

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143844 B

- (21) Ansøgning nr. 1160/76 (51) Int.Cl.³ C 07 C 131/00
(22) Indleveringsdag 17. mar. 1976
(24) Løbedag 17. mar. 1976
(41) Alm. tilgængelig 21. sep. 1976
(44) Fremlagt 19. okt. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 20. mar. 1975, 7503312, NL
- (71) Ansøger DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V., Weesp, NL.
- (72) Opfinder Hendricus Bernardus Antonius Welle, NL: Volkert
Glaassen, NL.
- (74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af alkanophenon-0-(2-aminoethyl)-oximetherforbindelser eller salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte alkanophenon-0-(2-aminoethyl)-oximetherforbindelser med antidepressiv virkning eller salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer.

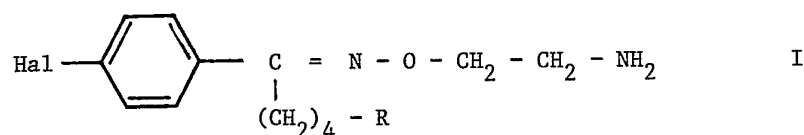
Hos kendte forbindelser med en antidepressiv virkning kan den antidepressive virkning være baseret på monoaminoxidase(MAO)-hæmning. Forbindelser, der hæmmer monoaminoxidase, er imidlertid særligt vanskelige at anvende. De har ofte alvorlige bivirkninger, og de er ofte uforenelige med andre medicinske stoffer og med næringsmidler.

Regulativer for salg og anvendelse af medicinske produkter bliver mere og mere strenge, og disse regulativer bevirker, at kun de forbindelser, der er i det væsentlige fri for skadelige bivirkninger, kan komme i betragtning ved anvendelse på mennesker.

DK 143844 B

Fra britisk patentskrift nr. 1.205.665 kendes en stor gruppe forbindelser med antidepressiv virkning, sedativ virkning og/eller antikrampe-virkning. Disse kendte forbindelsers antidepressive virkning hænger sammen med en kraftig potensering af noradrenalin og en stærk serotonin-potensering.

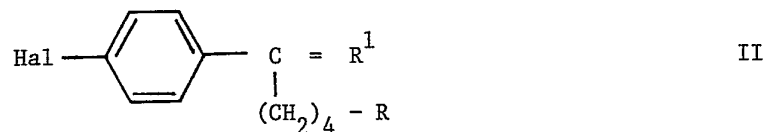
Den foreliggende opfindelse er baseret på den erkendelse, at hidtil ukendte alkanophenon-0-(2-aminoethyl)-oximeterforbindelser med den almene formel I:



eller salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer, hvor Hal er et chlor- eller bromatom, og R er en ethoxy-, methoxymethyl-, ethoxymethyl-, methoxyethoxy-, cyano- eller cyanomethyl-gruppe, når Hal er et chloratom, og R er en cyano-, methoxy- eller methoxyethoxy-gruppe, når Hal er et bromatom, har antidepressiv virkning, der giver sig udtryk i en kraftig potensering af noradrenalin og i en stærk serotonin-potensering, samtidig med at forbindelserne er fri for MAO-hæmmende virkning og, i modsætning til de strukturelt nært beslægtede forbindelser, der kendes fra ovennævnte britiske patentskrift nr. 1.205.665, ikke medfører maveulceration eller bronchokonstriktion. De omhandlede forbindelser har endvidere en meget lav toxicitet og neurotoxicitet.

Opfindelsen angår derfor en analogifremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formelen I eller salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer, og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved, at

a) en forbindelse med formelen II:

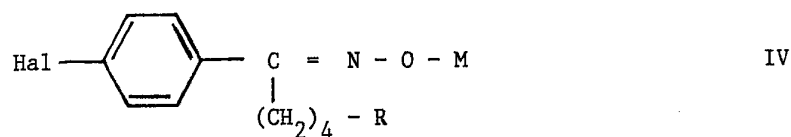


hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og R¹ er et oxygenatom, en oximgruppe eller en alkylendioxygruppe, omsættes med en forbindelse med formelen III:



eller et salt deraf,

b) en forbindelse med formelen IV:

