



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 C 131/00



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT**SCHRIFT A5

⑪

634 828

⑳ Gesuchsnummer: 1537/81

㉔ Teilgesuch von: 3344/76

㉔ Anmelddungsdatum: 17.03.1976

㉔ Priorität(en): 20.03.1975 NL 7503311

㉔ Patent erteilt: 28.02.1983

㉔ Patentschrift
veröffentlicht: 28.02.1983

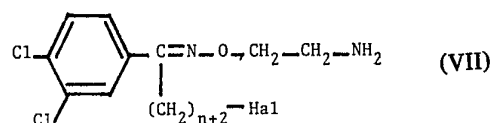
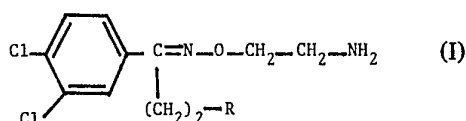
㉔ Inhaber:
Duphar International Research B.V., Weesp (NL)

㉔ Erfinder:
Hendricus Bernardus Antonius Welle, Amsterdam (NL)
Volkert Claassen, Amsterdam (NL)

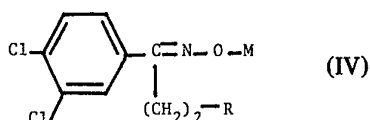
㉔ Vertreter:
Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich

㉔ **Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen.**

㉔ Verbindungen der Formel I



werden erhalten durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IV



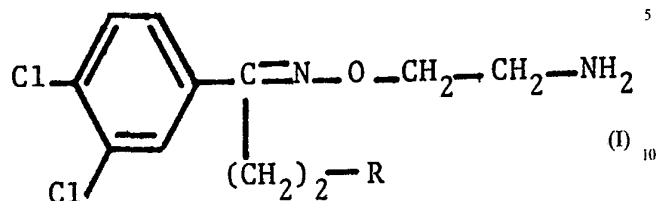
mit Hal-CH2-CH2-NH2 (V)

mit Verbindung der Formel M'-R' (VIII).
In diesen Formeln weisen Hal, R, M, M' und R' die in den Patentansprüchen 1 und 4 gegebenen Bedeutungen auf. Die neuen Verbindungen sind als Antidepressiva anwendbar.

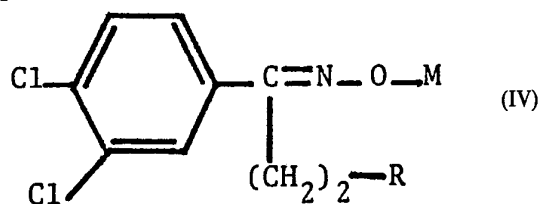
oder durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VII

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel (I)



und deren Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, in welcher Formel R die Gruppe $(\text{CH}_2)_p\text{CN}$, die Gruppe $(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CH}_3$ oder die Gruppe $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ darstellt, wobei $p=1, 2$ oder 3 , $q=1$, wenn $p=1$ und $q=0$, wenn $p=2$ oder 3 und $r=0, 1$ oder 2 , 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)

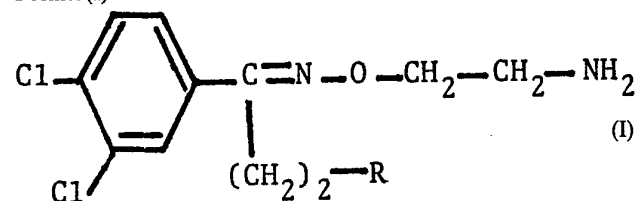


in welcher Hal ein Halogenatom darstellt, oder einem Salz davon zur Reaktion gebracht wird, darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

