



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.03.76 (P. 199549)

Pierwszeństwo: 20.03.75 Holandia

Zgłoszenie ogłoszono: 03.01.77

Opis patentowy opublikowano: 29.02.1980

Int. Cl.² C07C 131/00

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: N.V. Philips' Gloeilampenfabrieken, Eindhoven
(Holandia)

Sposób wytwarzania nowych, eterowych pochodnych oksymu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych eterowych pochodnych oksymu o działaniu przeciwdepresyjnym.

W opisie patentowym W. Brytanii nr 1205665 opisano dużą grupę związków o działaniu przeciwdepresyjnym, uspokajającym i/lub przeciwdrgawkowym. Działanie przeciwdepresyjne znanych związków może bazować na inhibitowaniu monoaminooksydazowym.

Związki, które inhibitują monoaminooksydazę są szczególnie trudne do przechowywania. Związki te często wykazują szereg efektów ubocznych i często nie są zgodne z innymi substancjami stosowanymi w lecznictwie oraz odżywkami.

Wymagania dotyczące leków stają się coraz bardziej surowe i powodują, że tylko te związki są brane pod uwagę przy leczeniu ludzi, które są zasadniczo wolne od szkodliwych działań ubocznych.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania nowych związków przeciwdepresyjnych, u których działanie nie bazuje na inhibitowaniu monoaminooksydazowym i które ponadto są zasadniczo wolne od działań ubocznych.

Obecnie stwierdzono, że wyżej wymienione wymagania w pełni spełniają związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ lub $(CH_2)_rO(CH_2)_2OCH_3$, w którym p oznacza liczbę 1, 2 lub 3, przy czym q oznacza liczbę 1 jeżeli p oznacza liczbę 1 i q

2

oznacza liczbę 0 jeżeli p oznacza liczbę 2 lub 3, a r oznacza liczbę 0, 1 lub 2.

Nowe związki wytwarza się sposobem według wynalazku na drodze reakcji związku o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R₂ oznacza grupę mesyloksylową lub tosyloksylową ze związkiem o wzorze R₄NH₂, w którym R₄ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną, taką jak tritylowa. Reakcję tę przeprowadza się w rozpuszczalniku, na przykład alkoholu, zazwyczaj w temperaturze od pokojowej do 150°C.

Następnie ochronną grupę R₄ usuwa się na drodze hydrolizy.

Związek wyjściowy o wzorze 2 wytwarza się na drodze reakcji związku o wzorze 3 z tlenkiem etylenu w etanolu i w obecności alkoholanu w temperaturze do 60°C. Produkt reakcji przeprowadza się w związek o wzorze 2 na drodze reakcji z chlorkiem tosyłu lub mesyłu w rozpuszczalniku, na przykład w chlorku metylenu i ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład pirydyny.

Przeciwdepresyjne działanie związków wytwarzanych sposobem według wynalazku wyraża się zarówno w pełnej potencji noradrenalinowej jak również w silnej potencji serotonicznej. Jakkolwiek związki te nie wykazują wogóle inhibitującego działania monoaminooksydazowego (MAO).

W przeciwieństwie do związków znanych z wymienionego brytyjskiego opisu patentowego, nowe

związki nie wykazują działania wrzodotwórczego w żołądku oraz działania zwężającego oskrzela.

Nowe związki wykazują bardzo niską toksyczność i neurotoksyczność.

W tablicy 1 przedstawiono właściwości nowych związków o wzorze 1 w odniesieniu do najbardziej znanego 3'4'-dwuchloroheksanono-0-(2-aminoetylo) oksymu. HCl.

kiwano chlorowodorek tryptaminy w ilości 250 mg/kg. Ilość ta nie powodowała śmiertelności u zwierząt, które nie otrzymały związku podanego badaniu, lecz powodowała śmiertelność zwierząt, 5 które otrzymały substancję czynną. Po osiemnastu godzinach po dodaniu chlorowodoru tryptaminy określano ilość uśmierconych zwierząt. Z otrzymanych wyników określano wartość ED₅₀.