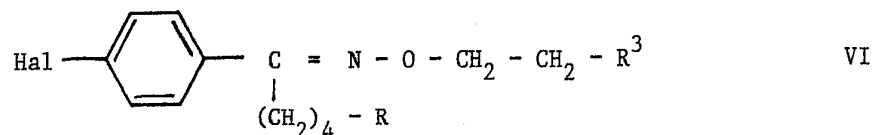


hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og M er et hydrogenatom eller et alkali-metalatom, omsættes med en forbindelse med formlen V:



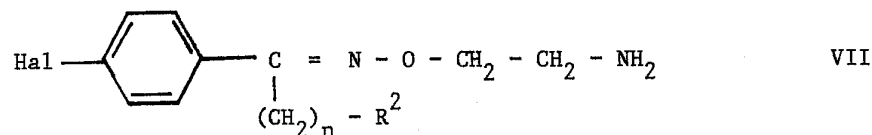
eller et salt deraf, hvor R^2 er et halogenatom,

c) en forbindelse med formlen VI:



hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og R^3 er en tosyloxygruppe eller en mesyloxygruppe, omsættes med ammoniak,

d) en forbindelse med formlen VII:

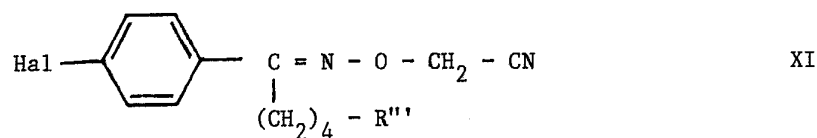


hvor Hal er som ovenfor defineret, n har værdien 4 eller 5, og R^2 er et halogenatom, omsættes med en forbindelse med formlen VIII:



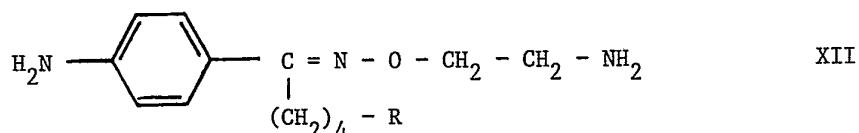
hvor M er et alkalimetallatom, og R' er en methoxy-, ethoxy-, methoxyethoxy- eller cyano-gruppe,

e) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvor R indeholder et oxygenatom, en forbindelse med formlen XI:



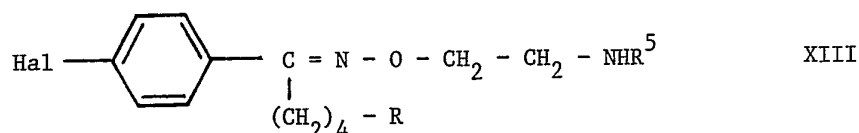
hvor Hal er som ovenfor defineret, og R''' er en methoxy-, ethoxy-, methoxymethyl-, ethoxymethyl- eller methoxyethoxy-gruppe, reduceres,

f) en forbindelse med formlen XII:



hvor R er som ovenfor defineret, diazoteres med salpetersyring og saltsyre eller hydrogenbromidsyre og derefter omsættes med kobber, cuprochlorid eller cuprobromid, eller

g) en forbindelse med formlen XIII:



hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og R⁵ er en beskyttelsesgruppe, hydrolyseres,

og at, om ønsket, en vundet forbindelse med formlen I overføres i et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel syre.

Fremgangsmåden a) gennemføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel, f.eks. alkoholer, dioxan, dimethylformamid, tetrahydrofuran eller blandinger deraf, ved temperaturer mellem stuetemperatur og kogepunktet for blandingen, fortrinsvis i nærværelse af et syrebindende middel, f.eks. pyridin.

Fremgangsmåden b) gennemføres fortrinsvis i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. alkoholer, ethere eller dimethylformamid. I det tilfælde, hvor M er et hydrogenatom, tilsættes fortrinsvis et syrebindende middel, f.eks. et alkoxyd. Reaktionstemperaturen ligger som regel mellem 0° og 50°C.

Fremgangsmåden c) gennemføres fortrinsvis i et opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol, sædvanligvis ved temperaturer mellem stuetemperatur og 150°C.

Udgangsforbindelserne med formlen VI fremstilles ved at omdanne en forbindelse med formlen IV, hvor Hal, R og M er som ovenfor defineret, med ethylenoxid i ethanol og i nærværelse af et alkoxyd ved temperaturer op til 60°C. Reaktionsproduktet omdannes derefter med tosylchlorid eller mesylchlorid til en forbindelse med formlen VI, fortrinsvis i methylenchlorid som opløsningsmiddel og triethylamin eller pyridin som et syrebindende middel.

