



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

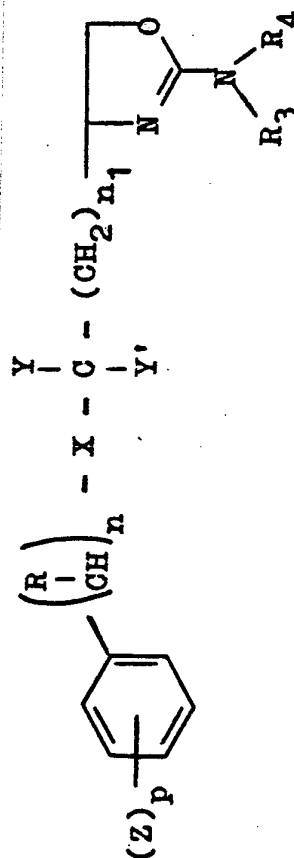
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 278 275 1	(22)	04.07.85	(44)	15.10.86
(31)	3263/84	(32)	05.07.84	(33)	CH

(71) siehe (73)
(72) Moinet, Gerard; Schaefer, Michel; Bessin, Pierre, Dr., FR
(73) Albert Rolland S.A., 75006 Paris, FR

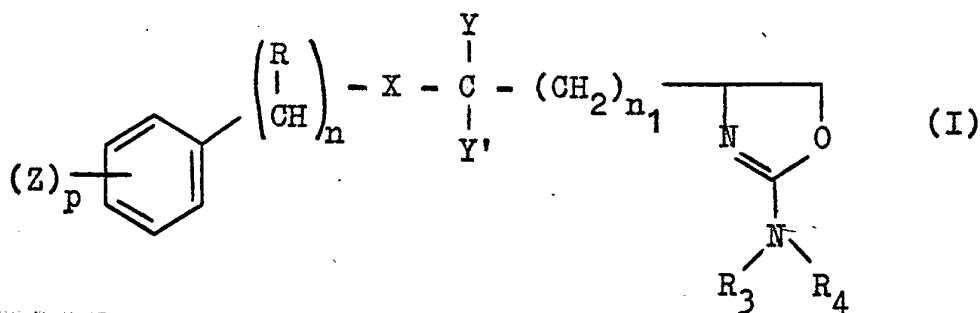
(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-Oxazolinen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2-Amino-Oxazoline der allgemeinen Formel I, in der Z, X, R, Y, Y', R₃, R₄, n, n₁ und p die in den Beschreibungsunterlagen genannten Bedingungen haben. Erfindungsgemäß werden die 2-Amino-Oxaline durch Reduktion der entsprechenden Amine mit einem gemischten Alkalimetall-Hydrid zu den Aminoalkoholen und deren Umsetzung mit einem Cyanogen-Halogenid in Anwesenheit eines alkalischen Mittels erhalten. Die erfindungsgemäß hergestellten Substanzen stellen gute Wirkstoffe in Behandlungsmitteln depressiver Zustände dar. Formel I



Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-oxazolinen der Formel I



in der Z Wasserstoff, ein Halogenatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkoxyradikal, ein Trifluor-Methylradikal, ein Trifluor-methoxyradikal, ein Cyano-, Nitro- oder Carboxamido-Radikal, ein niederes Alkenylradikal, ein (nieder-Alkyl)-thioradikal, eine Dioxyalkylen-Gruppe oder ein niederes Cycloalkenyl- oder Cycloalkyl-Radikal darstellt,

X Sauerstoff, Schwefel, ein Imino-Radikal der Formel $\text{N}=\text{R}_1$, in der R_1 Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Acyl-Radikal ist, das das Derivat einer organischen Carbonsäure oder Sulfonsäure darstellt, ein Methylenradikal oder eine direkte Bindung bedeutet,

Y Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein substituiertes oder nicht-substituiertes Phenyl-Radikal, ein Hydroxylradikal oder ein Phenoxyradikal darstellt,

Y' Wasserstoff ist,

oder Y und Y' zusammen den Sauerstoff einer Carbonylgruppe bilden,

oder Y zusammen mit dem angrenzenden Phenylradikal eine gesättigte oder ungesättigte, bicyclische homocyclische oder heterocyclische Struktur bildet, wenn n gleich null ist,

R_3 und R_4 , gleichartig oder verschieden, Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkenylradikal, ein niederes Aralkylradikal, ein niederes (Heteroaryl)-alkylradikal, ein Arylradikal, ein Alkyloxycarbonyl-Radikal, ein Aminocarbonylradikal, ein Acyl-Derivat einer organischen Carbonsäure mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Aminoradikal darstellen, oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, die Alkylkette einer stickstoff-heterocyclischen Struktur bilden, die gegebenenfalls durch ein oder zwei andere Heteroatome unterbrochen ist,

R Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein gegebenenfalls substituiertes Phenylradikal bedeutet,

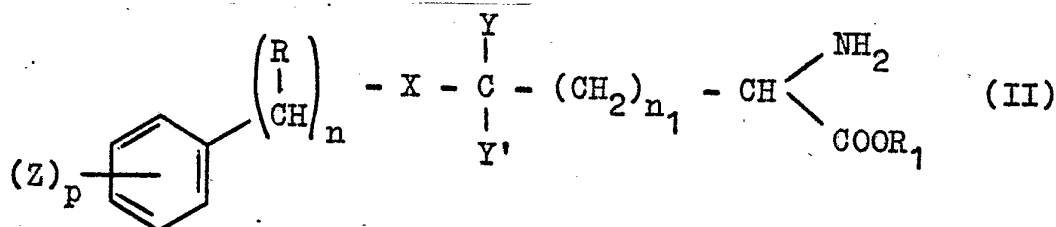
n gleich 0 ist oder 1,

n_1 gleich 0, 1 oder 2 ist,

p gleich 1, 2 oder 3 ist,

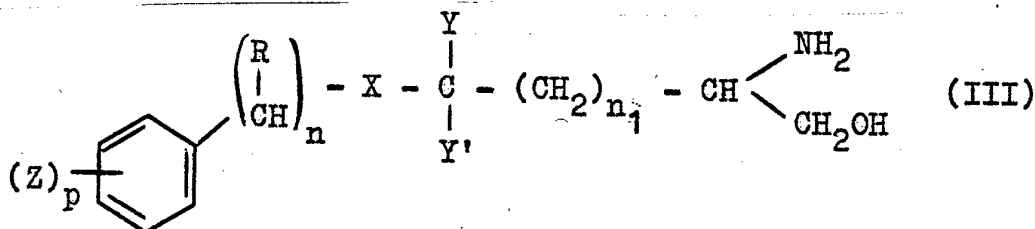
in racemischer oder optisch aktiver Form,

gekennzeichnet dadurch, daß man ein racemisches oder optisch aktives Amin-Derivat der allgemeinen Formel II

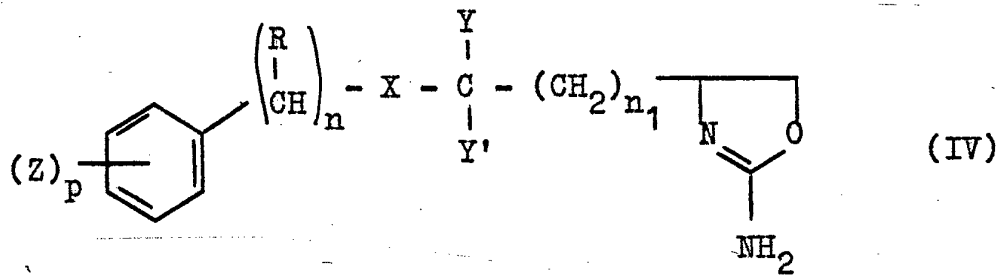


in der die Substituenten Z, p, n, X, Y, Y' und n_1 wie vorstehend definiert sind und R_1 ein niederes Alkylradikal oder Wasserstoff ist,

