



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 131/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

(11)

630 895

(21) Gesuchsnummer: 319/81

(62) Teilgesuch von: 3343/76

(22) Anmeldungsdatum: 17.03.1976

(30) Priorität(en): 20.03.1975 NL 7503312

(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.07.1982

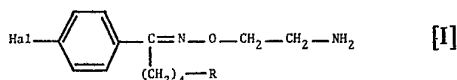
(73) Inhaber:
Duphar International Research B.V., Weesp (NL)

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

(74) Vertreter:
Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich

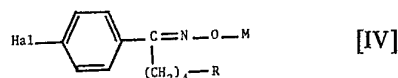
(54) Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen.

(57) Neue Verbindungen der Formel I

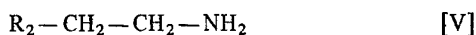


in welcher
Ha1 ein Chlor- oder Bromatom darstellt, und
R eine Äthoxy-, Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-,
Methoxyäthoxy-, Cyan- oder Cyanmethylgruppe
ist, wenn Ha1 ein Chloratom, und eine Cyan-, Me-
thoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn Ha1
ein Bromatom ist,

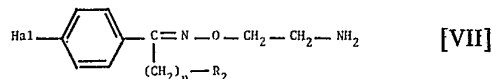
und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren,
werden erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der
Formel IV



in welcher M Wasserstoff oder ein Alkalimetallatom be-
deutet, mit einer Verbindung der Formel V



in welcher R₂ ein Halogenatom darstellt. Sie werden eben-
falls erhalten durch Umsetzung einer Verbindung der
Formel VII



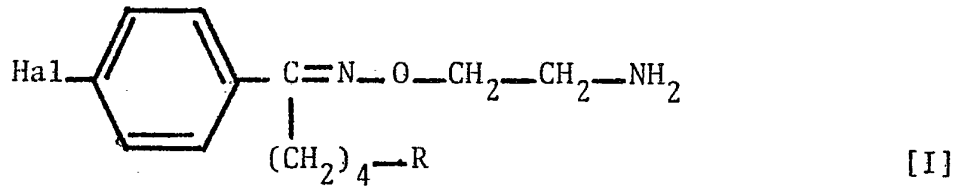
mit einer Verbindung der Formel VIII



in welcher n = 4 oder 5, M ein Alkalimetallatom und
R' eine Methoxy-, Äthoxy- oder Methoxyäthoxygrup-
pe darstellt. Die neuen Verbindungen sind als Antide-
pressiva anwendbar.

PATENTANSPRÜCHE

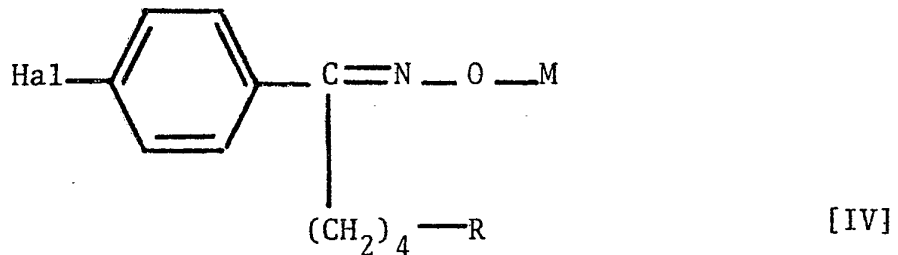
1. Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



in welcher

Hal ein Chlor- oder Bromatom darstellt, und
R eine Äthoxy-, Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-, Methoxyäthoxy-, Cyan- oder Cyanmethylgruppe ist, wenn Hal

ein Chloratom, und eine Cyan-, Methoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn Hal ein Bromatom ist, und ihre Salze mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel IV



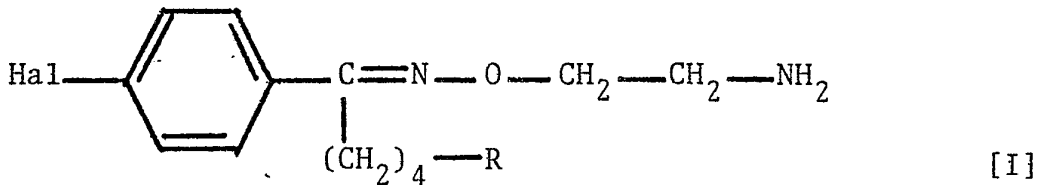
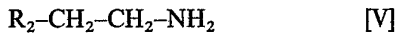
in welcher

Hal und R die gleiche Bedeutung wie in Formel I aufweisen und

M ein Wasserstoffatom oder ein Alkalimetallatom darstellt, mit einer Verbindung der Formel V

30 oder einem Salz davon zur Reaktion gebracht wird, in welcher Formel R₂ ein Halogenatom darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