Tablica 1

Związek o wzorze 1		Potencja noradre-nalinowa	Potencja sero-tynowa	MAO inhibito-wanie	Działanie wrzodo-twórcze w żołądku	Działanie zwężania oskrzeli
R	sól z					
(CH ₂) ₁ CN	HCl	5,5	0,4	> 215	—	—
(CH ₂) ₂ CN	HCl	10,0	4,0	> 215	—	—
(CH ₂) ₃ CN	HCl	4,3	31	> 215	—	—
CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	HCl	3,6	2	> 215	—	—
(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	HCl	2,9	25	> 215	—	—
(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	HCl	2,8	28	> 215	—	—
O(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	kwas jabłkowy 1:1	7,9	20	> 215	—	—
CH ₂ -O-(CH ₂) ₂ OCH ₃	kwas fumarowy 1:1	7,7	35	> 215	—	—
(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	kwas fumarowy 1:1	7,1	37	> 215	—	—
(CH ₂) ₂ CH ₃	HCl	2,5	10	> 215	+	+

Dane z tablicy są wartościami ED₅₀ wyrażonymi w mg/kg. Powyższe dane uzyskano w poniżej opisywanych testach. Potencję noradrenalinową określano testem tetrabenazynowym. W teście tym badane 40 związki podawano pięciu myszom bielakom płci męskiej. Po 45 minutach zwierzętom wstrzykiwano tetrabenazynę w ilości 80 mg/kg.

Po 45 minutach badano stopień spadania i porównywano z opadaniem u zwierząt, które otrzymały tylko tetrabenazynę. Na podstawie tych wyników 45 określano wartość ED₅₀.

Potencję serotoninową określano w teście 5-hydroksytryptofanowym. W tym celu badane związki 50 podawano doustnie seriami w dawkach wyodrębnionym myszom bielakom płci męskiej (5 myszy dla jednej dawki) i godzinę po dootrzewnowym podaniu dl-5-hydroksytryptofanu w ilości 150 mg/kg. Po 30 minutach po wprowadzeniu dawki, myszy 55 obserwowano indywidualnie i zanotowano następujące parametry: stereotypowe potrząsanie głową, rozszerzenie kończyn tylnych, drgawki, tendencja do ucieczki, wygięcie kręgosłupa ku przodowi, występowanie skurczów klonicznych w kończynach przednich. Z otrzymanych wyników obliczono wartość ED₅₀.

Inhibitowanie działania monoaminooksydazowego określano w badaniach, w których określoną ilość 60 związku podawano doustnie pięciu myszom bielakom płci męskiej. Po 4 godzinach myszom wstrzy-

Sposobem Metysor'a — przedstawionym w Arz-neimittelforschung 13, 1039 (1963) określano czy przy podawaniu doustnym 200 mg badanego związku 40 powoduje działanie wrzodotwórcze w żołądku.

Metodą Konzett'a — Rossler'a, przedstawioną w Arch. Exp. Path. Pharmacol., 195, 71 (1940) określano czy badane związki przy podawaniu dożylnym 45 w ilości 3 mg/kg powodują zwężenie oskrzeli. Redukcja funkcji oddychania wyraża się jako wynik zwężenia oskrzeli w mniejszej ilości przyjmowanego powietrza.

Na podstawie właściwości związków o wzorze 1 oraz ich soli stwierdzono, że związki te są szczególnie odpowiednie do podawania pacjentom z zakłóceniami nerwowymi i psychotycznymi. W tych przypadkach nowe związki mogą być podawane 50 pacjentom cierpiącym na depresję.

Ilość, częstotliwość i sposób podawania nowych 55 związków mogą być różne i zależą od indywidualnych cech pacjenta, a także od charakteru i jakości zakłóceń. Ogólnie, dorośli pacjenci otrzymują dziennie 25—500 mg nowego związku doustnie. Jednakże ilość od 50—200 mg jest najbardziej odpowiednia. 60

Nowe związki korzystnie stosuje się w postaci 65 płynów do wstrzykiwania, pigułek, drażetek, tabletek, kapsułek, proszków itp. Środki farmaceutyczne zawierające nowe związki wytwarza się znanymi sposobami per se.

Przykładem dopuszczalnych farmakologicznie kwasów, z którymi związki o wzorze 1 mogą tworzyć sole, są kwasy nieorganiczne, na przykład kwas chlorowodorowy, siarkowy, azotowy i kwasy organiczne, takie jak cytrynowy, fumarowy, winowy, octowy, benzoesowy, jabłkowy itp.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. Chlorowodorek 3',4'-dwuchloro-6-metoksyheksanofenon-0-(2-aminoetylo)oksymu.

W 5 ml 90% kwasu octowego rozpuszcza się 1,0 mmol (0,58 g) 3',4'-dwuchloro-6-metoksyheksanofenono-0-(2-trityloaminoetylo)oksymu i przechowuje w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Pozostałość otrzymaną po odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem rozpuszcza się w 10 ml eteru. Roztwór ekstrahuje się 10 ml 0,1 N kwasu solnego, ekstrakt alkalizuje się roztworem chlorku sodu i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakty suszy się nad siarczanem sodu i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymaną wolną zasadę przeprowadza się z alkoholowym roztworem kwasu chlorowodorowego i po krystalizacji z mieszaniny eter/eter naftowy otrzymuje się produkt końcowy o temperaturze topnienia 82–84°C.

