

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 151009 B

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: 4375/76

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 147/14

(22) Indleveringsdag: 29 sep 1976

(41) Alm. tilgængelig: 03 apr 1977

(44) Fremlagt: 12 okt 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 02 okt 1975 GB 40419/75

(71) Ansøger: *LABORATOIRE L. LAFON; 1 rue Georges Mederic; 94701 Maisons Alfort, FR

(72) Opfinder: Louis *Lafon; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzhydrysulfinylforbindelser og fysiologisk acceptable sy-readditionssalte deraf**

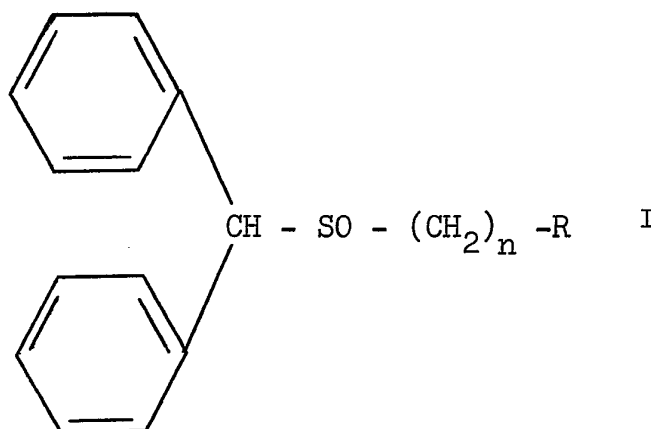
(56) Fremdragne publikationer

Japansk patentansøgning nr. 15839/64

DK 151009 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzhydrylsulfinylforbindelser med den nedenfor viste almene formel I og fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf. De omhandlede forbindelser er terapeutisk nyttige, især ved behandling af lidelser i centralnervesystemet.

Benzhydrylsulfinylforbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har den almene formel

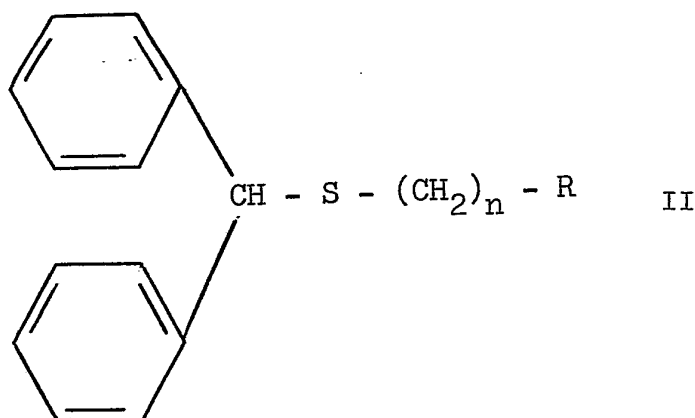


hvor n er 1, 2 eller 3, og R er en nitrogenholdig gruppe valgt blandt

a) aminogrupeer NR^1R^2 , hvor R^1 er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer, og R^2 er hydrogen, alkyl med 1-3 carbonatomer eller $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, eller hvori R^1 og R^2 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan danne en 5-7-leddet heterocyclisk gruppe valgt blandt morpholin, piperidin, pyrrolidin, 4-methyl-piperidin og azepin, og

b) grupperne C(=O)-NHOH , C(=NH)-NH_2 og C(=NH)-NHOH , idet n ikke kan være 3, når R er C(=O)-NHOH .

De omhandlede forbindelser med formel I fremstilles ifølge opfindelsen ved, at man oxiderer en svovlforbindelse med formlen



hvor n og R har samme betydning som defineret ovenfor, med hydrogenperoxid, hvorefter man om ønsket omdanner den således opnåede frie base til et syreadditionssalt.

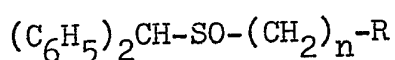
Fortrinsvis udføres oxidationen af svovlforbindelsen II i eddikesyre med koncentreret hydrogenperoxid, nærmere bestemt hydrogenperoxid med en volumenstyrke på 110 (d.v.s. vand indeholdende mindst 33% hydrogenperoxid). Under denne oxidation må man undgå dannelse af større mængder af den tilsvarende sulfoxidforbindelse. Hvis man i praksis arbejder ved 100°C i en time eller derover med hydrogenperoxid med en volumenstyrke på 110-124, opnås i det væsentlige kun det ovennævnte sulfonylderivat. For kun at opnå sulfinylderivatet kan man endvidere arbejde ved en temperatur på 50°C eller derover (generelt 1 time eller mere). Da reaktionen er exotherm, opnår man ved simpel blanding af reaktanterne i eddikesyre uden supplerende opvarmning en temperatur på $37-45^\circ\text{C}$.

Som det fremgår af de følgende eksempler, kan man anvende næsten støkiometriske mængder af hydrogenperoxid og svovlforbindelsen II. Eksemplerne illustrerer endvidere fremstillingen af svovlforbindelsen II, der anvendes som udgangsmateriale, og fremstillingen af additionssalte ud fra baser med formlen I (f.eks. ved omsætning af den fri base med en mineralsk eller organisk syre). Blandt de syrer, der kan anvendes, kan især nævnes saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre, myresyre, maleinsyre, fumar-syre, oxalsyre, ascorbinsyre, citronsyre, eddikesyre,

methansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, mælkesyre, ravsyre, benzoesyre, salicylsyre, acetylsalicylsyre, æblesyre, vinsyre, glutaminsyre og asparaginsyre.