Fremgangsmåden d) gennemføres fortrinsvis i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. ethanol, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid. Reaktionstemperaturen ligger mellem 0° og 70°C.

Reduktionen ved fremgangsmåden e) kan for eksempel gennemføres med et metalhydrid, såsom lithiumaluminiumtrimethoxyhydrid, i et opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran eller dioxan, ved temperaturer mellem 0° og 25°C.

Det første trin af fremgangsmåden f) gennemføres sædvanligvis i et overskud af fortyndet halogensyre ved fra -10° til +5°C. Det andet trin gennemføres som regel ved tilsætning til kobber eller kobberhalogenid ved temperaturer mellem 20° og 75°C.

Ved fremgangsmåden g) kan beskyttelsesgruppen R⁵ for eksempel være en tri-tylgruppe. Reaktionen kan gennemføres i et vandholdigt opløsningsmiddel under sure betingelser, ved temperaturer mellem stuetemperatur og 100°C.

Som eksempler på farmaceutisk acceptable syrer, med hvilke forbindelser med formelen I kan danne salte, kan nævnes saltsyre, svovlsyre, salpetersyre, citronsyre, fumarsyre, vinsyre, eddikesyre, benzoesyre eller maleinsyre.

Den følgende tabel viser egenskaber hos forbindelserne med formelen I og hos de beslægtede kendte forbindelser.

formel I		noradrenalin- potensering	serotonin- potensering	MAO- hæmning	mave- ulceration	broncho- konstriktion
Hal	R					
Cl	OC ₂ H ₅ κ	4,3	36	>215	-	-
Cl	CH ₂ OCH ₃ κκ	5,3	36	>215	-	-
Cl	CH ₂ OC ₂ H ₅ κκ	7,4	54	>215	-	-
Cl	OC ₂ H ₄ OCH ₃ κ	4,0	41	>215	-	-
Br	OC ₂ H ₄ OCH ₃ κ	6,6	35	>215	-	-
Cl	CN κκ	6,8	20	>215	-	-
Cl	CH ₂ CN κκ	11	38	>215	-	-
Br	CN κκ	11,2	20	>215	-	-
Br	OCH ₃ κ	6,6	22	>215	-	-
Cl	H κκ	5,6	12	>215	+	-
Cl	CH ₃ κκκ	1,9	14	>215	+	+
Br	CH ₃ κκ	3,1	10	>215	+	-

Tallene i denne tabel er ED₅₀-værdier, udtrykt i mg/kg, κ = fumarat 1:1, κκ = hydrochlorid, κκκ = maleat 1:1. De ovennævnte data blev bestemt ved følgende prøver.

Noradrenalin-potensering blev bestemt ved tetrabenazin-prøven. Ved denne prøve blev en vis mængde af forsøgsforbindelsen indgivet oralt på fem albino-mus. Efter 45 minutter fik dyrene en subcutan injektion med 80 mg/kg legemsvægt af tetrabenazin. Efter yderligere 45 minutter blev graden af ptosis bestemt og sammenlignet med ptosis hos dyr, der havde fået tetrabenazin alene. ED_{50} blev bestemt ud fra resultaterne.

Serotonin-potenseringen blev bestemt ved 5-hydroxytryptophan-prøven. Til dette formål blev forsøgsforbindelserne indgivet oralt i en række doser på isoleerede han-albinomus (5 mus pr. dosis) 1 time før intraperitoneal indgift af 150 mg/kg legemsvægt dl-5-hydroxytryptophan. 30 minutter efter denne tærskeldosis blev musene iagttaget individuelt, og de følgende parametre blev vurderet: stereotyp rysten af hovedet, spredning af bagbenene, rysten, flugttendens, lordose og klonisk stampen med forbenene. ED_{50} -værdierne blev beregnet ud fra resultaterne.