Postępując w sposób opisany w przykładzie I, z 3',4'-dwuchloro-6-cyjanohexanofenon-0-(2-trityloaminoetylo)oksymu otrzymuje się chlorowodorek 3',4'-dwuchloro-6-cyjanohexanofenon-0-(2-aminoetylo)oksymu, o temperaturze topnienia 131–132°C. (etanol/eter).

Przykład II. Chlorowodorek 3',4'-dwuchloro-6-metoksyheksanofenon-0-(2-aminoetylo)oksymu

a) Do roztworu 15 mmoli (4,4 g) 3',4'-dwuchloro-6-metoksyheksanofenonoksymu o temperaturze topnienia 53–54,5°C w 25 ml absolutnego etanolu, w którym najpierw rozpuszczono 0,03 g litu, dodaje się 25 mmoli (1,10 g) tlenku etylenu podczas mieszania, w temperaturze 55°C i wprowadza strumień azotu, po czym kontynuuje mieszanie w ciągu dalszej godziny w temperaturze 60°C. Następnie dodaje się 0,3 ml kwasu octowego i oddestylowuje etanol pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszcza się chromatograficznie na żelu krzemionkowym z zastosowaniem chlorku metylenu jako eluantu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 0-(2-hydroksyetylo)oksymu w postaci oleju.

b) Do roztworu 11 mmoli (3,3 g) otrzymanego związku w 60 ml chlorku metylenu dodaje się podczas mieszania w temperaturze od –5°C do 0°C 2,25 ml trójetyloaminy, a następnie wkrapla w ciągu około 20 minut 12 mmoli (0,9 ml) chlorku mesylu. Po mieszanii w temperaturze 0°C w ciągu dalszych

30 minut, mieszaninę reakcyjną przemywa się sukcesywnie wodą lodową, lodowym 50% roztworem kuchennego chlorku sodu. Po osuszeniu nad siarczanem sodu, chlorek metylenu oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 0-(mesyloksyetylo)oksym.

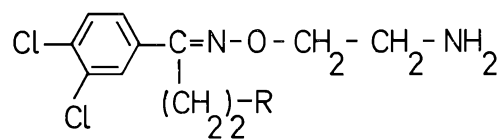
c) Mieszaninę 8 mmoli (3,3 g) otrzymanego związku w 30 ml metanolu, zawierającego około 4 g amoniaku utrzymuje się w temperaturze 100°C w autoklawie w ciągu 16 godzin. Po ochłodzeniu, metanol oddestylowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z 50 ml 2N roztworu wodorotlenku sodu i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się 50% roztworem wodorowęglanu sodu. Po osuszeniu nad siarczanem sodu i oddestylowaniu eteru pod obniżonym ciśnieniem, otrzymaną zasadę rozpuszcza się w alkoholowym roztworze kwasu chlorowodorowego. Po odparowaniu eteru i krystalizacji z mieszaniny eter/eter naftowy (1:1) otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 82–84°C.

W sposób opisany w przykładzie II, z 3',4'-dwuchloro-4-cyjanobutyrofenonoksymu o temperaturze topnienia 122–123°C otrzymuje się chlorowodorek 3',4'-dwuchloro-4-cyjanobutyrofenon-0-(2-aminoetylo)oksymu o temperaturze topnienia 129–130°C (izopropanol/eter).

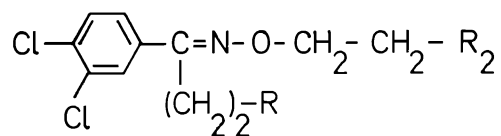
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych eterowych pochodnych oksymu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ lub $(CH_2)_rO(CH_2)_2OCH_3$, w których p oznacza 1, 2 lub 3, przy czym q oznacza liczbę 1 jeżeli p oznacza liczbę 1 i q oznacza liczbę 0, 1 lub 2 oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę toksyloksylową lub mesyloksylową poddaje się reakcji z NH_3 .

2. Sposób wytwarzania nowych eterowych pochodnych oksymu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze $(CH_2)_pCN$, $(CH_2)_pO(CH_2)_qCH_3$ lub $(CH_2)_rO(CH_2)_2OCH_3$, w którym p oznacza 1, 2 lub 3, przy czym q oznacza liczbę 1 jeżeli p oznacza liczbę 1, i q oznacza liczbę 0, 1 lub 2 oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę toksyloksylową lub mesyloksylową poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R_4NH_2 , w którym R_4 oznacza grupę ochronną, taką jak tritylowa i następnie usuwa grupę ochronną na drodze hydrolizy.



WZÓR 1



WZÓR 2