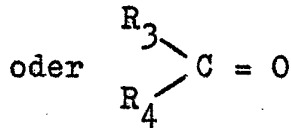
mittels eines gemischten Alkalimetall-Hydrids zu einem Amino-Alkohol der allgemeinen Formel III



in racemischer oder optisch aktiver Form reduziert, wobei in der Formel III die Substituenten Z, p, R, n, X, Y, Y' und n₁ wie vorstehend definiert sind, den man anschließend durch Reaktion mit einem Cyanogen-Halogenid in Anwesenheit eines alkalischen Mittels in ein Aminooxazolin der Formel IV

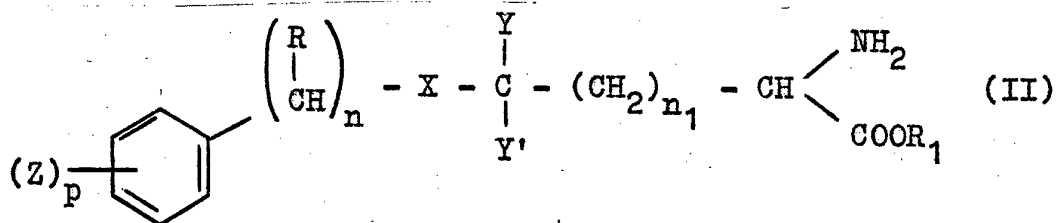


in racemischer oder optisch aktiver Form umwandelt, das man, wenn gewünscht, durch Einwirkung eines Carbonyl-Derivats der Formel R₃CHO,

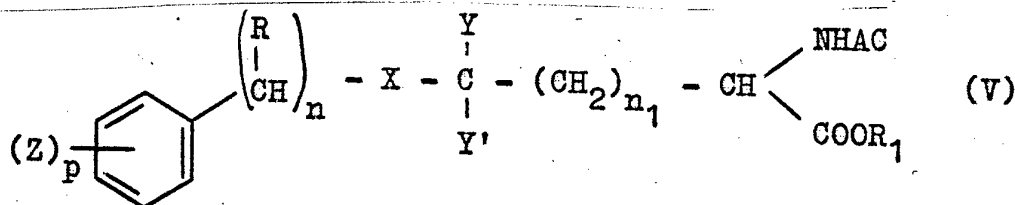


alkyliert, in Anwesenheit eines Hydrogenisierungsmittels, oder mit Hilfe eines Alkyl- oder Aralkyl-Halogenids oder eines Alkyl- oder Aralkyl-Tosylats, um ein Oxazolin der Formel I zu erhalten, in der R₃ und/oder R₄ ein niederes Alkylradikal, niederes Aralkylradikal, niederes Alkenylradikal, niederes (Heteroalkyl)-Radikal oder Arylradikal sind, oder der Einwirkung eines Chlorameisensäurealkylesters unterzieht, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der R₃ und/oder R₄ ein Alkyloxycarbonylradikal sind, oder durch Einwirkung eines funktionellen Derivats einer organischen Carbonsäure mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen acyliert, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der R₃ oder R₄ ein Acyl-Radikal darstellen.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das gemischte Alkalimetall-Hydrid ein Natrium- oder Lithiumaluminiumhydrid ist.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Reduktion in einem sauerstoffhaltigen Lösungsmittel, wie einem linearen oder cyclischen Ether, durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Cyanogen-Halogenid Cyanogen-Bromid ist.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß das alkalische Mittel ein Alkalimetall-Acetat, beispielsweise Natriumacetat ist.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man die Synthese der Verbindungen der Formel I ausgehend von einer optisch aktiven Verbindung der allgemeinen Formel II



durchführt, die ihrerseits durch enzymatische Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel V



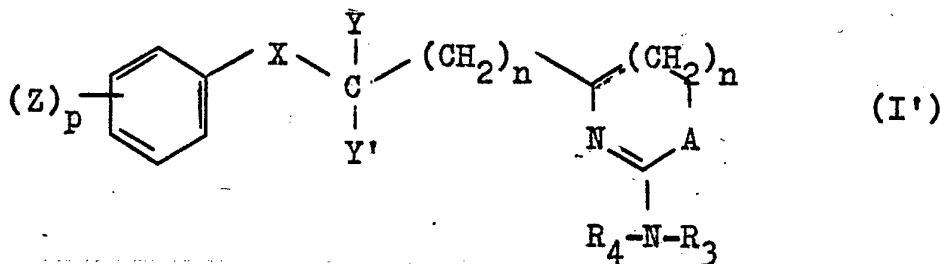
erhalten wurde, in der R₁ ein niederes Alkylradikal darstellt und Ac den Acyl-Rest einer organischen Carbonsäure mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, woran sich die Abtrennung der optisch aktiven Säure, die sich gebildet hat, anschließt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten neuen 2-Amino-Oxazoline werden als Wirkstoff in Mitteln zur Behandlung depressiver Zustände eingesetzt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der europäischen Patentanmeldung 83-402549.6 wird ein Verfahren zur Herstellung heterocyclischer Verbindungen beschrieben, deren cyclische Struktur zwei gleichartige oder verschiedene Heteroatome umfaßt, die durch eine freie oder substituierte Aminogruppe substituiert sind. Diese heterocyclischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel I'



in der Z Wasserstoff, ein Halogenatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkoxyradikal, ein Trifluormethylradikal, ein Trifluormethoxyradikal, ein Cyano-, Nitro- oder Carboxamido-Radikal, ein niederes Alkenylradikal, ein (nieder-Alkyl)-thio-Radikal oder eine Dioxyalkylen-Gruppe bedeutet.

X bedeutet Sauerstoff, Schwefel, ein Imino-Radikal der Formel $N-R_1$, in der R_1 Wasserstoff oder ein niederes Alkylradikal ist, ein Methylenradikal oder eine direkte Bindung.

Y ist Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein substituiertes oder nicht-substituiertes Phenylradikal, ein Hydroxylradikal oder ein Phenoxyradikal,

Y' ist Wasserstoff,

oder Y und Y' bilden zusammen den Sauerstoff einer Carbonylgruppe, oder Y bildet zusammen mit dem angrenzenden Phenylradikal eine gesättigte oder ungesättigte bicyclische homocyclische oder heterocyclische Struktur, A stellt S oder NH dar und

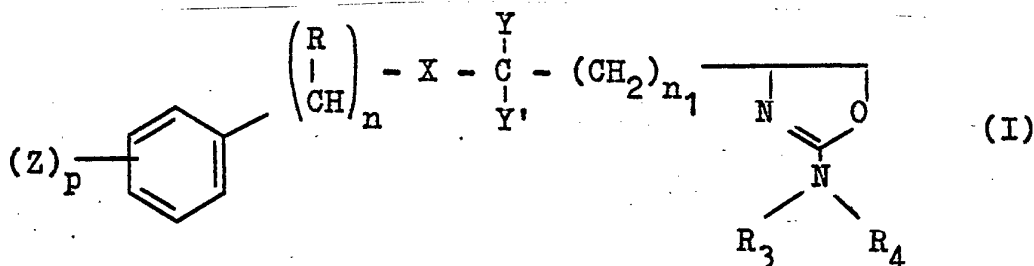
R_3 und R_4 sind Wasserstoff.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, neue Mittel zur Behandlung depressiver Zustände zu schaffen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Oxazolinen zu entwickeln, nämlich von Oxazolinen der allgemeinen Formel I



in der Z Wasserstoff, ein Halogenatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkoxyradikal, ein Trifluormethylradikal, ein Trifluormethoxyradikal, ein Cyano-, Nitro- oder Carboxamido-Radikal, ein niederes Alkenylradikal, ein (nieder-Alkyl)-thioradikal, eine Dioxyalkylengruppe oder ein niederes Cycloalkenyl oder Cycloalkyl-Radikal darstellt;