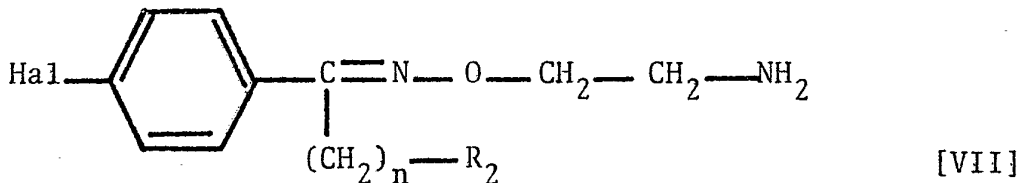
2. Verfahren zur Herstellung neuer Oximätherverbindungen der Formel I



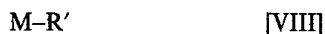
in welcher

Hal ein Chlor- oder Bromatom darstellt, und
R eine Äthoxy-, Methoxymethyl-, Äthoxymethyl- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn Hal ein Chloratom, und

eine Methoxy- oder Methoxyäthoxygruppe ist, wenn Hal ein Bromatom ist, 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 die Symbole die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, n den Wert 4 oder 5 hat, M ein Alkalimetallatom, R' eine Methoxy-, Äthoxy- oder Methoxyäthoxygruppe und R₂ ein Halogenatom darstellt,

und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Chlor-5-äthoxyvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und die pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Chlor-5-(methoxyäthoxy)-valerophenon-O-(2-amino-

äthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Chlor-6-methoxycaprophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Chlor-6-äthoxycaprophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Chlor-6-cyancaprophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von

4'-Chlor-5-cyanvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

9. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Brom-5-(2-methoxyäthoxy)-valerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

10. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Brom-5-Cyanvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

11. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von 4'-Brom-5-methoxyvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oxim und mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salzen davon.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen mit antidepressiver Wirkung.

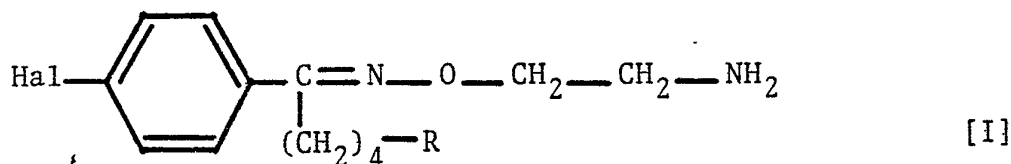
In der GB-PS 1 205 665 ist eine grosse Gruppe von Verbindungen antidepressiver, sedativer und/oder antikonvulsiver Wirkung beschrieben. Die antidepressive Wirkung der bekannten Verbindungen kann gegebenenfalls auf Monoaminoxidasehemmung beruhen.

Monoaminoxidasehemmende Verbindungen lassen sich besonders schwer hantieren. Sie weisen oft ernste Nebenwirkungen auf, 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 nur noch 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 aufweisen und ausserdem weitgehend frei von Nebenwirkungen sind.

Es wurde gefunden, dass Verbindungen der Formel



und ihre mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren gebildeten Salze diese Anforderungen erfüllen. In dieser Formel stellt Hal ein Chlor- oder Bromatom und R eine Äthoxy-, Methoxymethyl-, Äthoxymethyl-, Methoxyäthoxy-, Cyan- oder Cyanmethylgruppe dar, wenn Hal ein Chloratom ist und eine Cyan-, Methoxy- oder Methoxyäthoxygruppe, wenn Hal ein Bromatom ist. Die antidepressive Wirkung der erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen macht sich sowohl durch eine starke Potenzierung von Noradrenalin als auch durch eine Serotoninpotenzierung bemerkbar. Die Verbindungen weisen jedoch keine Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmwirkung auf.

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

Die neuen Verbindungen weisen ferner eine sehr geringe Toxizität und Neurotoxizität auf.

In der nachstehenden Tabelle sind Eigenschaften der Verbindungen der Formel I und der am engsten verwandten bekannten Verbindungen angegeben.

Tabelle

Verbindung Hal	Formel I R	Noradr. pot.	Serot. pot.	MAO- Hemmung	Magenulcer.	Broncho- striktur
Cl	OC ₂ H ₅ *	4,3	36	>215	—	—
Cl	CH ₂ OCH ₃ **	5,3	36	>215	—	—
Cl	CH ₂ OC ₂ H ₅ **	7,4	54	>215	—	—
Cl	OC ₂ H ₄ OCH ₃ **	4,0	41	>215	—	—
Br	OC ₂ H ₄ OCH ₃ *	6,6	35	>215	—	—
Cl	CN**	6,8	20	>215	—	—
Cl	CH ₂ CN**	11	38	>215	—	—

Tabelle

Verbindung Hal	Formel I R	Noradr. pot.	Serot. pot.	MAO- Hemmung	Magenulcer.	Broncho- striktur
Br	CN**	11,2	20	>215	—	—
Br	OCH ₃ *	6,6	22	>215	—	—
Cl	H**	5,6	12	>215	+	—
Cl	CH ₃ ***	1,9	14	>215	+	+
Br	CH ₃ **	3,1	10	>215	+	—

Die Zahlen in dieser Tabelle sind ED₅₀-Werte, in mg/kg ausgedrückt, wobei * = Fumarat 1:1; ** = Hydrochlorid; *** = Maleat 1:1 bedeutet.