I tabel I nedenfor er opregnet et antal forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

TABEL I



Eksempel	Kode nr.	n	R	Smeltepunkt, °C
1	CRL 40028	1	C(=O)NHOH	159-160
2(x)	CRL 40048	1	C(=NH)NHOH	150 (dek.)
3(x)	CRL 40221	2	morpholino	166-168
4(x)	CRL 40222	2	piperidino	206-210 (dek.)
5	CRL 40260	2	C(=O)NHOH	159-160
6(x)	CRL 40261	2	C(=NH)NHOH	164-166
7(x)	CRL 40277	3	C(=NH)NHOH	200-204 (dek.)

(x) i form af hydrochloridet

De i tabel I anførte forbindelser har følgende egenskaber:

CRL 40028: I virkningen overfor apomorfin er der ingen indvirkning på stereotypien. Forbindelsen forøger motiliteten og er uden indvirkning på stereotypi fremkaldt af amfetamin i intraperitoneale doser på 2 mg/kg.

CRL 40048: Analog indvirkning på centralnervesystemet. Inden indvirkning på apomorfin-fremkaldt stereotypi. Forbindelsen forøger motiliteten og er uden indvirkning på stereotypi fremkaldt af amfetamin.

CRL 40221: Ingen indvirkning på apomorfin-fremkaldt stereotypi. Forbindelsen forøger motiliteten og forøger også den amfetamin-fremkaldte stereotypi.

CRL 40222: Samme virkningsmønster som CRL 40221.

crl 40260: Ingen indvirkning på stereotypi fremkaldt af apomorfin. Hypomotilitet. Forøger den amfetamin-fremkaldte stereotypi.

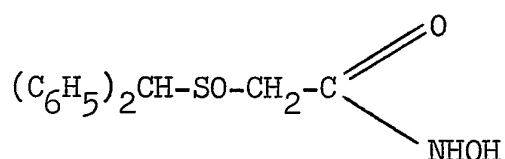
CRL 40261: Samme virkningsmønster som CRL 40221 og CRL 40222.

crl 40277: Samme virkningsmønster som CRL 40221, CRL 40222 og CRL 40261.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved de følgende eksempler. I eksemplerne er alle smeltepunkter bestemt på en Köfler-bænk.

EKSEMPEL 1

Benzhydrylsulfinyl-acetohydroxamidsyre



kodenummer CRL 40028

a) Diphenylmethanthiol

I en tréhalset 500 ml kolbe forsynet med en central mekanisk omrører, en tilførselstragt og en svaler på de to andre halse indføres 15,2 g (0,2 mol) thiourinstof og 150 ml demineraliseret vand.

Reaktionsblandingens temperatur øges til 50°C, og samtidig med, at opvarmningen fortsættes, tilsættes på én gang 49,4 g (0,2 mol) bromdiphenylmethan.

Efter kogning under tilbagesvaling i ca. 5 minutter blev opløsningen klar og afkøledes til 20°C, hvorefter der dråbevis tilsattes 200 ml 2,5 N natriumhydroxid ved samme temperatur.

Temperaturen hæves påny til kogning under tilbagesvaling i 30 minutter, hvorefter der afkøles til 15-25°C. Den vandige opløsning gøres sur ved tilsætning af 45 ml koncentreret saltsyre. Den fremkomne olie ekstraheres med 250 ml diethylether, og den organiske fase vaskes med 4 x 80 ml vand og tørres herefter over magnesiumsulfat. Der opnås herved 39 g diphenylmethanthiol i rå tilstand. Udbytte = 97,5%.

b) Benzhydrylthioeddikesyre

I en 250 ml kolbe forsynet med en magnetisk omrører og en svaler anbringes 10 g (0,05 mol) diphenylmethanthiol og 2 g (0,05 mol) natriumhydroxid i opløsning i 60 ml demineraliseret vand. Reaktionsblandingen henstår i 10 minutter under omrøring, hvorefter der på én gang tilsættes en opløsning bestående af 7 g (0,075 mol) chloreddikesyre, 3 g (0,075 mol) natriumhydroxid i pastiller og 60 ml demineraliseret vand.

Der opvarmes til 50°C i løbet af 15 minutter. Opløsningen vaskes med 50 ml ether, og der dekanteres, hvorefter opløsningen gøres sur med koncentreret saltsyre. Efter filtrering opnås 10,2 g benzhydrylthioeddikesyre, smeltepunkt 129-130°C, udbytte = 79%.

c) Benzhydrylthioethylacetat

En blanding bestående af

10,2 g (0,03595 mol) benzhydrylthioeddikesyre,

100 ml vandfri ethanol og

2 ml svovlsyre

opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 7 timer.