X Sauerstoff, Schwefel, ein Imino-Radikal der Formel $N-R_1$, in der R_1 Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Acyl-Radikal ist, das das Derivat einer organischen Carbonsäure oder Sulfonsäure darstellt, ein Methylenradikal oder eine direkte Bindung bedeutet;

Y Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein substituiertes oder nicht-substituiertes Phenyl-Radikal, ein Hydroxylradikal oder ein Phenoxyradikal darstellt;

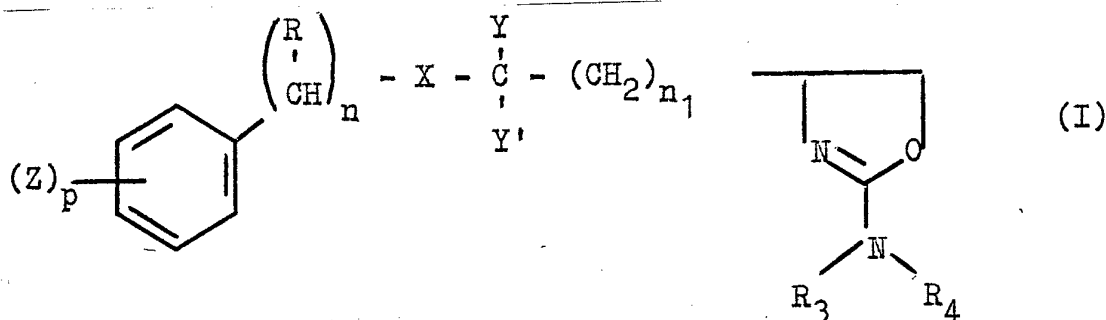
Y' Wasserstoff ist;

oder Y und Y' zusammen den Sauerstoff einer Carbonylgruppe bilden;

oder Y zusammen mit dem angrenzenden Phenylradikal eine gesättigte oder ungesättigte, bicyclische homocyclische oder heterocyclische Struktur bildet, wenn n gleich null ist;

R und R_4 , gleichartig oder verschieden, Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkenylradikal, ein niederes Arylradikal, ein niederes (Heteroaryl)-alkylradikal, ein Arylradikal, ein Alkylloxycarbonyl-Radikal, ein Aminocarbonylradikal, ein Acyl-Derivat einer organischen Carbonsäure mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Aminoradikal darstellen, oder R_3 und R_4 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, die Alkylkette einer stickstoff-heterocyclischen Struktur bilden, die gegebenenfalls durch ein oder zwei andere Heteroatome unterbrochen ist;

R Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein gegebenenfalls substituiertes Phenylradikal bedeutet;
 n gleich 0 oder 1 ist;
 n₁ gleich 0, 1 oder 2 ist;
 p gleich 1, 2 oder 3 ist.
 Erfindungsgemäß werden zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der Z Wasserstoff, ein Halogenatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkoxyradikal, ein Trifluor-Methylradikal, ein Trifluor-methoxyradikal, ein Cyano-Nitro- oder Carboxamido-Radikal, ein niederes Alkenylradikal, ein (nieder-Alkyl)-thioradikal, eine Dioxyalkylengruppe oder ein niederes Cycloalkenyl- oder Cycloalkyl-Radikal darstellt;

X Sauerstoff, Schwefel, ein Imino-Radikal der Formel N-R₁ – in der R₁ Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein Acyl-Radikal ist, das das Derivat einer organischen Carbonsäure oder Sulfonsäure darstellt – ein Methylenradikal oder eine direkte Bindung bedeutet;

Y Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein substituiertes oder nicht-substituiertes Phenyl-Radikal, ein Hydroxylradikal oder ein Phenoxyradikal darstellt;

Y' Wasserstoff ist;

oder Y und Y' zusammen den Sauerstoff einer Carbonylgruppe bilden;

oder Y zusammen mit dem angrenzenden Phenylradikal eine gesättigte oder ungesättigte, bicyclische homocyclische oder heterocyclische Struktur bildet, wenn n gleich null ist;

R₃ und R₄, gleichartig oder verschieden, Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Alkenylradikal, ein niederes Arylradikal, ein niederes (Heteroaryl)-alkyl-Radikal, ein Arylradikal, ein Alkyloxycarbonyl-Radikal, ein Aminocarbonylradikal, ein Acyl-Derivat einer organischen Carbonsäure mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder ein Aminoradikal darstellen, oder R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, die Alkylkette einer stickstoff-heterocyclischen Struktur bilden, die ggf. durch ein oder zwei andere Heteroatome unterbrochen ist;

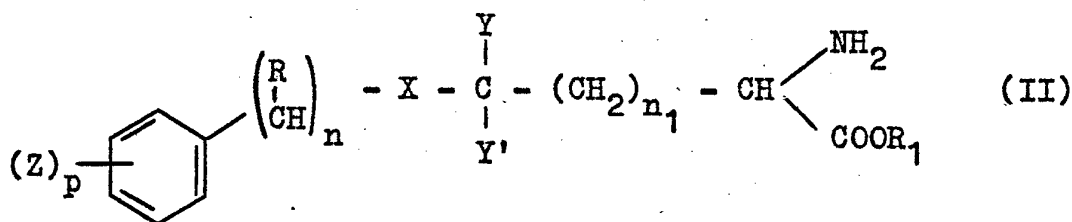
R Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal oder ein ggf. substituiertes Phenylradikal bedeutet;

n gleich 0 oder 1 ist;

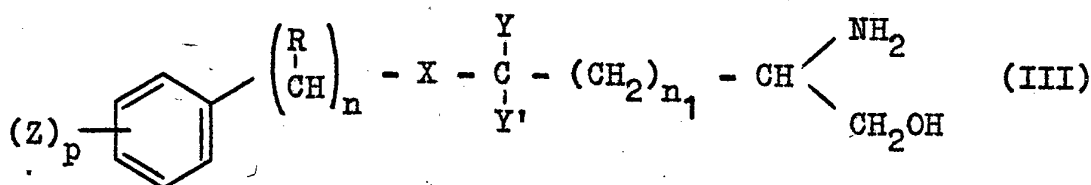
n₁ gleich 0, 1 oder 2 ist;

p gleich 1, 2 oder 3 ist;

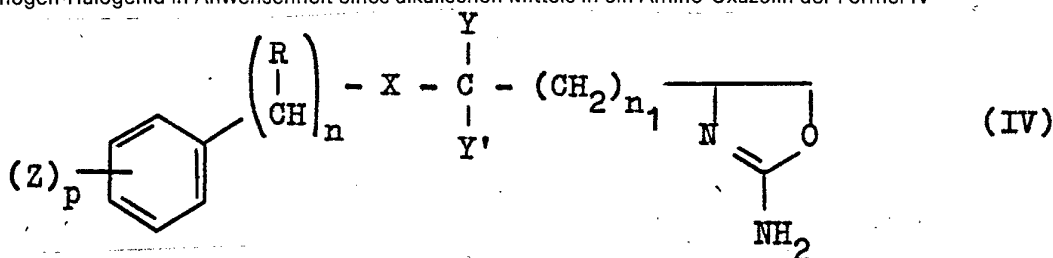
ein Amin-Derivat der allgemeinen Formel II