Den monoaminoxidase(MAO)-hæmmende virkning blev bestemt ved forsøg, ved hvilke en vis mængde af forsøgsforbindelsen blev indgivet oralt på fem han-albinomus. En time senere fik dyrene en subcutan injektion med tryptamin-hydrochlorid i en mængde på 250 mg/kg legemsvægt. Denne mængde medførte ikke dødelighed hos dyr, der ikke fik forsøgsforbindelsen, men bevirkede dødelighed hos dyr, der var indgivet en aktiv forbindelse. 18 timer efter indgift af tryptaminhydrochlorid blev det bestemt, hvor mange behandlede dyr, der var døde. ED_{50} blev bestemt ud fra resultaterne. Ved metoden ifølge Metysovà, *Arzneimittelforschung* 13 - 1039 (1963) blev det bestemt, om den orale indgift af 200 mg af en forsøgsforbindelse på rotter bevirkede mave-ulceration.

Ved metoden ifølge Konzett-Rüssler, *Arch.Exp.Path.Pharmakol.* 195, 71 (1940) blev det undersøgt, om en forsøgsforbindelse bevirker bronchokonstriktion efter intravenøs indgift af 3 mg. Reduktion af åndedrætsfunktionen som følge af bronchokonstriktion giver sig ved denne metode udslag i et mindre volumen indtaget luft.

På grund af deres egenskaber er forbindelserne med formel I og deres salte særligt egnede for anvendelse ved behandling af neurotiske og psykotiske forstyrrelser. I disse tilfælde kan forbindelserne anvendes som et psykostimulerende middel ved behandlingen af depressive patienter.

Mængden hvori, hyppigheden hvormed og måden hvorpå forbindelserne anvendes, kan variere for hver enkelt patient og også med arten og graden af forstyrrelsen. I almindelighed vil voksne personer få en daglig dosis på fra 10 til 500 mg oralt. Som regel vil en mængde på fra 50 til 200 mg være tilstrækkelig.

Forbindelserne anvendes fortrinsvis i form af piller, belagte tabletter, kapsler, pulvere, injektionsvæsker og lignende. Forbindelserne kan oparbejdes til sådanne præparater ved i og for sig kendte fremgangsmåder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

4'-Chlor-6-methoxycaprophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

17,5 mmol (4,2 g) 4'-Chlor-6-methoxy-caprophenon, 17,5 mmol (2,6 g) 2-aminooxyethylamin-dihydrochlorid og 10 ml pyridin blev tilbagesvalet i 2 timer i 25 ml absolut ethanol.

Efter afdampning af pyridinen og ethanolen i vakuum blev inddampningsresten opløst i vand. Der blev til denne opløsning sat 20 ml 2N natriumhydroxidopløsning, og det hele blev derefter ekstraheret tre gange med ether. Efter vask med vand og tørring (natriumsulfat) blev de samlede etherlag inddampet i vakuum. Derefter blev toluen tilsat og afdampet tre gange, og den vundne olie blev opløst i 5 ml absolut ethanol. Hertil blev der sat en ækvivalent mængde 2N alkoholisk saltsyre, hvorefter ethanolen blev fjernet i vakuum.

Inddampningsresten blev krystalliseret af ether/petroleumsether. Den resulterende forbindelse havde smp. 71,5-73,5°C.

Eksempel 2

4'-Chlor-6-ethoxycaprophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

Titelforbindelsen med smp. 63-66°C vandtes på samme måde som i Eksempel 1 ud fra 4'-chlor-6-ethoxy-caprophenon.

Eksempel 3

4'-Chlor-5-cyanovalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

Titelforbindelsen med smp. 161-163°C vandtes på samme måde som i Eksempel 1 ud fra 4'-chlor-5-cyanovalerophenon.

Eksempel 4

4'-Chlor-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

På analog måde med Eksempel 1 blev den fri base af titelforbindelsen vundet ud fra 4'-chlor-5-(2-methoxy-ethoxy)-valerophenon. Herudfra vandtes titelforbindelsen med to ækvivalenter fumarsyre i ethanol, smp. 134-135,5°C.

Eksempel 5

4'-Chlor-6-cyanocaprophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

På samme måde som i Eksempel 1 blev titelforbindelsen med smp. 107-108,5°C vundet ud fra 4'-chlor-6-cyanocaprophenon, smp. 44-46°C.

Eksempel 6

4'-Brom-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

På samme måde som i Eksempel 4 blev titelforbindelsen med smp. 142,5-143,5°C vundet ud fra 4'-brom-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon, smp. 25,5-26,5°C.

Eksempel 7

4'-Brom-5-cyanovalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

På samme måde som i Eksempel 1 blev titelforbindelsen med smp. 178-179°C vundet ud fra 4'-brom-5-cyanovalerophenon, smp. 47-48°C.

