

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y

100055

Opis patentowy
przedrukowano ze względu
na zauważone błędy

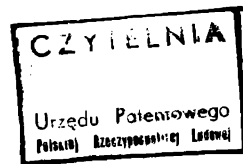
**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 17.03.76 (P. 199550)

Pierwszeństwo: 20.03.75 Holandia

Zgłoszenie ogłoszono: 03.01.77

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1979



Int. Cl². C07C 149/32
C07C 131/00

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych, eterowych pochodnych oksymu

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

W opisie patentowym W.Brytanii 1205665 opisano dużą grupę związków o działaniu przeciwdepresyjnym, uspokajającym i/lub przeciwdrgawkowym. Według wymienionego opisu patentowego działanie przeciwdepresyjne znanych związków opiera się na inhibitowaniu monoaminoooksydazowym (MAO) i/lub potencji noradrenalinowej.

Związki inhibitujące MAO są szczególnie trudne do stosowania. Często powodują one szereg skutków ubocznych i często są niezgodne z działaniem innych leków oraz środków odżywczych. Przepisy regulujące stosowanie leków są coraz bardziej surowe i dają pewność, że tylko te związki są brane pod uwagę przy leczeniu ludzi, które są zasadniczo wolne od szkodliwych skutków ubocznych.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania nowych związków przeciwdepresyjnych, których działanie nie polega na inhibitowaniu MAO i które są zasadniczo wolne od szkodliwych skutków ubocznych, a których działanie wpływa w pierwszym rzędzie na polepszenie samopoczucia pacjenta i w mniejszym stopniu na zwiększenie aktywności ruchowej.

Upřednie badania stanów depresyjnych u pacjentów przedstawione w Brit.J. Psychiatr. 113, 1407 (1967), Nature 225, 1259 (1970) i Arch.Gen.Psychiatr. 28, 827 (1973) dają podstawę do hipotezy, że wzrost procesów serotonergiczných w mózgu jest przyczyną patogenicznej depresji.

Jednakże badania innych pacjentów nie potwierdzają tego przypuszczenia (Arch.Gen.Psychiatr. 25, 354 (1971)). Dlatego też, opinia, która zyskuje coraz szersze poparcie, mówi, że istnieją klasyfikacje pacjentów, u których rozróżnia się kilka rodzajów depresji „sub-typu” powodowanych różnymi odchyleniami w metabolizmie biogenicznych amin. To może wyjaśnić dlaczego pacjenci, którzy wykazują różne „sub-typy” klasyfikacji depresji, reagują różnie na podawane związki przeciwdepresyjne (Drugs. 4, 361 (1972)).

Obecnie stosowane w leczeniu związki przeciwdepresyjne wpływają w różnym zakresie na wtórne pobieranie amin przez neurony, a mianowicie desmetylimipramina i protiprylina wykazują głównie działanie

blokujące w przeponie komórek neuronów noradrenergicznych, natomiast imipramina i amitriptylina dodatkowo inhibują wtórne pobieranie serotoniny przez serotonergiczne neurony (J.Pharm.Pharmacol. 20, 150 (1968), J.Pharmacol. 4, 135 (1968)).

Istnieje wiele procesów mózgowych, w których serotonina i noradrenalina wykazują przeciwne działanie (Ann.N.Y. in Acad.Sci. 66, 631 (1957), Adv.Pharmacol. 97 (1968) oraz Jouvett in Van Praag: Brain i Sleep (1974)). Przy podawaniu leków pacjentom z depresją intensyfikacja funkcji jednej aminy powoduje obniżenie funkcji i innej aminy.

Jako czynnik polepszający nastroje depresyjne pacjentów na podstawie powyższego opisu wykazano konieczność otrzymania w farmaceutyce związków, których działanie polega zasadniczo na blokowaniu przepływu komórek neuronów serotonergicznych (Van Praag, Psyche aan banden, De Ervon Bohn P.V.Amsterdam, 1974), to jest o takiej aktywności, która zasadniczo bazuje na potencji serotoninowej.

Obecnie stwierdzono, że nowe związki o wzorze 1, w którym R oznacza prostą grupę alkilową o 4–6 atomach węgla, grupę benzylową, 4-etoksybutylową, 5-metoksypentylową, 4-cyjanobutylową lub 5-cyjanopentylową oraz ich sole z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami w pełni spełniają wymienione wymagania.