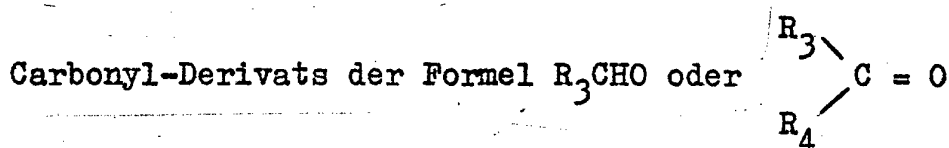
in der die Substituenten Z, p, R, n, X, Y, Y' und n₁ wie vorstehend definiert sind und R₁ ein niederes Alkylradikal oder Wasserstoff ist; mittels eines gemischten Alkalimetall-Hydrids zu einem Amino-Alkohol der allgemeinen Formel III



reduziert, in der die Substituenten, Z, p, R, n, X, Y, Y' und n₁ wie vorstehend definiert sind, den man anschließend durch Reaktion mit einem Cyanogen-Halogenid in Anwesenheit eines alkalischen Mittels in ein Amino-Oxazolin der Formel IV



umwandelt, das man, wenn gewünscht, durch Einwirkung eines Carbonyl-Derivats der Formel R₃CHO oder



alkyliert, in Anwesenheit eines Hydrogenisierungsmittels oder mit Hilfe eines Alkyl- oder Aryl-Halogenids oder eines Alkyl- oder Aryl-Tosylats, um ein Oxazolin der allgemeinen Formel I zu erhalten, in der R₃ und/oder R₄ ein niederes Alkylradikal, niederes Arylradikal, niederes Alkenylradikal, niederes (Hetero-alkyl)-Radikal oder Arylradikal sind; oder der Einwirkung eines Chlorameisensäurealkylesters unterzieht, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der R₃ und/oder R₄ ein Alkylloxycarbonylradikal sind; oder durch Einwirkung eines funktionellen Derivats einer organischen Carbonsäure mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen acyliert, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der R₃ oder R₄ ein Acyl-Radikal darstellen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise unter den Verfahrensbedingungen, daß

- das gemischte Alkalimetall-Hydrid ein Natrium- oder Lithium-aluminiumhydrid ist,
 - die Reduktion in einem sauerstoffhaltigen Lösungsmittel, wie einem linearen oder cyclischen Ether, durchgeführt wird,
 - das Cyanogen-Halogenid das Cyanogen-bromid ist und
 - das alkalische Mittel ein Alkalimetall-acetat und insbesondere Natrium-acetat ist,
- durchgeführt.

Die Ester der Aminosäuren der allgemeinen Formel II werden ausgehend von den entsprechenden Aldehyden durch die Strecker-Reaktion erhalten, d. h. Hydrolyse des gebildeten Cyano-Amins zur Aminosäure und anschließende Veresterung [vgl. R. Sola et al., Tetrahedron Letters 14 (1983) 1501].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Zugabe einer vorzugsweise therapeutisch verträglichen organischen Säure oder Mineralsäure in ihre Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein chirales Kohlenstoffatom und können daher in racemischer Form oder – nach Spaltung – in optisch-aktiver Form existieren.

Unter den physiologisch verträglichen Säuresalzen kann man nennen:

die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate, Sulfite, Acetate, Butyrate, Caproate, Suberate, Succinate, Tartrate, Citrate, Itaconate, Glutamate, Aspartate, Benzoate, Trimethoxybenzoate, Salicylate, Niflumate, Flufenamate, Mefenamate, Nikotinate, Isonikotinate, Benzensulfonate, Methansulfonate, Ethansulfonate, Isethionate, Paratoluensulfonate, Naphthalinsulfonate, Glukose-1-phosphate oder Glukose-1,6-diphosphate.

Die Säuren, die in der Therapie nicht einsetzbar sind, können als Mittel zur Isolierung, Reinigung oder Spaltung dienen.

In dieser Hinsicht kann man als Salze nennen: die Perchlorate, Iodate, Bromate, Vanadate oder Chromate, sowie die Salze mit folgenden Säuren: Strychninsäure, d-Chrysanthemum-säure, Indolyl-3-essigsäure, Dichlorphenoxy-isobuttersäure oder Citraconsäure.

Soweit es die Erfindung betrifft, bezeichnet der Ausdruck „niederes Alkyl“ ein Kohlenwasserstoff-Radikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in gerader oder verzweigter Kette. Beispiele dafür sind Butyl, tert.-Butyl, Neopentyl, n-Hexyl, Methyl oder Ethyl.

Ein niederes Alkoxy-Radikal enthält ein vorstehend definiertes Alkyl-Radikal.

Unter den Halogenen wird man insbesondere Fluor oder Chlor nennen, jedoch sind die Brom- oder Iod-Derivate von gleichrangigem Interesse.

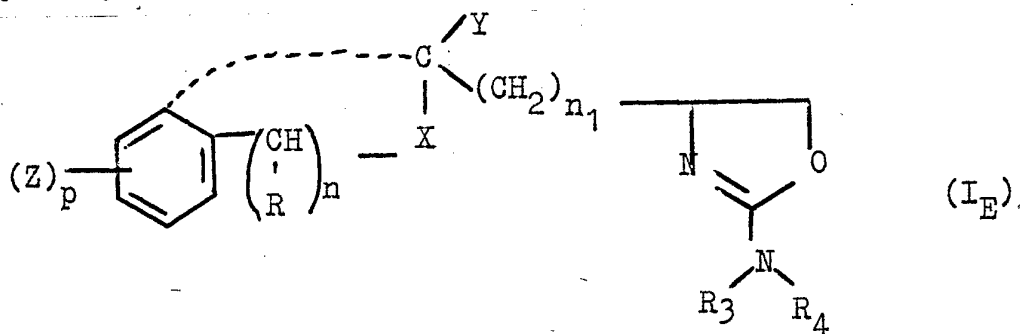
Ein niederes Alkenyl-Radikal ist ein Kohlenwasserstoffradikal mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, das eine Doppelbindung aufweist. Als Beispiele für Alkenyl-Radikale sollen genannt werden:

das Allyl-Radikal, das Methallyl-Radikal, das 2-Butenyl-Radikal, das Isopropenyl-Radikal oder das 3-Methyl-butyleenyl-Radikal.

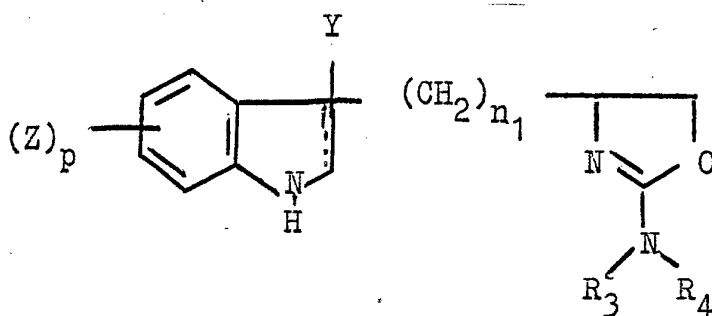
Ein Dioxy-alkylen-Radikal enthält 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylen-kette, wie beispielsweise das Methylendioxy- oder Ethylendioxy-Radikal.

Wenn Y ein substituiertes Phenyl-Radikal darstellt, können die Substituenten 1 bis 3 Halogenatome, ein Trifluormethyl- oder Trifluormethoxy-Radikal oder 1 bis 3 niedere Alkyl- oder Alkoxy-Radikale sein.

