zentralen Nebenwirkungen bleibt deshalb ein wichtiges Ziel der medizinischen Chemie. Die pharmakologischen Ergebnisse mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I weisen darauf hin, daß es sich hier um Antidepressiva mit einem bislang unbekannten psychopharmakologischen Profil handelt.

Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise zur Therapie peptischer und duodenaler Ulcera, was insbesondere wegen der weitgehend fehlenden kardialen Nebenwirkungen, die für klassische Tricyclen leider typisch sind, von großer Bedeutung ist. Hierbei ist bemerkenswert, daß die unerwartete intestinale, antisekretorische Wirkung nicht auf anticholinergen Mechanismen beruht.

Die folgende Tabelle I belegt, daß die Verbindung des Beispiels 1 antidepressive Eigenschaften ohne sedierende, anticholinerge und kreislaufbeeinträchtigende (kardiotoxische) Nebenwirkungen zu besitzt:

T A B E L L E I

	Amitryptilin	Verbindung gemäß Beispiel 1
Toxizität LD50 mg/kg	100 s.c. 200 i.g.	300 i.g.
A	5 mg/kg s.c.	5 mg/kg s.c. 20 mg/kg i.g.
B	10 mg/kg s.c.	10 mg/kg s.c.
C	<u>mg/kg s.c.</u> 5 20 2 17 4	<u>mg/kg s.c.</u> 5 20 2 17 20
D	5 mg/kg s.c. + 103 %	5 mg/kg s.c. - 42 %
E	ED50 i.g. 23.0 mg/kg	bis 75 mg/kg s.c. kein Effekt
F	ED50 i.v. 1.0 mg/kg	kein Effekt

Legenden zur Tabelle

- A) Die Umkehr der Reserpin-induzierten Hypothermie an Mäusen ist, nach Askew (Life Sci. 2, 725 (1963)) eine Untersuchungsmethode auf antidepressive Wirkung. Angegeben wird die Minimaldosis, welche zur Normalisierung der rektal gemessenen Körpertemperatur führt.
- B) Antidepressiva antagonisieren die durch Tetrabenazin an der Maus erzeugte Antriebsarmut und Passivität gegenüber induzierenden Reizen sowie die Ausbildung und das Beibehalten abnormer Körperhaltungen (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 115, 1-31 (1958)). Die Dosis, welche zur Normalisierung des Verhaltens führt, ist angegeben.
- C) Die lokomotorische Aktivität gibt die stimulierenden oder depressiven Wirkungen auf das Zentralnervensystem wieder. Gemessen wurde die Spontanmotilität (Impulse pro Min.) an der Maus mittels photoelektrischer Systeme nach Irwin (Rev. Can. Biol. 20, 239 (1961)). In der Spalte bedeuten K Kontrolle (zweimalig), M Methaqualon (40 mg/kg i.g.) und S Substanz.
- D) Die Schlafzeit-Verlängerung ist eine gängige in vivo Methode zur Bestimmung zentral dämpfender oder stimulierender Wirkungen. Versuchstiere sind Mäuse nach intravenöser (i.v.) Injektion von 82,5 mg/kg Hexobarbital. Der Einfluß auf die Schlafzeit unter der Prüfsubstanz wird in % zur Kontrolle angegeben.

Nebenwirkungen

- E) Anticholinerge Wirkung als Mydriasis gemessen (Maus).
- F) Autonomes Testmodell am Hund nach i.v. Katecholamingabe. In Dosen, welche an sich noch keinen Blutdruckeffekt haben, potenzieren die tricyclischen Antidepressiva den Druckeffekt von Nor-adrenalin und Adrenalin. Der folgende Vergleichsversuch belegt die Anti-Ulcus Wirkung der Verbindung des Beispiels 1: 25 mg/kg (i.g.) Substanz gemäß Beispiel 1 hemmen repräsentativ die Magensekretion in der Shay-Präparation (H. Shay et al. Gastroenterology 5, S. 43-61 (1945) um 56%. 80 mg/kg Cimetidin (i.g.) hemmen im selben Testsystem die Magensekretion um 45%.

Die tierexperimentell gewonnenen Daten lassen erfahrungsgemäß zuverlässige therapeutische Effekte am Menschen je nach Indikation und Alter bei Dosen zwischen 20 und 200 mg pro Tag erwarten. Im Normalfall dürfte die Tagesdosis zwischen 40 und 150 mg liegen.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

5-(2-Diethylaminoethoxy)-7H-dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on(7) · hydrochlorid

Zu einer Suspension von 2,4 g 80%igem Natriumhydrid in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMFA) wird bei 20°C unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 15 g (0,007 M) Dibenzo(a,c)cycloheptan-5,7-dion unter Turbinieren getropft. Nach 1,5 Stunden wird eine frisch bereitete Lösung von 14 g (~0,1 M) Diethylaminoethylchlorid in 20 ml DMFA tropfenweise zugefügt; anschließend läßt man bei 20–25°C über 5 Stunden unter Rühren ausreagieren.

Das Produkt wird in Eiswasser eingetragen, mit Ether extrahiert und die etherische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein Rückstand von 17,0 g, welcher in Ethylacetat aufgenommen und mittels Chlorwasserstoffgas als Hydrochlorid in feinkristalliner Form gefällt wird. Er wird aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 210–212°C.

Beispiel 2

5-(N-Piperidinoethoxy)-7H-dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on(7) · hydrochlorid

In analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben, wird unter Verwendung von N-(2-Chlorethylpiperidin) verfahren. Das erhaltene Hydrochlorid von 5-(N-Piperidinoethoxy)-7H-dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on-(7) · hydrochlorid wird aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 222–223°C.

Beispiel 3

5-(N-Morpholinoethoxy)-7H-dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on-(7) · hydrochlorid

Die Herstellung erfolgt in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben unter Verwendung von N-(2-Chlorethylmorpholin). Das Hydrochlorid von 5-(N-Morpholinoethoxy)-7H-dibenzo(a,c)cyclohepten-5-on-(7) · hydrochlorid wird aus Acetonitril/Ethanol = 3:2 umkristallisiert. Schm. 236°C.