



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 17.03.76 (P. 188004)

Pierwszeństwo: 20.03.75 Holandia

Zgłoszenie ogłoszono: 03.01.77

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1979

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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 ewentualnie bazować na inhibitowaniu monoaminooksydazowym.

Działanie uzyskane po podaniu i zastosowaniu leków jest coraz bardziej silne i jest przyczyną, że tylko te związki, które są zasadniczo wolne od wywoływania szkodliwych działań ubocznych, mogą być stosowane dla leczenia ludzi.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania nowych związków przeciwdepresyjnych, których działanie nie polega na inhibitowaniu monoaminooksydazowym, a które są zasadniczo wolne od szkodliwego działania ubocznego.

Obecnie stwierdzono, że te wymagania w pełni spełniają związki o ogólnym wzorze 1, w którym Hal oznacza atom chloru lub bromu, a R oznacza grupę etoksylową, metoksylową, etoksymetylową, metoksyetoksylową, cyjanową lub cyjanometylową jeżeli Hal oznacza atom chloru, a jeżeli Hal oznacza atom bromu, wówczas R oznacza grupę cyjanową, metoksylową lub metoksyetoksylową oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wy-

2

nalazku w reakcji związku o wzorze 2, w którym Hal i R mają wyżej podane znaczenie, a R₁ oznacza atom tlenu, grupę oksymową lub alkilenodwuksoxy, na przykład etylenodioksy, ze związkiem o wzorze N₂N—O—CH₂—CH₂—NH₂ lub z jego solą. Reakcję korzystnie przeprowadza się w rozpuszczalniku, na przykład alkoholu, dioksanie, dwumetyloformamidzie, czterowodorofuranie lub ich mieszaninie w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny, korzystnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład pirydynie.

Działanie przeciwdepresyjne związków wytworzonych sposobem według wynalazku wyraża się zarówno pełną potencją noradrenalinową i silną potencją serotoninową. Jednakże związki te nie wykazują wcale działania inhibitującego monoaminooksydazowe (MAO).

W przeciwieństwie do budowy związków znanych z wyżej wymienionego brytyjskiego opisu patentowego, nowe związki nieoczekiwanie nie powodują działania wrzodotwórczego w żołądku oraz zwięzania oskrzeli. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują bardzo niską toksyczność i neurotoksyczność.

W poniższej tabelicy przedstawiono właściwości związków o wzorze 1 w porównaniu do znanych związków.

Liczby podane w tabelicy są wartościami ED₅₀ wyrażonymi w mg/kg, x oznacza sól kwasu fumarowego, xx oznacza chlorowodorek, xxx ozna-

Tablica

Związek o wzorze 1			Potencja noradrena- linowa	Potencja serotoni- nowa	MAO inhibi- towanie	Tworzenie wrzodów	Zwężanie oskrzeli
Hal	R						
Cl	OC ₂ H ₅	x	4,3	36	>215	—	—
Cl	CH ₂ OCH ₃	xx	5,3	36	>215	—	—
Cl	CH ₂ OC ₂ H ₅	xx	7,4	54	>215	—	—
Cl	OC ₂ H ₄ OCH ₃	x	4,0	41	>215	—	—
Br	OC ₂ H ₄ OCH ₃	x	6,6	35	>215	—	—
Cl	CN	xx	6,8	20	>215	—	—
Cl	CH ₂ CN	xx	11	38	>215	—	—
Br	CN	xx	11,2	20	>215	—	—
Br	OCH ₃	x	6,6	22	>215	—	—
Cl	H	xx	5,6	12	>215	+	—
Cl	CH ₃	xxx	1,9	14	>215	+	+
Br	CH ₃	xx	3,1	10	>215	+	—

cza sól kwasu maleinowego 1:1. Wartość 1:1 w opisie tym określa, że dla otrzymania końcowej soli addycyjnej z kwasem fumarowym lub maleinowym na 1 cząsteczkę kwasu stosuje się 1 cząsteczkę wolnej zasady.

Powyższe dane określano niżej podanymi testami.

Potencję noradrenalinową określano testem tetrabenazynowym. W teście tym badane związki podawano pięciu myszom bielakom płci męskiej. Po 45 minutach zwierzętom wstrzykiwano tetrabenazynę 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 ED₅₀.