Eksempel 8

4'-Chlor -5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

8,0 mmol (4,3 g) 4'-chlor-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-tritylaminoethyl)-oxim, smp. 61,5-63,5°C, blev opløst i 40 ml 90 %'s eddikesyre. Efter henstand ved stuetemperatur i tre dage blev denne reaktionsblanding inddampet til tørhed i vakuum, hvorefter indampningsresten blev opløst i 50 ml ether. Den resulterende opløsning blev ekstraheret med 40 ml 0,2N saltsyre, og denne ekstrakt blev, efter at være gjort alkalisk med 10 ml 2N natriumhydroxidopløsning, ekstraheret med successivt 50 og 25 ml methylenchlorid. Den resulterende opløsning blev tørret (natriumsulfat) og indampet i vakuum.

Indampningsresten blev opløst i 80 ml absolut ethanol, og der blev tilsat en ækvimolær mængde fumarsyre. Opløsningen blev derefter opvarmet, indtil der var vundet en klar opløsning. Ether blev derefter tilsat efterfulgt af krystallisation ved 5°C.

Efter frasugning og vask med ether blev der gennemført en anden krystallisation af alkohol/ether. Den resulterende forbindelse havde smp. 134-135,5°C.

Eksempel 9

4'-Chlor -6-cyanocaprophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

5,0 mmol (1,25 g) 4'-chloro-6-cyanocaprophenon-oxim, smp. 58-59°C, 5,2 mmol (0,60 g) 2-chlorethylaminhydrochlorid og 0,7 g KOH-pulver blev tilsat i rækkefølge til 12,5 ml dimethylformamid (DMF) under omrøring ved 10°C.

Efter omrøring i 2 dage ved stuetemperatur blev DMF fjernet i vakuum, indampningsresten blev opløst i vand, og 2N saltsyre blev derefter tilsat indtil pH 3.

Den resterende oxim blev fjernet ved hjælp af ether, hvorefter der blev tilsat 15 ml 2N natriumhydroxidopløsning. Tre ekstraktioner med ether blev derefter gennemført. De samlede etherlag blev vasket med en 5 %'s natriumbicarbonatopløsning og tørret over natriumsulfat. Efter fjernelse af etheren i vakuum, blev indampningsresten optaget i ethanolisk saltsyre. Efter afdampning af ethanolen blev indampningsresten krystalliseret af ether, smp. 107-108,5°C.

Eksempel 10

4'-Brom-5-cyanovalerophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

Titelforbindelsen med smp. 178-179°C vandtes på samme måde som i Eksempel 9 ud fra 4'-brom-5-cyanovalerophenon-oxim, smp. 86,5-88°C.

Eksempel 11

4'-Brom -5-cyanovalerophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

a) 26 mmol (1,15 g) ethylenoxid blev (under omrøring ved 55°C og ved hjælp af en strøm af nitrogen) ledt ind i en suspension af 15,5 mmol (4,3 g) 4'-bromo-5-cyanovalerophenon-oxim, smp. 86,5-88°C, i 25 ml absolut ethanol, hvori der forud var opløst 0,03 g Li. Omrøring blev fortsat i en time ved 60°C. Efter tilsætning af 0,3 ml eddikesyre blev ethanolen afdestilleret i vakuum, og inddampningsresten blev rensed chromatografisk ved hjælp af silicagel med CH₂Cl₂ som en eluent. Efter afdampning af opløsningsmidlet vandtes O-(2-hydroxyethyl)-oximen som en olie.

b) 2,25 ml Triethylamin blev under omrøring og ved fra -5°C til 0°C sat til en opløsning af 11 mmol (3,6 g) af oximen i 60 ml methylenchlorid, og 12 mmol (0,9 ml) mesylchlorid blev derefter tilsat dråbevis i løbet af ca. 20 minutter. Omrøring ved 0°C blev fortsat i 30 minutter, hvorefter blandingen blev vasket med isvand (4 x), med en 5 %'s opløsning af natriumbicarbonat på 0°C (1 x) og med en mættet NaCl-opløsning på 0°C (2 x). Efter tørring over natriumsulfat ved 5°C blev CH₂Cl₂ afdestilleret i vakuum ved en badtemperatur på 40-60°C. På denne måde vandtes O-(2-mesyloxyethyl)-oximen.

c) En blanding af 8 mmol (3,2 g) heraf med 30 ml af en methanolisk opløsning mættet ammoniak blev omrørt ved stuetemperatur i 18 timer.