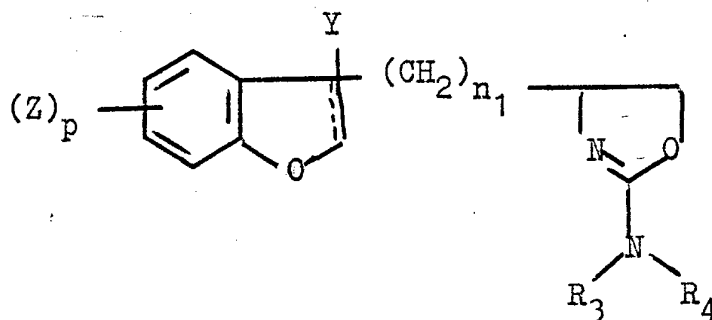
Wenn Y mit dem angrenzenden Phenylradikal eine bicyclische Struktur bildet, so entsprechen die daraus resultierenden Verbindungen der allgemeinen Formel I_E



in der X wie vorstehend definiert ist,
wie beispielsweise einem Indol-Derivat der Formel



oder einem Benzofuran-Derivat der Formel



wobei in diesen zwei Fällen

Y Wasserstoff darstellt oder zusammen mit dem an dem angrenzenden Kohlenstoffatom gebundenen Wasserstoffatom eine Doppelbindung bildet,

und die anderen Substituenten wie oben definiert sind.

Wenn R₃ und R₄ zusammen eine Alkylkette bilden, enthält die daraus resultierende cyclische Struktur 4 bis 7 Ringglieder, wie Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin oder Hexamethylenimin. Wenn diese Kette durch ein oder zwei Heteroatome wie Schwefel, Sauerstoff und/oder eine Imino-Gruppe unterbrochen ist, so stellt der daraus resultierende Ring beispielsweise ein Tetrahydropyrimidin, ein Tetrahydro-oxazin, ein Morpholin, ein Thiazin, ein Pyridazolin oder ein Piperazin dar. Diese Ringe können ihrerseits Substituenten tragen, wie beispielsweise niedere Alkyl-, niedere Hydroxyalkyl-, Pyridyl-, substituierte oder nicht-substituierte Phenyl- oder Pyrimidyl-Radikale.

Wenn R₃ oder R₄ ein Acyl-Radikal darstellen, so kann dieses von einer aliphatischen Säure abstammen, wie ein Acetyl-, Propionyl- oder Dipropylacetyl-Radikal, oder von einer aromatischen Säure, wie ein Benzoyl-, 1-Naphthoyl-, 2,6-Dichlorbenzoyl-, 3,4,5-Trimethoxy-benzoyl-, veratroyl-, Syringoyl-, O-Carbethoxy- Syringoyl-, Nikotinoyl- oder Furoyl-Radikal, oder von einer Aryloxy-alkansäure, wie der Phenoxyessigsäure, Dichlor-phenoxyessigsäure oder der p-Chlor-phenoxy-isobuttersäure.

Ein niederes Arylmonocyclisches Radikal ist ein arylmonocyclisches Radikal, das eine gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen trägt. Beispiele für derartige Radikale sind das Benzyl-, Phenyl-ethyl-, α -Methylphenyl-ethyl-, 2,6-Dichlorbenzyl- oder das 2,3,5-Trimethoxybenzyl-Radikal.

Ein niederes (Hetero-aryl)-alkyl-Radikal ist ein aromatisches heterocyclisches Radikal, das eine Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen trägt. Beispiele für derartige Radikale sind das 2-Pyridyl-methyl-, Furyl-ethyl-, Pyranlyl-ethyl- oder das 2-Thienyl-methyl-Radikal.

Insbesondere der Benzyloxy-propansäure-ethylester wird ausgehend vom Dibrompropionsäure-ethylester gemäß dem von W. Grassmann [Chem. Ber. 91 (1958) 538] beschriebenen Verfahren hergestellt.

Der 4-(3-Benzofuranyl)-2-aminoessigsäure-ethylester ist ein neues Produkt. Er wird nach einem gleichartigen Verfahren erhalten.

Die erfindungsgemäßen 2-Amino-oxazoline zeichnen sich durch interessante pharmakologische Eigenschaften aus, und insbesondere durch anti-depressive, hypertensive und vaskuläre analeptische Eigenschaften. Sie wirken auf die α_2 -Rezeptoren, entweder durch ein Blockierungsphänomen oder durch einen antagonistischen Effekt. Diese Moleküle repräsentieren ein

besonderes Interesse wegen der Tatsache, daß sie in geringen Dosierungen (100 bis 500 µg/kg auf intravenösem Weg beim anästhesierten Hund) eine α_2 -Blockierungs-Aktivität zeigen, die durch die Suppression der primären Vasokonstriktionen unter dem Einfluß von Dopamin hervortritt, ohne dabei die sekundären Vasodilatationen (biphasischer Effekt) zu verschlechtern. Diese Wirkung verbindet sich daher mit der von Yohimbin.

Eine kürzlich erschienene Publikation von J. A. Scott und F. T. Crews [J. Ph. Exp. Th. **224** (1982) 640] hat gezeigt, daß eine kombinierte Behandlung mit einem Antidepressivum und einem α_2 -Antagonisten eine rapide Verringerung der Dichtigkeit der post-synaptischen Rezeptoren provoziert (innerhalb von etwa 1 Tag). Dieses Phänomen spielt eine wichtige Rolle, insbesondere bei der Wirkung der Antidepressiva in der Humanmedizin, indem die Latenzzeit ihrer Wirksamkeit verkürzt wird. Daraus resultiert ein schnellerer Wirkungseintritt der erfindungsgemäßen Produkte bei ihrer Anwendung als antidepressive Mittel.

Hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften finden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Therapie Verwendung als Antidepressiva oder als antihypertensive Medikamente.

Zu diesem Zweck werden sie in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verwendet, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I in racemischer oder optisch aktiver Form oder eines ihrer Additionssalze mit organischen Säuren oder Mineralsäuren in Verbindung oder in Mischung mit einem inerten, nicht-toxischen und pharmazeutisch annehmbaren Träger- oder Füllstoff enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise dazu bestimmt, auf parenteralem, buccalem oder rektalem Wege verabreicht zu werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formen sind daher so beschaffen, daß sie sich für eine Verabreichung auf einem dieser Wege eignen, beispielsweise umhüllte oder nicht umhüllte Tabletten, Dragees, Pillen, Gele, injizierte Lösungen oder Suspensionen, Tropfen, Sirupe, trinkbare Lösungen, lyophilisierte Zubereitungen für die Injektion oder Suppositorien.

Die Dosierung kann in weiten Verhältnissen schwanken, in Abhängigkeit vom Verabreichungsweg, von der therapeutischen Indikation, von Alter und Gewicht des Patienten, vom Alter der zu behandelnden Erkrankung und ggf. von der Art der Verbindung der allgemeinen Formel I.

Im Allgemeinfall liegt die Einzeldosierung im Bereich von 0,1 mg bis 250 mg und die tägliche Dosis schwankt beim Erwachsenen zwischen 0,1 mg und 500 mg. Die Einzeldosis wird auf paranteralem Weg vorzugsweise bei 0,1 mg bis 100 mg liegen und auf dem Verdauungsweg vorzugsweise bei 0,2 mg bis 250 mg.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne sie jedoch einzuschränken.