Die Noradrenalinpotenzierung (Noradr. pot.) wurde mittels Tetrabenazintest bestimmt. Dabei wurde fünf männlichen Albinomäusen eine Menge der Testverbindung oral verabreicht. Nach 45 Minuten wurde den Tieren subkutan 80 mg/kg Tetrabenazin eingespritzt. Nach wiederum 45 Minuten wurde der Ptosegrad bestimmt und mit der Ptose von Tieren verglichen, denen nur Tetrabenazin verabreicht worden war. Aus den Ergebnissen wurde der ED₅₀-Wert ermittelt.

Die Serotoninpotenzierung (Serot. pot.) wurde mittels 5-Hydroxytryptophantest bestimmt. Dazu wurden die Testverbindungen in einer Reihe von Dosierungen oral isolierten männlichen Albinomäusen (fünf Mäuse pro Dosierung) 1 Stunde vor der intraperitonealen Verabreichung von 150 mg/kg dl-5-Hydroxytryptophan verabreicht. 30 Minuten nach dieser Schwellendosierung wurden die einzelnen Mäuse hinsichtlich der folgenden 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-Hemm.) wurde mittels Versuchen bestimmt, bei denen fünf männlichen Albinomäusen eine Menge der Testverbindung oral verabreicht wurde. Eine Stunde später wurde den Tieren subkutan Tryptaminhydrochlorid in einer Menge von 250 mg/kg eingespritzt. Diese Menge verursachte keine Sterblichkeit bei Tieren, denen die Testverbindung nicht verabreicht worden war, wohl aber bei Tieren, denen ein wirksamer Stoff verabreicht wurde. 18 Stunden nach der Verabreichung von Tryptaminhydrochlorid wurde die Anzahl ge-

storbener Tiere bestimmt. Der ED₅₀-Wert wurde aus den erzielten Ergebnissen berechnet. Mit Hilfe des Verfahrens nach Metysová, «Arzneimittelforschung» 13, 1039 (1963) wurde bestimmt, ob, wenn 200 mg einer Testverbindung oral der Ratte verabreicht wird, Magenulceration auftritt.

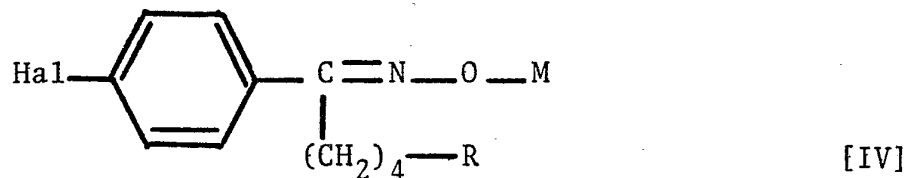
Mit dem Verfahren nach Konzett-Rössler, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, (1940) wurde geprüft, ob eine Testverbindung nach intravenöser Verabreichung von 3 mg Bronchostriktur herbeiführt. Eine Herabsetzung der Atmungsfunktion durch Bronchostriktur macht sich dabei durch ein geringeres Volumen eingeatmeter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

Aufgrund ihrer Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besonders gut geeignet zur Anwendung bei der Behandlung neurotischer und psychotischer Störungen. Die Verbindungen können denn auch als Psychostimulans bei der Behandlung depressiver Patienten verwendet werden.

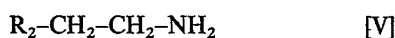
Die Menge, die Häufigkeit und die Weise der Verabreichung können von Fall zu Fall verschieden sein, auch in Abhängigkeit von der Art und dem Ernst der Störungen. Im allgemeinen wird für Erwachsene eine tägliche Dosis von 10 bis 500 mg oral verwendet werden. In der Regel ist eine Menge von 50 bis 200 mg genügend.