Efter endt opvarmning afdampes ethanolen under vakuum, og den olieagtige remanens opløses i 100 ml ethylether, hvorefter den organiske opløsning vaskes med vand og herefter med en vandig natriumcarbonatopløsning, indtil vaskevæsken reagerer neutralt. Efter tørring over natriumsulfat afdampes opløsningsmidlet. Der opnås således 10,5 g benzhydrylthioethylacetat. Udbytte = 93%.

d) Benzhydrylthioacetohydroxamidsyre

Man fremstiller følgende tre opløsninger:

1 - Benzhydrylthioethylacetat	10,8 g (0,0378 mol)
- methanol	40 ml
2 - hydroxylaminhydrochlorid	5,25 g (0,0756 mol)
- methanol	40 ml
3 - kaliumhydroxidpastiller	7,5 g (0,0134 mol)
- methanol	40 ml

Der opvarmes til opnåelse af klare opløsninger, og når temperaturen er nået over 40°C, hældes den methanoliske opløsning af kaliumhydroxid i den alkoholiske opløsning af hydroxylaminhydrochlorid. Endelig tilsættes opløsningen af benzhydrylthioethylacetat ved en temperatur på 5-10°C. Efter 10 minutters kontakttid filtreres natriumchloridet fra, og den klare opløsning holdes i 15 timer ved stuetemperatur. Methanolen afdampes under reduceret tryk, og den tiloversblevne olie opløses i 100 ml vand. Den vandige

opløsning gøres sur ved tilsætning af 3N saltsyre. Den herved udkrystalliserede hydroxamidsyre frafiltreres, vaskes med vand og tørres. Der opnås 9,1 g af produktet med et udbytte på 87,5%, smeltepunkt 118-120°C.

e) CRL 40028

10,4 g (0,038 mol) benzhydrylthioacetohydroxamidsyre oxideres ved 40°C i 2 timer med 3,8 ml (0,038 mol) hydrogenperoxid med en volumenstyrke på 110 i 100 ml eddikesyre.

Efter afsluttet oxidation afdampes eddikesyre under reduceret tryk, og den tiloversblevne olie opløses i 60 ml ethylacetat. Det udkrystalliserede produkt frafiltreres og oprenses ved omkrystallisation fra en blanding af ethylacetat og isopropylalkohol (3:2 volumen/volumen). Der opnås således 8 g af forbindelsen CRL 40028, udbytte 73%, smeltepunkt 159-160°C. Opløseligheden i vand er mindre end 1 g/l.

EKSEMPEL 2

Benzhydrylsulfinylacetamidoximhydrochlorid

$(C_6H_5)_2CH-SO-CH_2-C(=NH)NHOH, HCl$
Kode nr. CRL 40048

a) Benzhydrylthioacetoneitril

I en 250 ml kolbe forsynet med magnetomrører anbringes 20 g (0,1 mol) diphenylmethanthiol, 50 ml vandfri ethanol og 100 ml (0,1 mol) 1 N natriumhydroxidopløsning.

Efter 15 minutters kontakttid ved stuetemperatur tilsættes dråbevis 6,91 ml (0,11 mol) chloracetoneitril, hvorefter der igen hengår 30 minutters kontakttid. Når reaktionen er tilendebragt, afdampes ethanolen under reduceret tryk, hvorefter

den uopløselige nitril ekstraheres med 150 ml ethylacetat. Den organiske fase vaskes tre gange med 50 ml vand og tørres over magnesiumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet opløses den tiloversblevne olie i en minimal mængde isopropanol, hvorved der opnås 13,3 g benzhydrylthioacetoneitril, smeltepunkt 77-78°C, udbytte 55,6%.

b) Benzhydrylthioacetamidoximhydrochlorid

I en enhalset kolbe på 250 ml forsynet med magnetisk omrører og en svaler anbringes 11 g (0,11 mol) kaliumbicarbonat, 7,65 g (0,11 mol) hydroxylaminhydrochlorid og 50 ml demineraliseret vand.

Når den voldsomme luftudvikling, der fremkaldes ved frigivelse af carbondioxid, er ophørt, tilsættes på én gang 13,3 g (0,0556 mol) benzhydrylthioacetoneitril i en opløsning i 200 ml butanol, hvorved temperaturen af reaktionsblandingen hæves til kogepunktstemperaturen for azetropen vand-butanol i 3 timer. Når reaktionen er tilendebragt, afdampes opløsningsmidlerne under reduceret tryk, og den tiloversblevne olie opløses i 150 ml ethylacetat og vaskes med to gange 50 ml vand, hvorefter den organiske opløsning tørres over magnesiumsulfat. Efter frafiltrering af magnesiumsulfat udfældes amidoximhydrochloridet ved tilsætning af saltsyre ether. Der opnås således 15,3 g benzhydrylthioacetamidoximhydrochlorid, hvis frie base, der frigives med ammoniak, smelter ved 112°C. Udbytte = 89%.