Den ammoniakalske methanol blev fjernet i vakuum. Fra resten vandtes den fri base ved chromatografi over silicagel, hvilken base derefter blev omdannet til hydrochloridet ved hjælp af ethanolisk saltsyre. Efter afdampning af ethanolen og opløsning af inddampningsresten i ether udkrystalliserede titelforbindelsen, smp. 178-179°C.

Eksempel 12

4'-Chlor-6-cyanocaprophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

Titelforbindelsen med smp. 107-108,5°C vandtes på samme måde som i Eksempel 11 ud fra 4'-chlor-6-cyanocaprophenon-oxim, smp. 58-59°C.

Eksempel 13

4'-Brom -5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

a) 40 mmol (12,6 g) 4'-Brom-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon, smp. 25,5-26,5°C, 143 mmol (8,9 g) ethylenglycol og 2 mmol (0,35 g) p-toluensulfonsyre blev opløst i 100 ml benzen. Denne opløsning blev kogt i 48 timer i en beholder med en tilbagesvalingskondensator og vandfraskiller.

Opløsningen blev derefter vasket med 5 %'s natriumbicarbonatopløsning (1 x) og vand (1 x).

Benzenlaget blev derefter tørret over natriumsulfat og inddampet i vakuum, hvorved ethylenketalen vandtes som en olie.

b) 7 mmol (1,0 g) 2-Aminoxyethylamin-dihydrochlorid og 10 ml methanol blev sat til 7 mmol (2,5 g) af ketalen, og opløsningen blev tilbagesvalet i 4 timer.

Efter afdampning af methanolen i vakuum blev inddampningsresten opløst i vand og vasket to gange med ether. Der blev derefter tilsat 3 ml 50 %'s natriumhydroxidopløsning og gennemført tre ekstraktioner med CH_2Cl_2 .

Denne ekstrakt blev vasket med 5 %'s natriumbicarbonatopløsning (1 x) og vand (1 x). Opløsningen blev derefter tørret over natriumsulfat, og CH_2Cl_2 blev afdestilleret i vakuum. Inddampningsresten blev omdannet til fumaratet (1:1) på en måde analog med Eksempel 8.

Efter krystallisation af isopropanol/acetoneitril (3:2) vandtes titelforbindelsen med smp. 142,5-143,5°C.

Eksempel 14

4'-Chlor -5-ethoxyvalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

Titelforbindelsen med smp. 150,5-152°C vandtes på samme måde som i Eksempel 13 ud fra 4'-chlor-5-ethoxyvalerophenon.

Eksempel 15

4'-Brom -5-methoxyvalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

Titelforbindelsen med smp. 151,5-152,5°C vandtes på samme måde som i Eksempel 13 ud fra 4'-brom-5-methoxyvalerophenon.

Eksempel 16

4'-Chlor -5-cyanovalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

10 mmol (3,3 g) 4',5-Dichlorvalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid, smp. 140-141,5°C, blev opløst i 10 ml dimethylsulfoxid. Til denne opløsning blev der sat 25 mmol (1,2 g) natriumcyanid.

Denne suspension blev opvarmet ved en temperatur på 50-70°C i 3 timer og blev derefter afkølet til stuetemperatur. Suspensionen blev derefter fortyndet med 100 ml 0,5N natriumhydroxidopløsning og ekstraheret tre gange med 40 ml ether. Denne etherekstrakt blev vasket med vand (1 x), tørret over natriumsulfat og inddampet i vakuum. Inddampningsresten blev rensset chromatografisk over silicagel med ethanol/ammoniak (95:5) som eluent. Efter afdampning af opløsningsmidlerne blev hydrochloridet fremstillet ud fra den resulterende fri base på en måde analog med Eksempel 11c.

Efter nogle få krystallisationer af ethanol/ether (1:3) vandtes titelforbindelsen med smp. 161-163°C.

Eksempel 17

4'-Chlor-5-ethoxyvalerophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

Titelforbindelsen med smp. 150,5-152°C vandtes på samme måde som i Eksempel 16 ud fra 4',5-dichlorvalerophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid, smp. 140-141,5°C.

Eksempel 18

4'-Brom-5-methoxyvalerophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

Titelforbindelsen med smp. 151,5-152,5°C vandtes på samme måde som i Eksempel 16 ud fra 4'-brom-5-chlorvalerophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid, smp. 141-142°C.