Beispiel 1

Stufe A

3-Benzoyloxy-2-amino-propanol-1

Zu 5 g (2,2 mMol) 3-Benzoyloxy-2-amino-propan-säureethylester in 100 ml trockenem Ethylether fügt man 1,7 g (4,4 mMol) Lithiumaluminiumhydrid unter Argon-Atmosphäre. Nach 2 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur gibt man portionsweise 10 g eines Breis von trockenem Natriumsulfat in wenig Wasser hinzu. Die entstandene Mischung wird abfiltriert, zerstoßen und mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 3,69 g Amino-alkohol. Ausbeute 91 %.

Stufe B

4-(Benzoyloxy-methyl)-2-amino-oxazolin

Zu 3,69 g (2 mMol) 3-Benzoyloxy-2-amino-propanol-1 in 500 ml wasserfreiem Methanol fügt man 3,3 g (4 mMol) trockenes Natriumacetat. Anschließend gibt man unter Argonatmosphäre tropfenweise 2,2 g (2 mMol) Cyanogenbromid in 6 ml wasserfreiem Methanol hinzu. Nach 4 Stunden Rühren bei Umgebungstemperatur wird das Methanol verdampft, der Rückstand in 50 ml Ethylazetat aufgenommen und mit 10 ml Wasser gewaschen.

Die organische Phase wird getrocknet und anschließend eingedampft. Man erhält 1,95 g 2-Amino-4-(benzoyloxy-methyl)-oxazolin. Ausbeute 46 %.

Das Hydrochlorid wird durch Behandlung der erhaltenen Base mit einer Chlorwasserstoff-Ether-Lösung hergestellt.

Das NMR-Spektrum und das IR-Spektrum gewährleisten eine genaue Feststellung der Struktur und die Bestätigung der Substitution in Position 4 und nicht in Position 5.

4-(Benzoyloxy-methyl)-2-amino-oxazolin

Molekulargewicht der Base: 206,247

Fp des Hydrochlorids: 128 °C

Analyse	C	H	N %
Berechnet	54,44	6,23	11,54
Gefunden	54,56	6,12	11,42

Die folgenden Verbindungen wurden nach der gleichen Methode hergestellt:

Beispiel 2

4-Phenoxy-methyl-2-amino-oxazolin

Molekulargewicht der Base: 192,22

Fp des Hydrobromids: 160 °C

Analyse	C	H	N %
Berechnet	43,97	4,79	10,25
Gefunden	43,78	4,80	10,26

Beispiel 3

4-(2-Chlorphenoxy-methyl)-2-amino-oxazolin

Molekulargewicht der Base: 226,66

Fp des Fumarats: 172 °C

Analyse	C	H	N %
Berechnet	49,06	4,41	8,17
Gefunden	49,23	4,50	8,27

Beispiel 4

4-(4-Methoxyphenoxy-methyl)-2-amino-oxazolin

Molekulargewicht der Base: 222,246

Fp des Fumarats: 134 °C

Analyse	C	H	N %
Berechnet	51,07	5,84	10,82
Gefunden	50,96	5,77	10,72

Bei- spiel	Z	P	R (CH) _n	X	Y/Y'
5	Cl (2)	1	null	O	H ₂
6	H		null	O	H ₂
7	CH ₃ O (4)	1	null	O	H ₂
8	H		CH ₂	O	H ₂
9	H		null	O	H ₂
10	Cl (4)	1	null	direkte Bindung	H ₂
11	Cl (2)	1	null	direkte Bindung	H ₂
12	H (Isomer +)		null	direkte Bindung	H ₂
13	H		null	CH ₂	H ₂
14	H (Isomer -)		null	CH ₂	H ₂
15	CH ₃ O (2)	1	null	CH ₂	H ₂
16	CH ₃ O (4)	1	null	CH ₂	H ₂
17	CH ₃ O (3,4)	2	null	CH ₂	H ₂
18	H		null	NH	Alkylenrest*
19	Dichlor (2,3) Methoxy (4)	3	null	direkte Bindung	H ₂
20	Hydroxy (4)	1	null	direkte Bindung	H ₂
21	H		null	O	Alkylenrest**
22	Dichlor (2,6)	2	null	direkte Bindung	H ₂
23	Chlor (2) linksdrehendes Isomer	1	null	direkte Bindung	H ₂
24	Chlor (2) linksdrehendes Isomer	1	null	direkte Bindung	H ₂

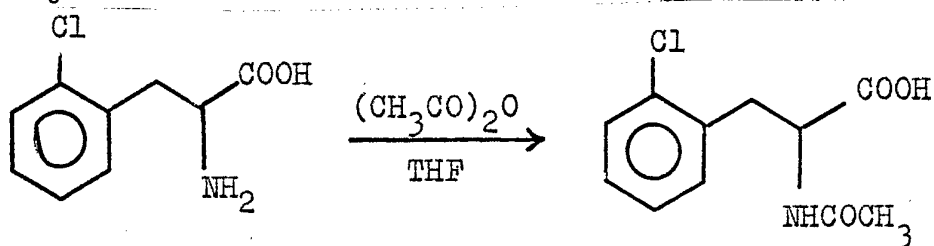
* Alkylen-Rest eines an den Benzenkern gebundenen Pyrrolkerns

** Alkylen-Rest eines an den Benzenkern gebundenen Pyrrolkerns

Beispiele zur Herstellung der Enantiomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen

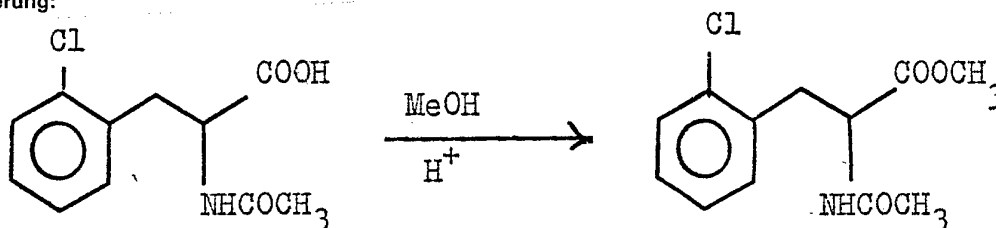
Stufe A

optisch aktives (O-Chlorphenyl)-3-amino-2-propanol-1-

a) N-Acylierung:

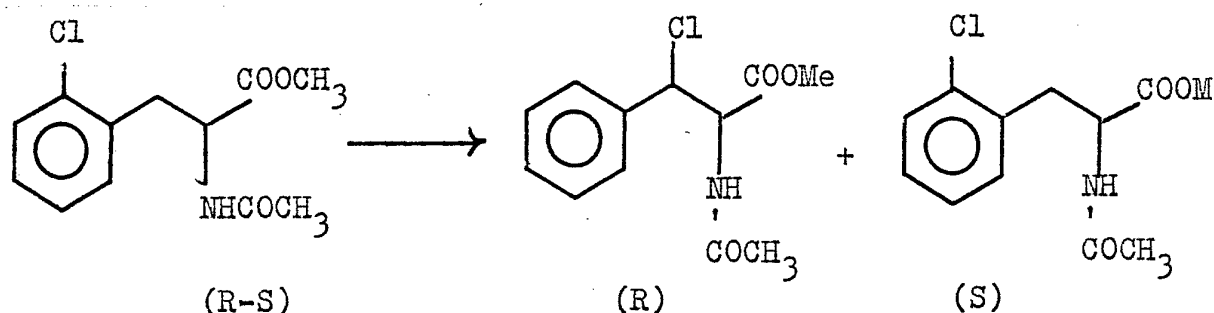
Eine Suspension von 60 g (0,30 M) Ortho-chlorphenyl-alanin in 1 Liter Tetrahydrofuran wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann setzt man 75 cm³ Wasser hinzu und verdampft das Tetrahydrofuran anschließend unter Vakuum. Man filtriert 63,3 g eines weißen Niederschlages vom Schmelzpunkt 162 °C, der zudem ausreichend rein ist, um weiter verwendet zu werden.
Ausbeute: 85 %

b) Veresterung:



5,4 g Amido-säure (0,022 M), die in 50 cm³ konzentrierter Schwefelsäure gelöst sind, werden 4 Stunden lang unter Rückfluß gehalten. Anschließend wird die Mischung mit Wasser verdünnt. Man konzentriert unter Vakuum und extrahiert mit Ether. Nach Waschen mit Natriumhydroxid-Lösung und Wasser ergibt das Verdampfen der etherischen Phasen 4,75 g eines Öls, dessen IR- und NMR-Spektren dem erwarteten Produkt entsprechen.
Ausbeute: 83,3 %

c) enzymatische Hydrolyse:



49 g Amidoester werden in 1 Liter Wasser vom pH-Wert 7,5 in Suspension gebracht. Dann setzt man unter kräftigem Rühren 500 mg Subtilisin hinzu, wobei der pH-Wert mittels Zugabe von 0,2 N-Natriumhydroxid-Lösung auf 7,5 einreguliert wird. Nach 2 Stunden hat sich der pH-Wert stabilisiert. Man extrahiert den Ester mit Methylenchlorid.

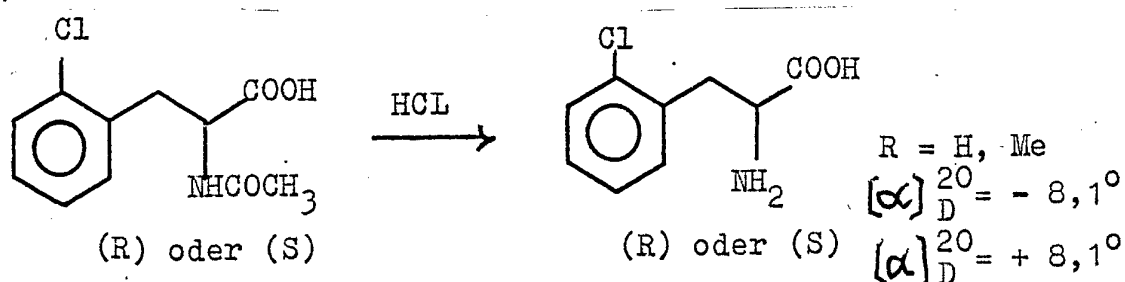
Die wäßrige Phase wird mit Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 1 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Man erhält 20 g Säure und 20 g Ester. Ausbeute 87 %.

Die IR- und NMR-Spektren befinden sich in Übereinstimmung mit den erwarteten Strukturen.

Ester = +14,6°

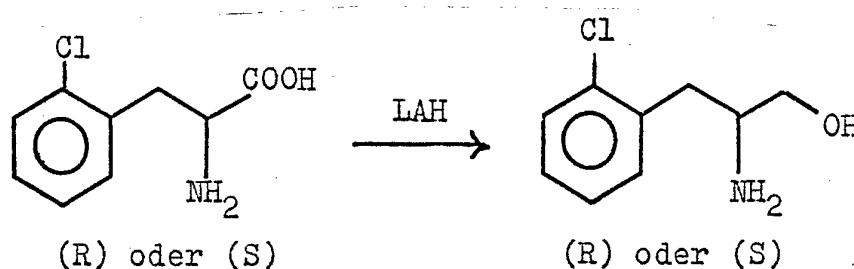
Säure = -11,5°

d) Hydrolyse:



Die Amidosäure und der Amido-Ester werden in identischer Art und Weise unter Rückfluß 1 Stunde lang in 5N-Salzsäure hydrolysiert. Nach Abkühlung wird der Niederschlag mit einer minimalen Menge an Wasser gewaschen und anschließend in Ammoniumhydroxid aufgenommen, um die Base freizusetzen. Der erhaltene weiße Niederschlag wird mit Wasser gewaschen.
Ausbeute: quantitativ

Stufe B

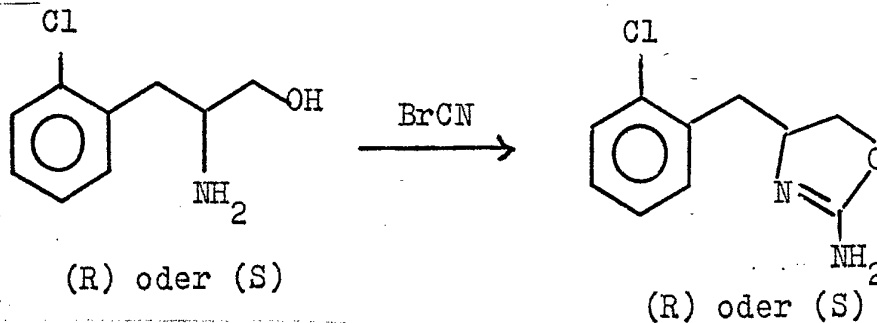


Zu einer Suspension von 6,45-g Lithiumaluminiumhydrid (0,169 M; 2 Äquivalente) in 500 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man unter Kühlung 16,9 g (0,084 M) Aminosäure. Anschließend erhitzt man 4 Stunden lang unter Rückfluß. Nach Abkühlung wird die Mischung mit einem Natriumsulfat-Brei behandelt, der Feststoff wird abfiltriert und mehrmals mit Methanol gewaschen. Nach Eindampfen und Säure-Base-Behandlung sind die Amino-alkohole ausreichend rein, um weiter verwendet zu werden.

$$[\alpha_D^{20}] = + 18^\circ$$

$$[\alpha_D^{20}] = - 15,15^\circ$$

Stufe C



Die Cyclisierung erfolgt wie schon bei den racemischen Verbindungen beschrieben.

Die erhaltenen Enantiomeren weisen das folgende Drehvermögen auf:

rechtsdrehendes Isomer $[\alpha_D^{20}] = + 0,85^\circ$

linksdrehendes Isomer $[\alpha_D^{20}] = - 10^\circ$

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die Untersuchung der pharmakologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen hat zur Entdeckung eines Komplexes von interessanten Eigenschaften geführt:

1. Die peripheren und zentralen adrenergischen Rezeptoren
2. Der kardio-vaskuläre Apparat
3. Das Zentralnervensystem

1. Aktivität gegenüber den adrenergischen Rezeptoren

Bei der Eidechse (*Anolis carolinensis*) gibt es ein starkes Korrelations-Verhältnis zwischen den α_2 -Rezeptoren und dem Hormon MSH, das im Bereich der Melanozyten der Haut wirkt. Das Schwarzwerden, das aus der Behandlung mit MSH resultiert, wird durch die α_2 -Agonisten (Clonidin) antagonisiert, während die α_2 -Antagonisten selbst das Phänomen induzieren [Carter and Shuster, Br. J. Pharmacol. (1982), 75, 169–176].

Die in unserem Laboratorium durchgeführten Versuche führten beim GUPPY, der der Einwirkung von Meclofenoxat (Lucidril), einer auf die hypothalamo-hypophysische Achse wirkenden, bekannten Substanz, unterzogen wurde, zu dem gleichen Resultat. Das auf diese Weise provozierte Schwarzwerden des Fisches wird durch die α_2 -Agonisten, wie Clonidin, antagonisiert.