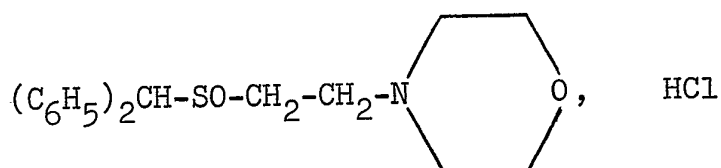
c) CRL 40048

15,4 g (0,05 mol) benzhydrylthioacetamidoximhydrochlorid oxideres ved 45°C i 1 time med 5 ml (0,05 mol) hydrogenperoxid med en volumenstyrke på 110 i 120 ml ren krystalliserbar eddikesyre. Når oxidationen er tilendebragt, afdam-

pes eddikesyren under reduceret tryk, og den tiloversblevne olie opløses i 300 ml demineraliseret vand og gøres basisk ved tilsætning af ammoniak efter filtrering af den vandige opløsning over aktivt kul. Den udkrystalliserede amidoximbase smelter ved 143°C. Den frafiltreres, tørres og opløses i 100 ml acetone. Hydrochloridet udfældes ved tilsætning af saltsur ether, og der opnås således 11,5 g af forbindelsen CRL 40048, der dekomponerer ved 150°C. Udbytte = 71%. Chloranalyse (Volhard):
 beregnet: 10,92%
 fundet : 11,17%
 Opløselighed i vand: 100 g/l.

EKSEMPEL 3

N-[2-(benzhydrylsulfinyl)-ethyl]-morpholin-hydrochlorid



Kode nr. CRL 40221

a) N-[2-(benzhydrylthio)-ethyl]-morpholin-hydrochlorid

I en trehalset 500 ml kolbe forsynet med magnetisk omrører, en tilledningstragt og en svaler anbringes 7,6 g (0,1 mol) thiourinstof og 100 ml demineraliseret vand. Der opvarmes til 50°C, hvorefter der tilsættes 20,25 g (18 ml, 0,1 mol) chlอร์ดiphenylmethan. Der koges under tilbagesvaling, indtil opløsningen bliver klar, hvorefter der afkøles til 20°C. Herefter tilsættes dråbevis 200 ml 2,5 N natriumhydroxid.

Den fremkomne opløsning (der indeholder det således dannede natriumbenzhydrylthiolat) koges herefter under tilbagesvaling i 1 time, hvorefter den afkøles til 50°C. Derpå til-

sættes dråbevis en opløsning af 18,6 g (0,1 mol) 2-chlorethylmorpholinhydrochlorid i 80 ml vand, og endelig koges blandingen under tilbagesvaling i 2 timer.

Efter afkøling ekstraheres den dannede olie med ether, og ekstrakten ekstraheres med tre gange 70 ml 1 N saltsyre. I surt vandigt medium udfolder produktet, som tørres og omkrystalliseres fra isopropanol. Der opsamles således 26,6 g N-2-(benzhydrylthio)-ethyl-morpholinhydrochlorid. Smeltepunkt 176°C. Udbytte i forhold til chlอร์ดiphenylmethan: 76%.

b) CRL 40221

24,8 g (0,0711 mol) af det ovennævnte hydrochlorid opløses i 70 ml ren eddikesyre og oxideres med 6,4 ml hydrogenperoxid med en volumenstyrke på 125 . Reaktionen gennemføres ved 40°C i 1 time og 30 minutter. Eddikesyren afdampes herefter under vakuum, og den fremkomne olie opløses i ether, hvorpå CRL 40221 udkrystalliserer i acetone. Der opsamles således 18,9 g af produktet. Smeltepunkt = 166-168°C.

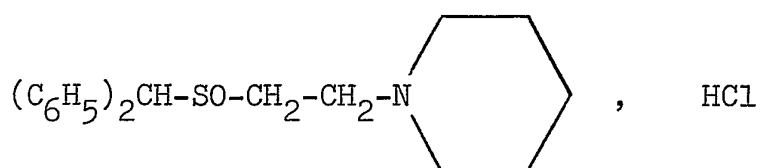
Totalt udbytte = 52%. Chloranalyse (Volhard):

teoretisk 9,7%

beregnet 9,7%

EKSEMPEL 4

N-[2-(benzhydryl-sulfinyl)-ethyl]-piperidin, hydrochlorid



Kode nr. CRL 40222.

Man går frem som i eksempel 3, hvorved man opnår N- 2-(benzhydrylthio)-ethyl -piperidinhydrochlorid (smeltepunkt = 174-176°C). Oxidationen af svovlforbindelsen med hydrogenperoxid giver CRL 40222. Smeltepunkt 206-210°C (under dekomponering), totalt udbytte = 50%.

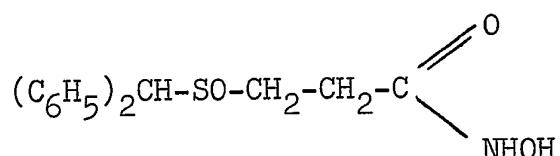
Chloranalyse:

teoretisk 9,75%

fundet 9,80%.

EKSEMPEL 5

3-(benzhydrylsulfinyl)-propionhydroxamidsyre



Kode nr. CRL 40260.

a) 3-(benzhydrylthio)-methylpropionat

Der fremstilles en opløsning af 0,1 mol natriumbenzhydrylthiolat i stærkt alkalisk medium (fremstillet som anført i eksempel 3a). Til denne opløsning sættes ved 60°C en opløsning af 0,15 mol natrium-3-chlorpropionat (opnået ved at opløse 0,15 mol (16,3 g) 3-chlorpropionsyre og 0,075 mol (7,6 g) natriumcarbonat i vand). Herefter hæves temperaturen til kogning, og der koges med tilbagesvaling i en halv time, afkøles og filtreres over carbon. Opløsningen gøres sur med koncentreret saltsyre, hvorved der udfældes 3-(benzhydrylthio)-propionsyre. Smeltepunkt 88-90°C. Udbytte i forhold til chlordiphenylmethan = 59%.