Die Verbindungen werden vorzugsweise in Form von Pillen, Dragées, Kapseln, Pulvern, Injektionsflüssigkeiten und dergleichen verwendet. Die Verbindungen können gemäss an sich bekannten Verfahren zu solchen Präparaten verarbeitet werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze werden erfindungsgemäss dadurch hergestellt, dass eine Verbindung der Formel IV



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

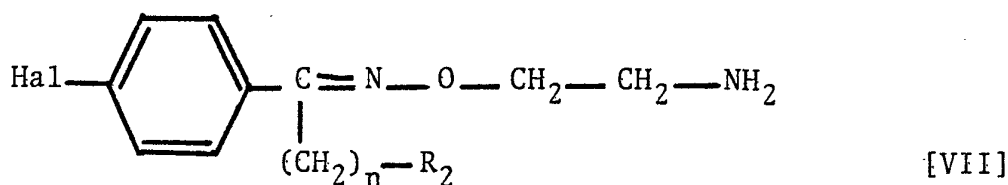


oder einem Salz davon zur Reaktion gebracht wird, in welcher Formel R₂ ein Halogenatom darstellt, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure übergeführt wird.

In der Verbindung der Formel V stellt R₂ vorzugsweise Chlor oder Brom dar.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Alkoholen, Äthern oder Dimethylformamid durchgeführt. Falls M ein Wasserstoffatom darstellt, wird vorzugsweise ein Säurebinder, wie ein Alkoholat, zugesetzt. Die Reaktionstemperatur liegt in der Regel zwischen 0 und 50 °C.

Ein anderes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht aus der Reaktion einer Verbindung der Formel VII



mit einer Verbindung der Formel



In diesen Formeln haben die Symbole die gleiche Bedeutung wie in der Formel I, während n den Wert 4 oder 5 aufweist, M ein Alkalimetallatom darstellt, R' eine Methoxy-, Äthoxy- oder Methoxyäthoxygruppe und R₂ ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, ist.

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

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

Die Erfindung wird nachstehend anhand einiger Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

4'-Chlor-6-cyancaprophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximhydrochlorid

5,0 Millimol (1,25 g) 4'-Chlor-6-cyancaprophenonoxim (Schmelzpunkt: 58 bis 59 °C), 5,2 Millimol (0,60 g) 2-Chlor-äthylaminhydrochlorid und 0,7 g KOH-Pulver wurden in dieser Reihenfolge unter Rühren bei 10 °C 12,5 ml Dimethylformamid (DMF) zugesetzt.

Nach zweitägigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das DMF im Vakuum entfernt; der Rückstand wurde in Wasser gebracht und dann wurden 2n Salzsäure zugesetzt bis ein pH-Wert von 3 erreicht war.

Das verbleibende Oxim wurde mit Hilfe von Äther entfernt, wonach 15 ml 2n Natronlauge zugesetzt wurden. Danach wurde dreimal mit Äther extrahiert. Die gesammelten Ätherschichten wurden mit einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Äthers im Vakuum wurde der Rückstand in äthanolischer Salzsäure aufgenommen. Nach

Abdampfen des Äthanol wurde der Rückstand aus Äther¹⁰ kristallisiert (Schmelzpunkt: 107 bis 108,5 °C).

Beispiel 2

4'-Brom-5-cyanvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximhydrochlorid

¹⁵ Auf entsprechende Weise wurde aus 4'-Brom-5-cyanvalerophenonoxim (Schmelzpunkt: 86,5 bis 88 °C) die in der Überschrift genannte Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 178 bis 179 °C erhalten.

Beispiel 3

4'-Chlor-5-äthoxyvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximfumarat (1 : 1)

²⁰ 12 Millimol (3,9 g) 4',5-Dichlorvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximhydrochlorid (1 : 1) (Schmelzpunkt: 140 bis 141,5 °C) wurden einer Lösung von 240 Milligrammatom (5,5 g) Natrium in 100 ml absolutem Äthanol zugesetzt. Dann wurde 8 Stunden lang auf 70 °C erhitzt. Anschliessend wurde bei 0 °C mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert und das Natriumchlorid wurde abfiltriert. Der Alkohol wurde im ³⁰ Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Dieser Lösung wurden 5 ml 50%ige Natronlauge zugesetzt und dann wurde dreimal mit 40 ml Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung (einmal) und Wasser (einmal) gewaschen, wonach ³⁵ über Natriumsulfat getrocknet wurde. Der Äther wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde in absolutem Äthanol gelöst. Die Lösung wurde mit einer äquimolaren Menge Fumarsäure angesäuert. Die in der Überschrift genannte Verbindung kristallisiert aus der Lösung. ⁴⁰ Schmelzpunkt: 150,5 bis 152 °C.

Beispiel 4

4'-Brom-5-methoxyvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximfumarat (1 : 1)

⁴⁵ Auf entsprechende Weise wurde aus 4'-Brom-5-chlorvalerophenon-O-(2-aminoäthyl)-oximhydrochlorid (Schmelzpunkt: 141 bis 142 °C), die in der Überschrift genannte Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 151,5 bis 152,5 °C erhalten.