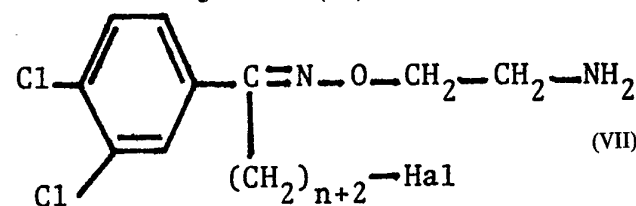
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 3',4'-Dichlor-4-cyanbutyrophenon-O-(2-aminoäthyl)oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 3',4'-Dichlor-6-methoxyhexanophenon-O-(2-aminoäthyl)oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

4. Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel (I)



in welcher R die Gruppe $(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CH}_3$ oder die Gruppe $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ darstellt, wobei $p=1, 2$ oder 3 , $q=1$, wenn $p=1$ und $q=0$, wenn $p=2$ oder 3 und $r=0, 1$ oder 2 , und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel (VII)



mit einer Verbindung der Formel (VIII)



umgesetzt wird, in welchen Formeln Hal ein Halogenatom bedeutet, M' ein Alkalimetallatom, R' die Methoxyäthoxygruppe ist, wenn $n=0$, R' die Äthoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn $n=1$, R' die Methoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn $n=2$ und R' die

Methoxygruppe ist, wenn $n=3$, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung von 3',4'-Dichlor-5-methoxyvalerophenon-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.

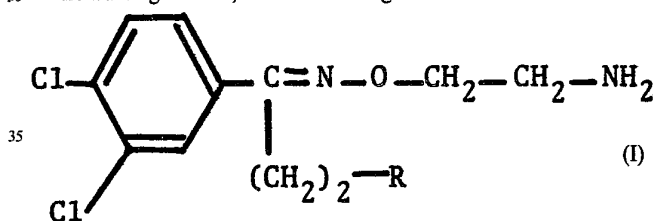
In der GB-PS Nr. 1205665 ist eine grosse Gruppe von Verbindungen mit antidepressiver, sedativer und/oder antikonvulsiver Wirkung beschrieben. Die antidepressive Wirkung der bekannten Verbindungen kann gegebenenfalls auf Monoaminoxidasehemmung beruhen.

Verbindungen, die Monoaminoxidase hemmen, lassen sich besonders schwer hantieren. Sie ergeben oft ernste Nebeneffekte, während sie häufig mit anderen Arzneimitteln und mit Nahrungsmitteln nicht kompatibel sind.

Die immer strenger werdenden Anforderungen, die an Arzneimittel gestellt werden, bringen mit sich, dass noch nur diejenigen Verbindungen, die weitgehend frei von schädlichen Nebenwirkungen sind, dafür in Betracht kommen, dem Menschen verabreicht zu werden.

Die Erfindung bezweckt, neue Antidepressiva zu schaffen, die keine auf Monoaminoxidasehemmung beruhende Wirkungskomponente besitzen und ausserdem weitgehend frei von Nebenwirkungen sind.

Es wurde gefunden, dass Verbindungen der Formel I



und ihre mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salze diese Anforderungen erfüllen. In dieser Formel stellt R die Gruppe $(\text{CH}_2)_p\text{CN}$, die Gruppe $(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CH}_3$ oder die Gruppe $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ dar, wobei $p=1, 2$ oder 3 , $q=1$, wenn $p=1$ und $q=0$, wenn $p=2$ oder 3 und $r=0, 1$ oder 2 , bedeuten.

Die antidepressive Wirkung der erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen macht sich sowohl durch eine starke Potenzierung von Noradrenalin als auch durch eine starke Serotoninpotenzierung bemerkbar. Die Verbindungen weisen aber keine Monoaminoxidase(MAO)-Hemmung auf.

Im Gegensatz zu strukturell eng verwandten Verbindungen, die aus der vorgenannten britischen Patentschrift bekannt sind, rufen die neuen Verbindungen der Formel I überraschenderweise keine Magenulceration und Bronchostrikturen hervor.

Die Verbindungen der Formel I weisen eine sehr geringe Toxizität und Neurotoxizität auf.