Den tilsvarende methylester fremstilles herefter ved at opløse 16 g (0,059 mol) af den ovennævnte syre i 40 ml

1,2-dichlorethan tilsat 10 ml methanol og 0,1 ml koncentreret svovlsyre. Hele opløsningen bringes til kogning under tilbagesvaling i 5 timer, og der afkøles og dekanteres, hvorefter den vandige fase fjernes. Den organiske fase vaskes med en mættet natriumbicarbonat-opløsning og herefter med vand indtil neutral pH i vaskevandet. Efter tørring over magnesiumsulfat og afdampning af opløsningsmidlet opsamles 15,7 g (0,055 mol) af esteren (en gul, klar olie). Udbytte i forhold til syren: 93%. Udbytte i forhold til chlordiphenylmethan = 55%.

b) 3-(benzhydrylthio)-propionhydroxamidsyre

Man sætter 0,055 mol (15,7 g) af den ovennævnte ester, opløst i 50 ml methanol, til en opløsning af 0,15 mol hydroxylamin (fremstillet ved at neutralisere 0,15 mol (10,4 g) hydroxylaminhydrochlorid med 0,15 mol natrium-methylat). Hele blandingen holdes ved stuetemperatur i 48 timer, hvorefter natriumchloridet filtreres fra. Methanolen afdampes, og resten opløses i base. Opløsningen filtreres over carbon og gøres sur med koncentreret saltsyre, hvorefter man opnår den ønskede hydroxamidsyre (8,3 g). Efter omkrystallisation fra benzen isoleres 7,6 g af den rene hydroxamidsyre. Smeltepunkt 106-108°C. Udbytte i forhold til esteren: 48%.

c) CRL 40260

0,0264 mol (7,6 g) af den ovennævnte hydroxamidsyre opløst i 27 ml vandfri eddikesyre omsættes med 2,4 ml hydrogenperoxid (volumenstyrke 124). Man lader opløsningen henstå i 90 minutter ved 40-45°C, afdamper eddikesyren og optager resten i 50 ml ethylacetat. Forbindelsen CRL 40260 udkrystalliserer. Den omkrystalliseres fra isopropanol, hvorved der opnås 7,1 g produkt med et smeltepunkt

på 159-160°C. Udbyttet ved oxidationen = 88%, det totale udbytte = 23,5%.

EKSEMPEL 6

3-(benzhydrylsulfinyl)-propionamidoximhydrochlorid

Kode nr. CRL 40261.

a) 3-(benzhydrylthio)-propionitril

Der fremstilles en opløsning af 0,1 mol benzhydrylthiolat (jfr. eksempel 3a), hvorefter der ved 60-70°C tilsættes 9 ml (0,115 mol) β -chlorpropionitril. Der opvarmes herefter til kogning under tilbagesvaling i 30 minutter, hvorpå der afkøles, og olien ekstraheres med ether, vaskes med vand og tørres. Efter afdampning af opløsningsmidlet opsamles 24,5 g af nitrilen (grøn, klar olie). Udbytte = 97%.

b) 3-(benzhydrylthio)-propionamidoxim-hydrochlorid

24,5 g af den ovennævnte nitril opløses i 100 ml butanol. Til opløsningen sættes en opløsning af 0,25 mol hydroxylamin i 50 ml vand (opnået ved at neutralisere 17,4 g hydroxylamin-hydrochlorid med 21 g natriumbicarbonat). Blandingen opvarmes til kogepunktstemperaturen for butanol-vand (2:1) azeotropen. Der omrøres kraftigt i mindst 4 timer. Efter afkøling afdampes butanolen, og resten opløses i vand. Herved udfældes 3-(benzhydrylthio)-propionamidoximen. Der opsamles 19,1 g af basen (hvidt pulver opløselig i alkohol, smeltepunkt 106-108°C). Hydrochloridet fremstilles ved at sætte saltsyre til en suspension af basen i vand indtil sur pH. Hydrochloridet er opløseligt i varme, og det krystalliserer atter ved

afkøling af den sure opløsning. Der opnås 18,4 g 3-(benzhydrylthio)-propionamidoxim-hydrochlorid. Smeltepunkt 186-188°C. Totalt udbytte = 57%.

c) CRL 40261

18,4 g (0,057 mol) af det ovennævnte hydrochlorid om-sættes, opløst i 60 ml eddikesyre, med 5,2 ml hydrogen-peroxid (volumenstyrke 124) ved 40-45°C i løbet af ca. 90 minutter. Eddikesyren afdampes, og resten opløses i ethylacetat, hvorved titelforbindelsen udkrystalliserer. Der omkrystalliseres i vand og 17,3 g af produktet isoleres. Smeltepunkt 164-166°C. Totalt udbytte = 51%.