Sposób według wynalazku obejmuje reakcję związku o wzorze 2, w którym M oznacza atom wodoru lub atomu metalu alkalicznego, a R ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze Hal-CH₂-CH₂-NH₂, w którym Hal oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, lub z solą tego związku.

Reakcję tę korzystnie przeprowadza się w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład alkoholu, eterze lub dwumetyloformamidzie. Jeżeli stosuje się związek o wzorze 2, w którym M oznacza atom wodoru, korzystnie dodaje się środek wiążący kwas, na przykład alkohol. Temperatura reakcji wynosi 0–50°C.

Nowe związki wykazują pełną potencję serotoninową, która towarzyszy słabej potencji noradrenalinowej. Związki te nie wykazują aktywności składników polegających na inhibitowaniu monoaminooksydazowym, są zasadniczo wolne od działania ubocznego, na przykład działania wrzodotwórczego w żołądku i zwężenia oskrzeli, a także mają bardzo niską toksyczność.

Równocześnie nieoczekiwane jest to, że nowe związki wykazują bardzo silną potencję serotoninową w porównaniu ze związkami znanymi z brytyjskiego opisu patentowego nr 1205665, które to znane związki mają tylko działanie przeciwdepresyjne oparte na potencji noradrenalinowej i/lub inhibitowaniu MAO i jeszcze bardziej nieoczekiwana jest selektywność, przez którą nowe związki uwarunkowują serotoninę (wyrażoną w niskim stosunku ED₅₀ potencjału serotoninowego) ED₅₀ potencjału noradrenalinowego (serot./noradr.).

Związki z grupą metylosulfinylową, porównano do dwóch związków metylo- i podstawionych, a mianowicie związków zbliżonych strukturalnie do związków przedstawionych w brytyjskim opisie patentowym. Otrzymane wyniki badań przedstawiono w tablicy.

Tablica

Związek o wzorze 3	Potencja noradrenalinowa	Potencja serotoninowa	Serot. noradr.	MAO inhibitowanie	Działanie wrzodotwórcze w żołądku	Działanie zwężające oskrzela
R ₂ R'						
CH ₃ So -(CH ₂) ₄ 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) ₃ CH ₃ *	147	32	0,2	>215	—	—
CH ₃ SO -CH ₂ C 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) ₄ OCH ₃ *	33	28	0,8	>215	—	—
CH ₃ SO -(CH ₂) ₄ CN *	>100	44	<0,4	>215	—	—
CH ₃ SO -(CH ₂) ₃ 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	+	+

* = kwas fumarowy 1 : 1

** = chlorowodorek

W tablicy stosunku ED₅₀ oznaczają wartości wyrażone w mg/kg. Kolumna serot./noradr. wyraża stosunek wartości ED₅₀ uzyskany w dwóch poprzednich kolumn.

Selektywność związków w odniesieniu do potencji serotoninowej i nieobecności niepożądanych skutków, takich jak inhibitowanie MAO, działanie wrzodotwórcze w żołądku oraz zwężenie oskrzeli jasno wynika z tej tablicy.

Chociaż pierwszy znany związek wykazuje również pełną i selektywną potencję serotoninową jednakże nie spełnia w pełni celu wynalazku, ponieważ inhibituje monoamino oksydazę w bardzo szerokim zakresie. Drugi znany związek również nie spełnia celu wynalazku, gdyż powoduje działanie wrzodotwórcze w żołądku oraz zwężenie oskrzeli.

Dodatkowo nieoczekiwane pełna i selektywna potencja serotoninowa, pod nieobecność wymienionych niepożądanych skutków ubocznych nowych związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest zaskakująca, ponieważ skutki ubocznego działania wykazują spokrewnione pod względem struktury znane związki.

Wyniki przedstawione w tablicy uzyskano w niżej podanych testach.

Potencję noradrenalinową określano testem noradrenalinowym. W teście tym badane związki podawane pięciu myszom bielakom płci męskiej. Po 45 minutach zwierzętom wstrzykiwano traponazynę w ilości 80 mg/kg. Po 45 minutach badano stopień opadania i porównywano z opadaniem u zwierząt, które otrzymały tylko tetrabenazynę. Na podstawie tych wyników określano wartość ED_{50} .