Eksempel 19

4'-Chlor-6-ethoxycaprophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

10 mmol (2,9 g) 4'-Amino-6-ethoxycaprophenon-O-(2-aminoethyl)-oxim blev suspenderet i 10 ml 6N HCl, opvarmet et øjeblik til partiel opløsning og derefter afkølet til 0°C. Suspensionen blev derefter diazoteret ved 0°C med en opløsning af 10 mmol (0,7 g) NaNO₂ i 4 ml vand. Efter henstand ved 0°C i 1 time blev opløsningen sat til en suspension af 11 mmol (1,1 g) cuprochlorid i 10 ml vand på 75°C.

Det hele blev derefter afkølet til stuetemperatur, og der blev tilsat 10 ml koncentreret HCl. Suspensionen blev derefter omrørt i yderligere 2 timer, og efter afkøling til 0°C blev der tilsat 20 ml 50 %'s natriumhydroxidopløsning.

Der blev derefter gennemført tre ekstraktioner med ether, og denne ekstrakt blev vasket med en 5 %'s natriumbicarbonatopløsning (1 x) og vand (1 x). Ethern blev afdestilleret i vakuum, og inddampningsresten blev rensset chromatografisk over silicagel med ethanol/ammoniak (95:5) som eluent. Opløsningsmidlerne blev afdestilleret i vakuum, og ud fra den resulterende rest blev hydrochloridet fremstillet på en måde analog med Eksempel 11c.

Efter krystallisation af ether/petroleumsether vandtes titelforbindelsen med smp. 63-66°C.

Eksempel 20

4'-Chlor-6-methoxycaprophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-hydrochlorid.

Titelforbindelsen med smp. 71,5-73,5°C vandtes på samme måde som i Eksempel 19 ud fra 4'-amino-6-methoxycaprophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim.

Eksempel 21

4'-Brom-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

På samme måde som i Eksempel 19 vandtes den fri base af titelforbindelsen ud fra 4'-amino-5-(2-methoxyethoxy)-valerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim og blev derefter omdannet til fumaratet ligesom i Eksempel 8, smp. 142,5-143,5°C.

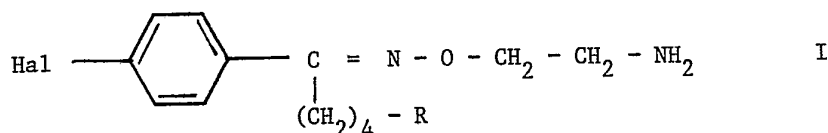
Eksempel 22

4'-Chlor-5-ethoxyvalerophenon-0-(2-aminoethyl)-oxim-fumarat (1:1).

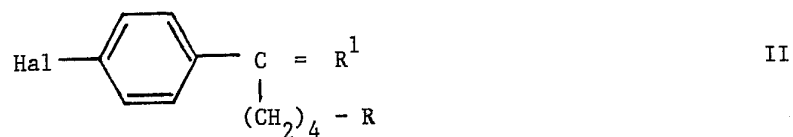
24,7 mmol (1,00 ml) Methanol i 3 ml tetrahydrofuran (THF) blev i løbet af 3 minutter sat til 7,8 mmol (0,3 g) LiAlH_4 i 10 ml THF under omrøring og afkøling i isvand. En opløsning af 1,15 mmol (0,34 g) 4'-chlor-5-ethoxyvalerophenon-0-(cyanomethyl)-oxim blev derefter tilsat i løbet af 10 minutter under omrøring og afkøling. Efter omrøring af reaktionsblandingen i yderligere 3 timer ved 5°C blev den dekomponeret med 1,0 ml vand. De dannede hydroxider blev frasuget, vasket med chloroform, og filtratet blev indampet til tørhed i vakuum. Den resulterende base blev omdannet til titelforbindelsen som i Eksempel 8, hvilken forbindelse efter omkrystallisation af alkohol/acetonitril (1:1) havde smp. 150-152°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af alkanophenon-0-(2-aminoethyl)-oximetherforbindelser med den almene formel I:



eller salte deraf med farmaceutisk acceptable syrer, hvor Hal er et chlor- eller bromatom, og R er en ethoxy-, methoxymethyl-, ethoxymethyl-, methoxyethoxy-, cyano- eller cyanomethyl-gruppe, når Hal er et chloratom, og R er en cyano-, methoxy- eller methoxyethoxy-gruppe, når Hal er et bromatom, k e n d e t e g n e t ved, at a) en forbindelse med formlen II:

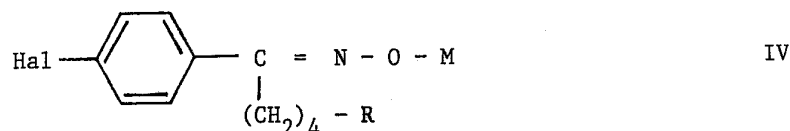


hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og R^1 er et oxygenatom, en oximgruppe eller en alkylendioxygruppe, omsættes med en forbindelse med formel III:



eller et salt deraf,

b) en forbindelse med formel IV:

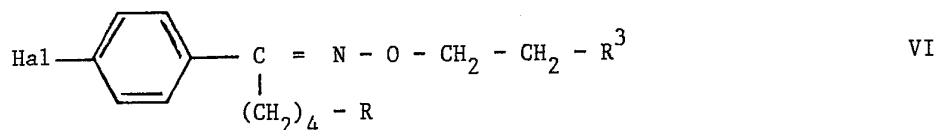


hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og M er et hydrogenatom eller et alkali-metalatom, omsættes med en forbindelse med formel V:



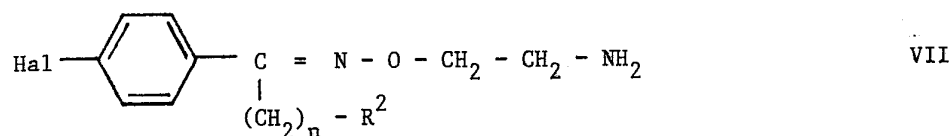
eller et salt deraf, hvor R^2 er et halogenatom,

c) en forbindelse med formel VI:



hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og R^3 er en tosyloxygruppe eller en mesyloxygruppe, omsættes med ammoniak,

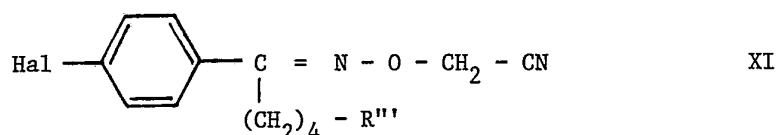
d) en forbindelse med formel VII:



hvor Hal er som ovenfor defineret, n har værdien 4 eller 5, og R^2 er et halogenatom, omsættes med en forbindelse med formel VIII:

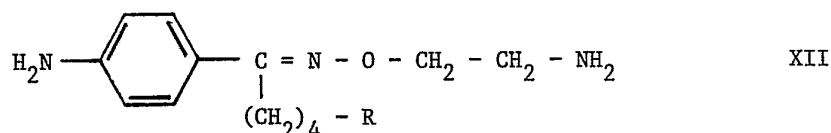
hvor M er et alkalimetallatom, og R' er en methoxy-, ethoxy-, methoxyethoxy- eller cyano-gruppe,

e) til fremstilling af forbindelser med formen I, hvor R indeholder et oxygenatom, en forbindelse med formen XI:



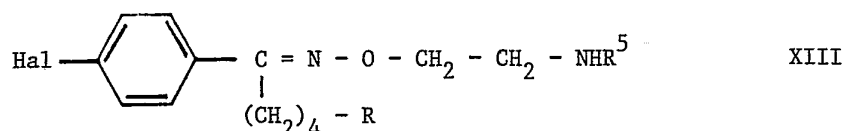
hvor Hal er som ovenfor defineret, og R''' er en methoxy-, ethoxy-, methoxymethyl-, ethoxymethyl- eller methoxyethoxy-gruppe, reduceres,

f) en forbindelse med formen XII:



hvor R er som ovenfor defineret, diazoteres med salpetersyrning og saltsyre eller hydrogenbromidsyre og derefter omsættes med kobber, cuprochlorid eller cuprobromid, eller

g) en forbindelse med formen XIII:



hvor Hal og R er som ovenfor defineret, og R⁵ er en beskyttelsesgruppe, hydrolyseres,

og at, om ønsket, en vundet forbindelse med formen I overføres i et salt deraf med en farmaceutisk acceptabel syre.

Fremdragne publikationer:

Britisk patent nr. 1205665.