EKSEMPEL 7

4-(benzhydrylsulfinyl)-butyramidoxim-hydrochlorid

Kode nr. CRL 40277.

Ved at gå frem som angivet i eksempel 6 opnår man henholdsvis:

- 4-(benzhydrylthio)-butyronitril, der foreligger i form af en klar olie,
- 4-(benzhydrylthio)-butyramidoxim (smeltepunkt = 78-80°C) og det tilsvarende hydrochlorid (smeltepunkt = 132-133°C), og
- forbindelsen CRL 40277, smeltepunkt = 200-204°C (under dekomponering).

Visse af de omhandlede forbindelser har været underkastet farmaceutiske forsøg, hvis resultater er opsummeret nedenfor. Forsøgene viser, at de omhandlede forbindelser har indvirkning på centralnervesystemet.

A. Forsøg med CRL 40028 (eksempel 1)Toxicitet

LD₅₀ hos mus ad gastrisk vej er 1950 mg/kg. Ad intraperitoneal vej hos mus observeres ingen dødelighed med doser på 256, 512 og 1024 mg/kg. LD₅₀ ad intraperitoneal vej synes at være mindst 2048 mg/kg.

Det faktum, at LD₅₀ ad gastrisk vej er nær ved LD₅₀ ad intraperitoneal vej, lader antage, at produktet let går igennem den intestinale barriere, og endvidere har man ved alle doser hos dyret konstateret en stimulering.

Interaktion med apomorfin

Grupper på seks rotter modtog CRL 40028 og 30 minutter senere en subcutan injektion med 0,5 mg/kg apomorfin. Det kunne konstateres, at CRL 40028 ikke havde nogen virkning over for den stereotype opførsel fremkaldt af apomorfin.

TABEL II

Indvirkning på motiliteten

	Antal stråler passeret på 30 min.	% i forhold til kon- trolgruppen	% varia- tion
Sammenligning	200	100	-
CRL 40028 64 mg/kg-30 min.	311	155	+55
CRL 40028 64 mg/kg - 1 time	424	212	+112
CRL 40028 64 mg/kg - 2 timer	376	188	+ 88
CRL 40028 64 mg/kg - 4 timer	234	117	+ 17

Det fremgår af tabel II, at CRL 40028 medfører en hypermotilitet, der fremkommer mindre end 30 minutter efter indgivelsen, når et maksimum efter 1 time og forsvinder efter 4 timer.

Indvirkning på motiliteten.

1 - Spontan motilitet

Allerede fra en dosis på 16 mg/kg med forbindelsen CRL 40028 stiger dyrets motoriske aktivitet. Denne virkning er repræsentativ for aktiviteten af CRL 40028, og man har søgt nøjere at analysere kinetikken. Grupper på 12 mus samt 24 kontroldyr har på forskellige tidspunkter modtaget forbindelsen CRL 40028 i doser på 64 mg/kg sammen med en gummiholdig opløsning som anført i skemaet i tabel V nedenfor.

2 - Residual motilitet

Der anvendes en teknik som beskrevet af P.B. Dews (The measurement of the influence of drugs on voluntary activity in mice; Br. J. Pharmacol. 8, 46-48 (1953)) og modificeret af J.R. Boissier og P. Simon (Action de la caféine sur la motilité spontanée de la souris; Arch. Int. Pharmac. Ther. 158, 212-221(1965)).

Musene, som anvendes ved forsøget, anbringes i lukkede aktivitetsmålerum 18 timer før den intraperitoneale indgivelse af testforbindelsen.

Man konstaterer et betydeligt fald i aktiviteten med tiden.

Målingerne foretages 30 minutter efter injektion af testforbindelsen og varer i 30 minutter.

Man fandt følgende resultater:

TABEL III

CRL 40028 mg/kg IP	Antal mus	Antal stråler passeret på 30 min.		% variation
0	23	13,8	± 5,24	-
8	12	14,3	± 5,47	+ 4
16	6	42,8	± 16,99	+ 211
32	12	64	± 22	+ 364
64	6	237,8	± 96	+1626 ^{xxx}
128	6	352,7	± 115,41	+2459 ^{xxx}

^{xxx} $p < 0,001$

Disse resultater viser, at virkningen af CRL 40028 er endnu mere tydelig, eftersom den spontane aktivitet reduceres på grund af dyrenes tilvænning til det lukkede rum.

3 - Motorisk genvinding efter hypoxisk aggression.

Efter anoxia modtog musene CRL 40028 i doser på 512, 128 og 132 mg/kg, hvilke giver en motorisk aktivitet en smule over kontrolgruppens aktivitet.

Det fremgår af ovennævnte forsøg, at CRL 40028 har stimulerende egenskaber på dyrets psykofarmakologi:

Stimulering og hyper-reaktivitet
hypermotilitet.

For endelig at undersøge, om CRL 40028 kan sammenlignes med amfetaminer eller psykostimulerende midler, er der udført sammenligningsforsøg med amfetamin og koffein, og resultaterne er anført i tabel IV.