Potencję serotoninową określano w teście 5-hydroksytryptofanowym. W tym celu badane związki podawano doustnie seriami w wydrebnionych dawkach myszom bielakom płci męskiej (5 myszy dla jednej dawki) 1 godzinę po dootrzewnym podaniu dl-5-hydroksytryptofanu w ilości 150 mg/kg. Po 30 minutach po wprowadzeniu dawki myszy obserwowano indywidualnie i zanotowano następujące parametry: stereotypowe potrząsanie głową, rozszerzanie kończyn tylnych, drgawki, tendencja do ucieczki, wygięcie kręgosłupa ku przodowi, występowanie skurczów klonicznych w kończynach przednich. Z otrzymanych wyników obliczano wartość ED₅₀.

Inhibitowanie 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, które otrzymały substancję czynną. Po osiemnastu godzinach po podaniu chlorowodoru tryptaminy określano ilość uśmierconych zwierząt. Z otrzymanych wyników określano wartość ED₅₀.

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

Metodą Konzett'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 psychotycznymi. W tych przypadkach nowe związki mogą być podawane pacjentom cierpiącym na depresję.

Ilość, częstotliwość i 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 doustnie. Jednakże ilość od 50—200 mg jest najbardziej odpowiednia.

Nowe związki korzystnie stosuje się w postaci płynów do wstrzykiwania, pigułek, drażetek, tabletek, kapsulek, 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, benzoowy, maleinowy itp. Sole nowych związków z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami wytwarza się znanymi analogicznymi sposobami stosowanymi do tego rodzaju związków.

Poniższe przykłady opisują szczegółowo przedmiot wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek 6-metoksykapro-4'-chlorofenono-O-(2-aminoetylo)ksymu.

W 25 ml absolutnego etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną 17,5 mmoli (4,2 g) 4'-chloro-6-metoksykaprofenonu, 17,5 mmoli (2,6 g) dwuchlorowodoru 2-aminoetyloaminy. Po odparowaniu pirydyny i etanolu pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w wodzie. Do roztworu

dodaje się 20 ml 2 N roztworu wodorotlenku sodu i całość ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Po przemyciu wodą i osuszeniu siarczanem sodu zebraną warstwę eterową odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem. Następnie dodaje się toluen i trzykrotnie odparowuje. Otrzymaną substancję oleistą rozpuszcza się w 5 ml absolutnego etanolu, dodaje równoważną ilość 2 N alkoholowego roztworu kwasu chlorowodorowego, po czym usuwa etanol pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eter/eter naftowy. Otrzymany związek ma temperaturę topnienia 71,5–73,5°C.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej z 4'-chloro-6-etoksykaprofenonu otrzymuje się chlorowoderek 6-etoksykapro-4'-chlorofenono-O-(2-aminoetylo)oksymu o temperaturze topnienia 63–66°C.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej z 4'-chloro-5-cyjanowalerofenonu otrzymuje się chlorowoderek 4'-chloro-5-cyjanowalero-4'-chlorofenono-O-(2-aminoetylo)oksymu o temperaturze topnienia 161–163°C.

W sposób analogiczny wolną zasadę związku wymienionego poniżej otrzymuje się z 4'-chloro-5-(2-metoksyetoksy)-walerofenonu. Uzyskany związek poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami kwasu fumarowego w etanolu, otrzymując sól 5-(2-metoksyetoksy)-walero-4'-chlorofenono-O-(2-aminoetylo)oksymowa kwasu fumarowego (1:1) o temperaturze topnienia 134–135,5°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, z 4'-chloro-6-cyjanokaprofenonu o temperaturze topnienia 44–46°C otrzymuje się chlorowoderek 6-cyjanokapro-4'-chlorofenono-O-(2-aminoetylo)oksymu o temperaturze topnienia 107–108,5°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z 4'-bromo-5-(2-metoksyetoksy)walerofenonu o temperaturze topnienia 25,5–26,5°C otrzymuje się sól 5-(2-metoksyetoksy)walerofenono-O-(2-aminoetylo)oksymowa kwasu fumarowego (1:1) o temperaturze topnienia 142,5–143,5°C.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I z 4'-bromo-5-cyjanowalerofenonu o temperaturze topnienia 47–48°C otrzymuje się chlorowoderek 5-cyjanowalero-4'-bromofenono-O-(2-aminoetylo)oksymu o temperaturze topnienia 178–179°C.