Die ausgehend von den erfindungsgemäßen Verbindungen durchgeführten Versuche haben zwei Arten von Aktivitäten gezeigt:

- 1) Einige Moleküle (Verbindungen der Beispiele 11, 22, 23, 24) besitzen eine mit der von Clonidin (α_2 -Agonist) vergleichbare Aktivität, das heißt, daß sie das durch Meclofenoxat provozierte Schwarzwerden antagonisieren.
- 2) Andere Moleküle (Verbindungen der Beispiele 6 und 19) besitzen eine mit der von α_2 -Antagonisten, wie Yohimbin, vergleichbare Aktivität und provozieren spontan das Schwarzwerden.

2. Kardiovaskuläre Aktivität beim anästhesierten Hund

Beim anästhesierten Hund ruft die Injektion der erfindungsgemäßen Produkte in relativ geringen Dosen von 0,05 bis 1 mg/kg i. v. eine dauerhafte Hypertension hervor.

Die tensive Aktivität ist in diesem Fall mit einer primären Vasodilatation kurzer Dauer verbunden, gefolgt von einem mehr oder weniger andauernden Zustand der Vasokonstriktion oder einer primären dauerhaften Vasokonstriktion. Unter den Substanzen, die eine Aktivität des ersten Typs (primäre Vasodilatation) liefern, kann man die Verbindung von Beispiel 2 nennen, die außerdem einen antagonistischen Effekt der Vasokonstriktion der mesenterischen Arterie zu Dopamin zeigt (als Typ α_2 bekannter, adrenergischer Effekt), was den Ursprung des Schwarzwerdens durch diese Substanzen im Bereich der Melanozyten bestätigt.

Unter den Substanzen, die ohne weiteres eine vasokonstriktive Aktivität hervorrufen (Absinken der femoralen arteriellen Durchflusssmengen) kann man beispielsweise die Verbindungen der Beispiele und Clonidin nennen.

3. Aktivität im Bereich des Zentralnervensystems bei der Maus

Die Aktivität der Produkte wurde anhand verschiedener pharmakologischer Tests untersucht:

- 1) Aktivität auf die zentrale Temperatur bei der Maus
- 2) antidepressive Aktivität bei der Maus:
 - a) Hypothermie zu Reserpin
 - b) Hypothermie zu Apomorphin
 - c) Toxizität zu Yohombin
- 3) motorische Aktivität bei der Maus

1) Aktivität auf die zentrale Temperatur bei der Maus

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Produkte führt zu einem Absinken der Temperatur der Tiere (wie bei Clonidin), wobei sich die Dosierung auf 0,75 bis 20 mg/kg belief. Diese Substanzen haben beim Fisch und beim anästhesierten Hund mit Yohimbin vergleichbare Eigenschaften. Dies bestätigt die Wirkungs-Identität zwischen diesen Substanzen und Clonidin im Bereich der α_2 -Rezeptoren.

2) Antidepressive Aktivität bei der Maus

Einige Substanzen der erfindungsgemäßen Verbindungen weisen antidepressive Eigenschaften bei der Mehrzahl der genannten Tests auf:

	HYPOTHERMIE RESERPIN	HYPOTHERMIE APOMORPHIN	TOXIZITÄT YOHIMBIN
Verbindung Nr. 2	0	+	+
Verbindung Nr. 9	+	+	+
Verbindung Nr. 12	0	+	+
Verbindung Nr. 14	+	+	+
Verbindung Nr. 16	+	+	0
Verbindung Nr. 18	+	+	—

3) Motorische Aktivität bei der Maus

Mit Ausnahme der Verbindung von Beispiel 18, verringern alle Substanzen, die eine zentrale oder antidepressive Aktivität und/oder eine antagonistische oder agonistische Aktivität auf die α_2 -Rezeptoren besitzen, die Untersuchungsmöglichkeit bei der Maus (wie bei Clonidin).

4. Dazugehörige Aktivitäten

1) Diuretische Aktivität bei der Maus

Einige Moleküle besitzen eine diuretische Wirkung, wobei diese im Gesamtkomplex jedoch niedrig bleibt. Das Clonidin selbst kann auch diuretische Aktivitäten zeigen, aber in diesem Zusammenhang gibt es keine Korrelation zwischen den α_2 -agonistischen und den diuretischen Eigenschaften.

2) Diabetogene Aktivität

Nur die Substanzen, die eine mit der von Clonidin vergleichbare zentrale Aktivität aufweisen, besitzen auch, wie dieses, eine experimentelle diabetogene Wirkung.

Das Spektrum der pharmakologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt zusammengefaßt in

- einer bedeutenden antidepressiven Aktivität, beobachtet bei der Mehrzahl der pharmakologischen Tests,
- einer α_2 -agonistischen Aktivität vom Clonidin-Typ, die eine mögliche Wirkung bei der Hypertension nahelegt,
- einer α_2 -antagonistischen Aktivität, die, verbunden mit einer antidepressiven Wirkung, es in der Therapie ermöglichen kann, eine sehr schnelle Verbesserung des depressiven Zustands zu erhalten.

Die biologischen Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezüglich der Aktivität der Produkte bei dem „Uptake“-Inhibitor-Test der Neurotransmitter und beim Test der Affinität auf den α_2 -Rezeptor „in vitro“ sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Produkte	Uptake Neurotransmitter in vitro IC50 M			Affinität α_2 -Rezeptoren in vitro IC50 M
	NAd	5-HT	DA	
DESIPRAMIN	$1,3 \times 10^{-8}$			
IMIPRAMIN		$5,7 \times 10^{-7}$		
DOPAMIN			$8,0 \times 10^{-7}$	
PHENTOLAMIN				$2,2 \times 10^{-8}$
CLONIDIN				10^{-9}
IDAZOXAN				$2,9 \times 10^{-8}$
Beisp. 5	$> 10^{-5}$	$2,8 \times 10^{-6}$	$7,2 \times 10^{-6}$	$3,3 \times 10^{-8}$
Beisp. 6	null bis 10^{-5}	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-7}$
Beisp. 7	null bis 10^{-5}	$> 10^{-5}$	null bis 10^{-5}	$> 10^{-7}$
Beisp. 8	null bis 10^{-5}	$> 10^{-5}$	null bis 10^{-5}	$> 10^{-7}$
Beisp. 9	$1,2 \times 10^{-6}$	$5,3 \times 10^{-5}$	$8,3 \times 10^{-6}$	$3,6 \times 10^{-8}$
Beisp. 10	$4,0 \times 10^{-6}$	$4,0 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$	$4,4 \times 10^{-8}$
Beisp. 11	$2,5 \times 10^{-6}$	$> 10^{-5}$	$> 10^{-5}$	$2,7 \times 10^{-9}$
Beisp. 12	$4,0 \times 10^{-7}$	10^{-5}	$4,0 \times 10^{-6}$	$4,0 \times 10^{-9}$
Beisp. 13	$2,3 \times 10^{-7}$	null bis 10^{-6}	null bis 10^{-6}	$> 10^{-7}$
Beisp. 14	10^{-6}	null bis 10^{-6}	null bis 10^{-6}	$4,0 \times 10^{-8}$
Beisp. 15	10^{-6}	null bis 10^{-6}	null bis 10^{-6}	$3,7 \times 10^{-9}$
Beisp. 16				$> 10^{-7}$
Beisp. 17				$> 10^{-7}$
Beisp. 18				$1,5 \times 10^{-9}$
Beisp. 20				$> 10^{-7}$
Beisp. 21				$> 10^{-7}$
Beisp. 22				$1,9 \times 10^{-9}$
Beisp. 23				$2,7 \times 10^{-9}$
Beisp. 24				$3,3 \times 10^{-9}$
Beisp. 19				$1,5 \times 10^{-8}$

NAd = Noradrenalin

5-HT = Hydroxytryptophan

DA = Dopamin