In der nachstehenden Tabelle sind Eigenschaften der Verbindungen der Formel I und der am engsten verwandten bekannten Verbindung, 3',4'-Dichlorhexanophenon-O-(2-aminoäthyl)oxim-HCl, angegeben.

(Tabelle nächste Seite oben.)

Die Zahlen in dieser Tabelle sind ED_{50} -Werte, in Milligramm pro Kilo ausgedrückt.

Die obenstehenden Daten wurden in den nachstehenden Tests bestimmt.

Die Noradrenalinpotenzierung (Noradr. pot. wurde mittels Tetraabenazintest bestimmt. Dabei wurden fünf männlichen Albino-mäusen eine Menge der Testverbindung oral verabreicht. Nach 45 min wurde den Tieren subkutan 80 mg/kg Tetraabenazin eingespritzt. Nach wiederum 45 min wurde der Ptosegrad bestimmt und

Tabelle

Verbindung der Formel I R	Salz von	Noradr. pot.	Serot. pot.	MAO- Hemmung	Magen- ulceration	Broncho- striktur
(CH ₂) ₁ CN	HCl	5,5	8,4	>215	—	—
(CH ₂) ₂ CN	HCl	10,0	14,0	>215	—	—
(CH ₂) ₃ CN	HCl	4,3	31	>215	—	—
CH ₂ —O—CH ₂ CH ₃	HCl	3,6	12	>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	Maleins. 1:1	7,9	20	>215	—	—
CH ₂ —O—(CH ₂) ₂ OCH ₃	Fumars. 1:1	7,7	35	>215	—	—
(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	Fumars. 1:1	7,1	37	>215	—	—
(CH ₂) ₂ CH ₃	HCl	2,5	10	>215	+	+

mit der Ptose von Tieren verglichen, denen nur Tetrabenazin verabreicht worden war. Aus den Ergebnissen wurde der ED₅₀-Wert bestimmt.

Die Serotoninpotenzierung (Serot. pot.) wurde mittels 5-Hydroxytryptophantest bestimmt. Dazu wurden die Testverbindungen in einer Reihe von Dosierungen isolierten männlichen Albinomäusen (fünf Mäuse pro Dosierung) 1 h vor der intraperitonealen Verabreichung von 150 mg/kg dl-5-Hydroxytryptophan oral verabreicht. 30 min nach dieser Schwellendosierung wurden die einzelnen Mäuse hinsichtlich folgender Parameter beobachtet: stereotypes Kopfschütteln, Spreizen der Hinterpfoten, Tremor, Fluchttendenz, Lordosis, klonisches Trampeln mit den Vorderpfoten. Aus den Ergebnissen wurde der ED₅₀-Wert berechnet.

Die Monoaminoxidase (MAO)-Hemmwirkung (MAO-Hemmung) wurde in Versuchen bestimmt, bei denen fünf männlichen Albinomäusen eine Menge der Versuchsverbindung oral verabreicht wurde. 1 h später wurde den Tieren subkutan Tryptaminhydrochlorid in einer Menge von 250 mg/kg eingespritzt. Diese Menge verursacht keine Sterblichkeit bei den Tieren, denen die Testverbindung nicht verabreicht ist, wohl aber bei Tieren, denen ein aktiver Stoff verabreicht wird. 18 h nach der Verabreichung von Tryptaminhydrochlorid wurde die Anzahl gestorbener Tiere bestimmt. Der ED₅₀-Wert wurde aus den erzielten Ergebnissen bestimmt.