Przykład II. Sól 5-(2-metoksyetoksy)-walero-4'-bromofenono-O-(2-aminoetylo)oksymowa kwasu fumarowego (1:1).

a) W 100 ml benzenu rozpuszcza się 40 mmoli (12,6 g) 4'-bromo-5-(2-metoksyetoksy)walerofenonu o temperaturze topnienia 25,5–26,5°C, 143 mmoli (8,9 g) etylenoglikolu i 2 mmoli (0,35 g) kwasu p-toluenosulfonowego. Roztwór ogrzewa się podczas wrzenia w ciągu 48 godzin w kolbie zaopatrzo-

nej w kondensator z chłodnicą zwrotną oraz zbieracz wody. Następnie roztwór przemywa się raz 50% roztworem wodorowęglanu sodu oraz wodą. Warstwę benzenową osusza się siarczanem sodu i odparowuje obniżonym ciśnieniem, otrzymując etylenoketal w postaci oleju.

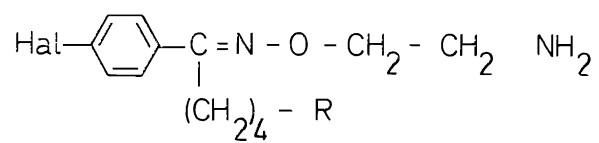
b) Do 7 mmoli (2,5 g) ketalu dodaje się 7 mmoli (1,0 g) dwuchlorowodoru 2-aminoetyloaminy oraz 10 mmoli metanolu i roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po odparowaniu etanolu pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w wodzie i przemywa dwukrotnie eterem, po czym dodaje 3 ml 50% roztworu wodorotlenku sodu i trzykrotnie ekstrahuje CH_2Cl_2 . Ekstrakty przemywa się raz 50% roztworem wodorowęglanu sodu i raz wodą. Uzyskany roztwór suszy się siarczanem sodu, a CH_2Cl_2 oddestylowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 80 ml absolutnego etanolu i dodaje równomolową ilość kwasu fumarowego. Roztwór ogrzewa się do otrzymania klarownego roztworu. Następnie dodaje się eter, który powoduje krystalizację w temperaturze 5°C. Po wydzieleniu kryształów i przemyciu eterem przeprowadza się dalszą krystalizację z mieszaniny alkohol/eter. Po krystalizacji z mieszaniny izopropanol/acetonytryl otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 142,5–143,5°C.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego powyżej z 4'-chloro-5-etoksywalerofenonu otrzymuje się żadaną sól 5-etoksywalero-4'-chlorofenono-O-(2-aminoetylo)oksymowa kwasu fumarowego (1:1) o temperaturze topnienia 150,5–152°C.

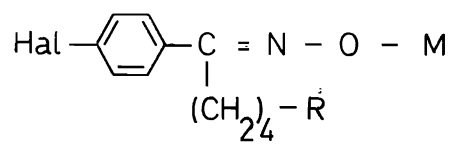
Sól 5-metoksywalero-4'-bromofenono-O-(2-aminoetylo)oksymowa kwasu fumarowego (1:1) o temperaturze 151,5–152,5°C otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego powyżej z 4'-bromo-5-metoksywalerofenonu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych eterowych pochodnych oksymu o wzorze 1, w którym R oznacza grupę etoksylową, metoksymetylową, etoksymetylową, metoksyetoksylową, cyjanową lub cyjanometylową jeżeli Hal oznacza atom chloru i R oznacza grupę cyjanową, metoksylową lub metoksyetoksylową, jeżeli Hal oznacza atom bromu oraz ich soli z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R i Hal mają wyżej podane znaczenie, a R_1 oznacza atom tlenu, grupę oksymową lub alkilenodioksy poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ lub z jego solą.



WZÓR 1



WZÓR 2