TABEL IV

Forsøg	CRL 40028	Amfetamin	Coffein
Stimulering	+	++	++
Reaktivitet	↗	↗	↗
Temperatur (S)	± ₄	↗	↘
" (R)	0	↗	± ↗
Stereotypier	0	+	±
Forstærkning af apomorfint	0	+	+
Forstærkning af amfetamin	0		±
Anti-reserpin (temperatur)	±	+	+
" (ptosis)	0	+	0
Anti-oxotremorin (temperatur)	±	+	+
" (skælven)	+	+	0
" (perifere symp- tomer)	0	+	0
Fire plader (standardforsøg)	↗	↗	↗
Konvulsioner ved elektrochok	↘	↗	↗
Spontan motilitet	↗	↗	↗
Residualmotilitet	↗ +++		↗ +++
Motorisk regenerering efter hypoxi	↗ +++	(a) ↗	(a) ↗
Toxicitet hos gruppen	±	+	0
(a) dødelighed			

Indholdet af tabel IV forklares nærmere i det følgende:

Interaktion med amfetamin

Amfetamin injiceres i en dosis på 2 mg/kg I.P. 30 minutter efter indgivelse af CRL 40028 (6 rotter/dosis). CRL 40028 ændrer alt i alt ikke ved den stereotype opførsel induceret af amfetamin hos rotten. Forbindelsen har ikke samme virkning som amfetamin.

Interaktion med reserpin

Grupper på 6 mus modtager en intraperitoneal injektion med 2,5 mg/kg reserpin 4 timer før indgivelse af CRL 40028.

1) Indvirkning på temperaturen

Ved 256 og 64 mg/kg har CRL 40028 en delvis modsat rettet virkning i forhold til reserpins hypotermiske virkning.

a) Virkning på ptosis

CRL 40028 indvirker ikke på den øjenlågssænkning, der fremkaldes af reserpin.

Interaktion med oxotremorin

Rotterne (6 pr. dosis) modtog en intraperitoneal injektion med 0,5 g/kg oxotremorin 30 minutter efter indgivelsen af CRL 40028.

1) Virkning på temperaturen

CRL 40028 giver i visse doser (256, 16 og 4 mg/kg, men ikke 64 mg/kg) en vis indvirkning på oxotremorins hypotermiske virkning.

2) Virkning på rystelser

Forbindelsen CRL 40028 formindsker moderat i alle doser intensiteten af rystelserne fremkaldt af oxotremorin.

3) Virkning på de perifere cholinergiske symptomer

CRL 40028 ændrer ikke den øgede spytafsondring, tårefremkomst og afføring fremkaldt af oxotremorin.

Indvirkning på forsøg med fire plader, sammentrækning og
elektrochok

Forsøgene udføres på grupper på 20 mus, 30 minutter efter indgivelsen af CRL 40028.

Forbindelsen CRL 40028 medfører i stærke doser (256 og 64 mg/kg) en forhøjelse af antallet af strafpassager. I ringe dosis (4,1 mg/kg) synes den at fremkalde en moderat formindskelse af antallet af strafpassager. Forbindelsen udviser kun i kraftige doser (256 mg/kg) en meget moderat antagonisme over for de konvulsive virkninger af elektrochok.

TABEL V

Indvirkning på motiliteten
Forsøgsplan for indgivelse af testforbindelse

	-4 t	-2 t	-1 t	-30 min	0-30 min.
Kontrolstyr	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Aktivitetstmåling
CRL 40028 64 mg/kg - 4 t	CRL 40028	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Aktivitetstmåling
CRL 40028 64 mg/kg - 2 t	Gummiholdig opløsning.	CRL 40028	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Aktivitetstmåling
CRL 40028 64 mg/kg - 1 t	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	CRL 40028	Gummiholdig opløsning	Aktivitetstmåling
CRL 40028 64 mg/kg - 30 min	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	Gummiholdig opløsning	CRL 40028	Aktivitetstmåling

151009

Det fremgår af sammenligningsforsøgene, at CRL 40028 adskiller sig fra amfetaminerne ved:

mangel på stereotyp adfærd,

mangel på potensering af apomorfin og amfetamin,

mangel på antagonisme over for reserpin og

stort set ingen toxicitet hos musene.

CRL 40028 er således et psykostimulerende middel, der snarere nærmer sig coffein på trods af følgende forskelle:

mangel på potensering af apomorfin,

mangel på antagonisme over for reserpins hypotermi og

ingen forværring af virkningerne af elektrochok og hypoxi.

b) Forsøg med andre produkter

1) Forbindelsen CRL 40048 (eksempel 2) virker på centralnervesystemet. Den har en antagonistisk virkning på oxotremorin i fravær af den mydriatiske virkning. Forbindelsen potenserer de stereotype amfetaminer og fremkalder en hyperreaktivitet ved berøring hos mus.

3) CRL 400221 (eksempel 3) har et psykofarmakologisk spektrum, der minder om de tricycliske antidepressionsmidler:

antireserpinvirkning,

antioxotremorinvirkning

en potensering (metabolisk) af amfetaminernes stereotype virkning,

en beskyttelse imod konvulsioner fremkaldt af elektrochok,

en væsentlig mydriase og

hypotermisk virkning i stærk dosis.

Desuden har den (a) en vis virkning ved forsøget med de fire plader (som i imipramin og amitriphthylin, men ikke nortriphthylin) og (b) en sedation på doser nær ved den toxiske dosis (som imipramin og nortriptylin, men ikke amitriptylin). Endvidere medfører den en genoptagelse af

den motoriske aktivitet hos mus anbragt i et indelukke.