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

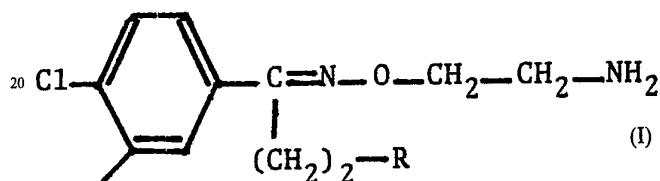
Mit dem Verfahren nach Konzett-Rössler, „Arch. Exp. Path. Pharmacol.“, 195, 71 (1940) wurde geprüft, ob eine Testverbindung nach intravenöser Verabreichung von 3 mg/kg Bronchostriktur verursacht. Eine Herabsetzung der Atmungsfunktion infolge Bronchostriktur macht sich dabei durch ein geringeres Volumen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

Auf Grund ihrer Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besonders geeignet zur Anwendung bei der Behandlung neurotischer und psychotischer Störungen. Die Verbindungen können denn auch bei der Behandlung depressiver Patienten angewendet werden.

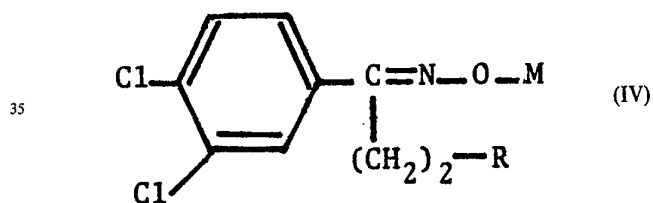
Die Menge, die Häufigkeit und die Weise der Verabreichung können von Fall zu Fall verschieden sein. Dies hängt auch von der Art und dem Ernst der Störungen ab. Im allgemeinen wird für Erwachsene eine tägliche Dosis von 25 bis 500 mg oral verwendet werden. In der Regel ist eine Menge von 50 bis 200 mg genügend.

Die Verbindungen finden vorzugsweise in Form von Injektionsflüssigkeiten, Pillen, Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulvern und dergleichen Anwendung. Die Verbindungen können durch an sich bekannte Verfahren zu derartigen Präparaten verarbeitet werden.

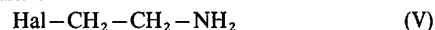
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



und deren Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, in welcher Formel R die Gruppe (CH₂)_pCN, die Gruppe (CH₂)_pO(CH₂)_qCH₃ oder die Gruppe (CH₂)_pO(CH₂)₂OCH₃ darstellt, wobei p 1, 2 oder 3, q 1, wenn p 1 und q 0, wenn p 2 oder 3 und r 0, 1 oder 2, darstellen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel IV

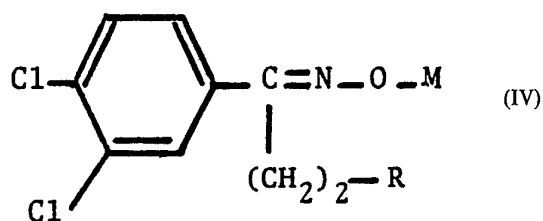


in welcher R die gleiche Bedeutung wie in Formel I aufweist und M ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetallatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel V

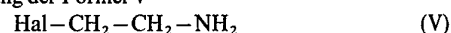


in welcher Hal ein Halogenatom darstellt, oder einem Salz davon zur Reaktion gebracht wird, darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in eine Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

Die Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel IV

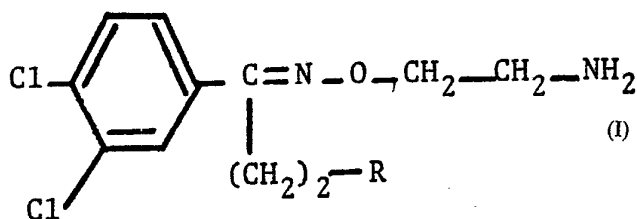


mit einer Verbindung der Formel V

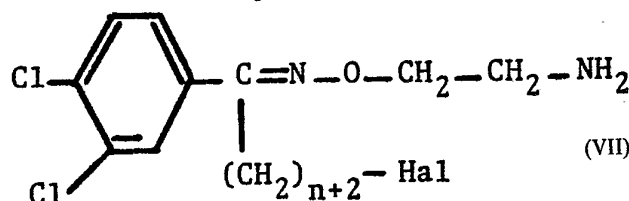


oder einem Salz davon, in welcher Formel Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, darstellt, wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Alkoholen, Äthern oder Dimethylformamid, durchgeführt. Falls M ein Wasserstoffatom darstellt, wird vorzugsweise ein Säurebinder, wie z.B. ein Alkoholat, zugesetzt. Die Reaktionstemperatur liegt in der Regel zwischen 0 und 50°C.