Potencję serotonową określano w teście 5-hydroksytryptofanowym. W tym celu badane związki podawano doustnie seriami w dawkach wyodrębnionych myszy bielaków płci męskiej (5 myszy dla jednej dawki) 1 godzinę po dootrzewnym podaniu dl-5-hydroksytryptofanu w ilości 150 mg/kg. Po 30 minutach po wprowadzaniu dawki myszy 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 obliczano wartość ED_{50} .

Inhibowanie działania monoamino oksydazowego określano w badaniach, w których określoną ilość związku podawano doustnie pięciu myszom bielakom płci męskiej. Po 4 godzinach myszom wstrzykiwano chlorowodorek tryptaminy w ilości 250 mg/kg. Ilość ta nie powodowała śmiertelności u zwierząt, które nie otrzymały związku poddanego badaniu, lecz powodowała śmiertelność zwierząt, który otrzymały substancję czynną. Po osiemnastu godzinach po podaniu chlorowodoru tryptaniny określano ilość uśmierconych zwierząt. Z otrzymanych wyników określano wartość ED_{50} .

Sposobem Metysor'a – przedstawionym w *Arzneimittelforschung* 13, 1039 (1963) określano czy przy podawaniu doustnym 200 mg badanego związku powoduje działanie wrzodotwórcze w żołądku.

Metodą Monzett'a – Rössler'a, przedstawioną w *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 195, 71 (1940) określano, czy badane związki przy podawaniu dożylnym 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 psychicznymi. W tych przypadkach nowe związki mogą być podawane pacjentom cierpiącym na depresję.

Ilość i częstotliwość oraz sposób podawania nowych 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 nowych związków doustnie. Jednakże ilość od 50–200 mg jest najbardziej odpowiednia.

Nowe związki korzystnie stosuje się w postaci 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, maleinowy itp.

Poniższy przykład ilustruje przedmiot wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

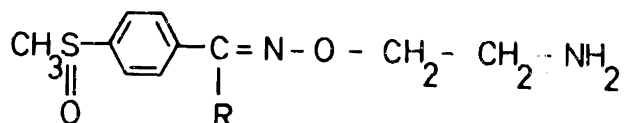
P r z y k ł a d. Chlorowodorek 4'-(metylosulfinylo)kaprofenono-0- (2-aminoetylo)oksymu

Do 10 ml dwumetyloformamidu (DMF) w temperaturze 20°C podczas mieszania dodaje się 8,0 mmoli (2,02 g) 4'-metylosulfinylokaprofenonoksymu o temperaturze topnienia 96–97°C, 8,2 mmoli (0,95 g) chlorowodoru 2-chloroetyloaminy i 1,11 g sproszkowanego KOH. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w ciągu 1 dnia, DMF wydziela się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość wprowadza się do wody i dodaje 2 N kwasu solnego do wartości pH 3. Pozostający oksym wydziela się za pomocą CH_2Cl_2 , po czym dodaje się 5 ml 2 N roztworu wodorotlenku sodu. Następnie przeprowadza się trzykrotną ekstrakcję CH_2Cl_2 . Zebrane warstwy CH_2Cl_2 przemywa się 5% roztworem wodorowęglanu sodu i suszy siarczanem sodu. Po wydzieleniu CH_2Cl_2 pod obniżonym ciśnieniem, otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 125–126,5°C.

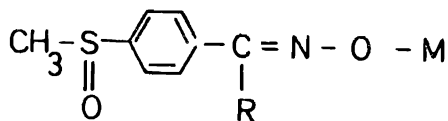
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych eterowych pochodnych oksymu o wzorze 1, w którym R oznacza prostą grupę alkilową o 4–6 atomach węgla, grupę benzylową, 4-etoksybutylową, 5-metoksypentylową, 4-cyjanobuty-

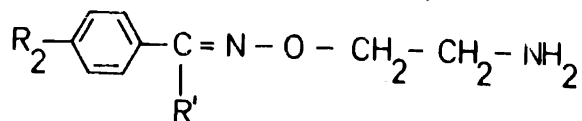
lową lub 5-cyjanopentylową i ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom wodoru lub atom metalu alkalicznego, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $\text{Hal-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, w którym Hal oznacza atom chlorowca lub z solą tego związku.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3