CRL 400221 viser ved en intreperitoneal indgivelse hos mus en LD_0 på over 512 mg/kg.

4) CRL 40222 (eksempel 4) virker på centralnervesystemet, og i forbindelsens psykofarmakologiske spektrum observeres:

en forhøjelse af den stereotype adværd fremkaldt af amfetamin,

en moderat virkning over for oxotremonin,

fravær af virkning over for reserpin og

en forhøjelse af den spontane motilitet hos mus (en ringe dosis på kun 1 mg/kg) og en stimulering af residualmotiliteten hos mus (ved dosis på 8 mg/kg).

CRL 40222 indgives ad intraperitoneal vej hos mus og udviser en LD_0 på over 128 mg/kg.

5) CRL 40260 (eksempel 5) er en ubetydeligt giftig forbindelse (dens LD_0 er over 1024 mg/kg hos mus ad intraperitoneal vej) og den medfører, i det psykotrope område hos dyret:

en sedation med hypomotilitet hos mus og rotter,

en formindskelse af den spontane motilitet hos mus og

en hyperreaktivitet hos mus og hos rotter.

6) CRL 40261 (eksempel 6) har følgende psykofarmakologiske spektrum:

en forhøjelse af varigheden af den stereotype adfærd fremkaldt af amfetamin hos rotter,

en forøgelse af den hypotermiske virkning, der skyldes reserpin (uden at modificere øjenlågssænkningen induceret af reserpin),

en moderat virkning over for oxotremonin og

en forhøjelse af den spontane motilitet hos mus (ved doser på 2,8 og 32 mg/kg).

LD_0 af CRL 40261 indgivet ad intraperitoneal vej er hos mus over 256 mg/kg.

7) CRL 400277 (eksempel 7) virker på centralnervesystemet. I det psykofarmakologiske spektrum kan man ved store doser observere følgende virkninger:

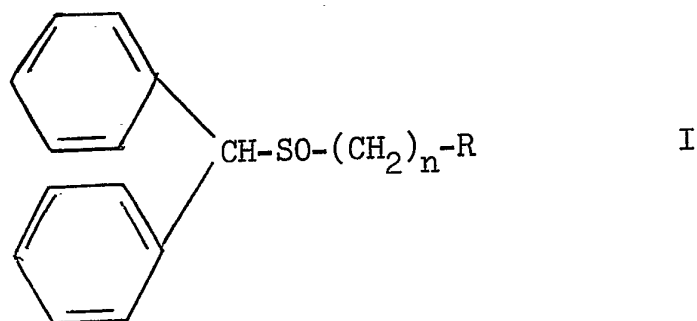
hypotermi, hypomotilitet, forværring af hypotermiske virkninger af reserpin og oxotremorin samt forværring af de letale virkninger af elektrochok, og ved mindre doser observeres følgende virkninger:

mere stimulerende aktiviteter, men med moderat intensitet, potensering af amfetamin og ikke-konstant residual-hypomotilitet.

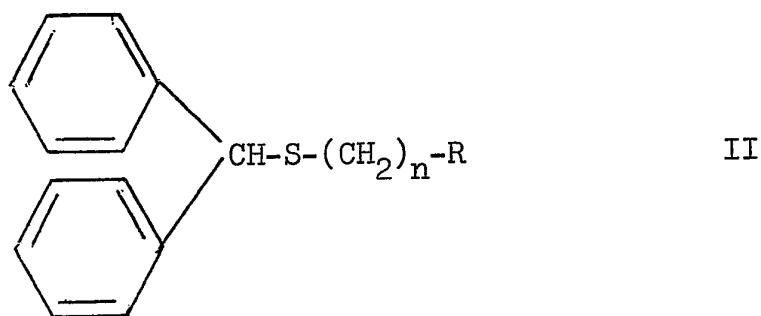
Ad peritoneal vej er LD_0 hos mus for forbindelsen CRL 400277 over 512 mg/kg.

P a t e n t k r a v:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzhydryl-sulfinylforbindelser med den almene formel:



hvor n er 1, 2 eller 3, og R er en nitrogenholdig gruppe valgt blandt $\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ og NR^1R^2 , hvor R^1 er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer og R^2 er hydrogen, alkyl med 1-3 carbonatomer eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, med den begrænsning, at n ikke kan være 3, når R er $\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, eller hvor R^1 og R^2 tilsammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, kan danne en 5-7-leddet heterocyclisk gruppe valgt blandt morpholin, piperidin, pyrrolidin, 4-methylpiperidin og azepin, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man oxiderer en svovlforbindelse med formelen



hvor n og R har samme betydning som defineret ovenfor, med hydrogenperoxid og om ønsket omdanner den således opnåede frie base til et syreadditionssalt.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at oxidationsreaktionen udføres med hydrogen-
peroxid i en koncentration, der kan afgive mindst 110
volumen oxygen, i eddikesurt miljø ved en temperatur
mindre eller lig med 50°C.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at R er morpholin, piperidin, $C(=O)NHOH$ eller
 $C(=NH)NHOH$.