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



in welcher R die Gruppe $(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{CH}_3$ oder die Gruppe $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{OCH}_3$ darstellt, wobei $p=1, 2$ oder 3 , $q=1$, wenn $p=1$ und $q=0$, wenn $p=2$ oder 3 und $r=0, 1$ oder 2 , und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, das dadurch gekennzeichnet ist, dass eine Verbindung der Formel VII



mit einer Verbindung der Formel VIII



umgesetzt wird, in welchen Formeln Hal ein Halogenatom bedeutet, M' ein Alkalimetallatom und R' die Methoxyäthoxygruppe ist, wenn $n=0$, R' die Äthoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn $n=1$, R' die Methoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn $n=2$, und R' die Methoxygruppe ist, wenn $n=3$, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Äthanol, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt dabei im allgemeinen zwischen 0 und 70°C .

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

Die Erfindung wird nachstehend anhand einiger Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

3',4'-Dichlor-4-cyanbutyrophenon-O-(3-aminoäthyl)oximhydrochlorid

- (I) 5,0 mmol (1,29 g) 3',4'-Dichlor-4-cyanbutyrophenonoxim (Smp.: 122 bis 123°C), 5,2 mmol (0,60 g) 2-Chloräthylaminhydrochlorid und 0,7 g Kaliumhydroxydpulver wurden in dieser Reihenfolge unter Rühren bei 10°C 12 ml Dimethylformamid (DMF) zugesetzt. Nach zweitägigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das DMF im Vakuum abgedampft; der Rückstand wurde in Wasser gebracht und dann wurde unter Rühren 2N-Salzsäure zugesetzt, bis ein pH-Wert von 3 erreicht war. Das restliche Oxim wurde mit Hilfe von Äther entfernt. Die saure wässrige Lösung wurde dann mit 15 ml 2N-Natronlauge alkalisch gemacht und danach dreimal mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, Trocknung über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurde die freie Base erhalten. Diese wurde in alkoholischer Salzsäure gelöst. Nach dem Abdampfen des Äthanol wurde die in der Überschrift genannte Verbindung aus Isopropanol/Äther (1:1) kristallisiert. Smp.: 129 bis 130°C .

Beispiel 2

3',4'-Dichlor-6-methoxyhexanophenon-O-(2-aminoäthyl)oximhydrochlorid

- 25 Auf entsprechende Weise wurde aus 3',4'-Dichlor-6-methoxyhexanophenonoxim (Smp.: 53 bis $54,5^\circ\text{C}$) und 2-Chloräthylaminhydrochlorid die in der Überschrift genannte Verbindung erhalten. Der Schmelzpunkt nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther betrug 82 bis 84°C .

Beispiel 3

3',4'-Dichlor-5-methoxyvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)oximhydrochlorid

- 35 10 mmol (3,6 g) 3',4',5'-Trichlorvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)oximhydrochlorid (Smp.: 98 bis $99,5^\circ\text{C}$) wurden in eine Natriummethoxydlösung (aus 20 mmol Natrium und Methanol) gebracht. Dieses Gemisch wurde 50 h am Rückfluss gekocht und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wurde mit Wasser und Äther behandelt. Die Ätherfraktion wurde auf übliche Weise aufgearbeitet. Die so erhaltene Base wurde mit alkoholischer Salzsäure umgewandelt. Die daraus erhaltene, in der Überschrift genannte Verbindung hatte nach Kristallisation aus Äther/Petroläther (1:1) einen Schmelzpunkt von 93 bis 94°C .