



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGGNINGSSKRIFT 63220

C Patentti myönnetty 10 05 1983

(45) Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 C 147/14,
C 07 D 233/20

(21) Patentihakemus — Patentansöknings 762810

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 01.10.76

(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 01.10.76

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 03.04.77

(44) Nähtävölkäpanon ja kuuljulkalsun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.01.83

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 02.10.75

Englanti-England(GB) 40419/75

(71) Laboratoire L. Lafon, 1 rue Georges Médéric, 94700 Maisons Alfort,
Ranska-Frankrike(FR)

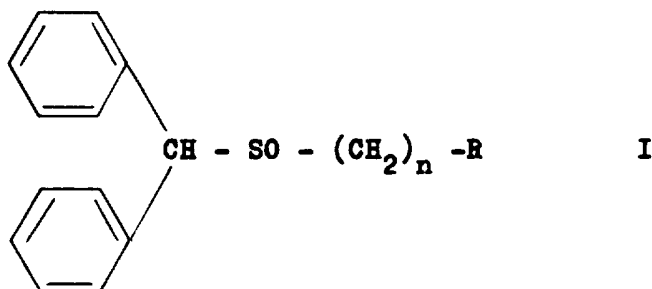
(72) Louis Lafon, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien keskushermostoon terapeuttisesti vaikuttavien bents-
hydriylisulfiniyylien valmistamiseksi - Förfarande för framställning
av nya benshydriylsulfiniylor med terapeutisk verkan på det centrala
nervsystemet

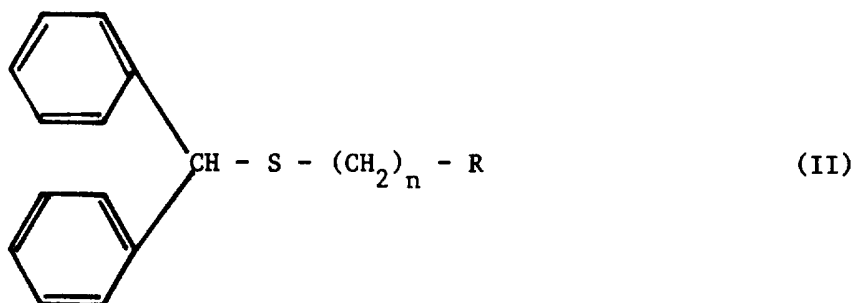
**Tämä keksintö koskee bentshydriylisulfiniyylijohdannaisten valmistusmene-
telmää, joiden kaava on alla esitetty I. Saadut tuotteet voidaan käyttää
terapeuttisina aineina erityisesti keskushermoston lääkkeinä.**

**Keksinnön mukainen menetelmä antaa mahdollisuuden valmistaa uusia
bentshydriylisulfiniyylijohdannaissia, joiden yleinen kaava on:**



jossa n on kokonaisluku jonka arvo on 1, 2 tai 3 ja R on $-C(=O)-NHOH$, $-C(=NH)-NHOH$, 2- Δ^2 -imidatsolinyyli ja haluttaessa niiden additiosuolat. Additiosuoloilla tarkoitetaan tässä happojen ja ammoniakkin muodostamia additiosuoloja.

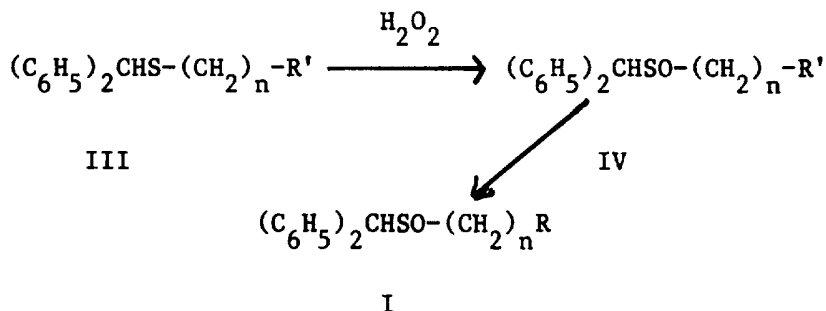
Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa hapettamalla vetyperoksidilla sulfidi, jonka kaava on



jossa n ja R tarkoittavat samaa kuin edellä.

Yhdisteen II hapetus suoritetaan edullisesti etikkahapossa väkevällä vetyperoksidilla, (ts. vetyperoksidi-vesiliuoksella jonka väkevyys on vähintään 33 paino-% vetyperoksidia = 110 l O_2 /l H_2O). Tässä hapetuksessa pitää välttää vastaavan sulfoksidijohdannaisen suurempien määrien muodostamista. Käytännössä, jos toimitaan 100°C :ssa yhden tunnin ajan, tai yli 1 tunti, vetyperoksidilla, jonka väkevyys on 110-124 l O_2 /l H_2O , ei käytännöllisesti ottaen saada kuin kyseistä sulfonyyli johdannaista; jottei saataisi muuta kuin sulfinyyli johdannaista, toimitaan lämpötilassa, joka on alempi tai yhtä suuri kuin 50°C (yhden tunnin ajan tai kauemmin). Koska reaktio on eksoterminen, sekoittamalla yksinkertaisesti lähtöaineet keskenään etikkahapossa, lämpötila nousee ilman lisälämmitystä arvoon $37-45^\circ\text{C}$.

Edellä esitetty menetelmä voidaan korvata vastaavalla menetelmällä, jossa aluksi muodostetaan kaavan IV mukainen bentshydriylisulfinyyli johdannaisten, jossa R' on tyypeä sisältävän ryhmän R esiaste (alempi alkoksikarbonyyliryhmä), ja sitten R ryhmä liitetään molekyyliin seuraavan mekanismin mukaan:



jossa sovelletaan tunnettuja reaktioita.

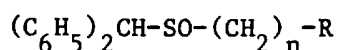
Esimerkissä 1 b nähdään erikoisesti toiminnot, jotka liittyvät kyseiseen mekanismiin valmistettaessa edellä mainittuja yhdisteitä teollisessa mittakaavassa.

Seuraavista esimerkeistä huomataan että voidaan käyttää suunnilleen stökiometriset määrät vetyperoksidia ja rikkiä sisältävää yhdistettä II. Nämä esimerkit valaisevat lisäksi kuinka rikkiä sisältävät, lähtöaineina käytetyt yhdisteet II saadaan, ja kuinka saadaan additiosuolat lähtien emäksistä, joiden kaava on I (esimerkiksi vapaan emäksen reagoidessa mineraalihapon tai orgaanisen hapon kanssa). Hapoista, jotka voidaan käyttää, mainittakoon erikoisesti suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, rikkihappo, muurahaishappo, maleiinihappo, fumaarihappo, oksaalihappo, askorbiinihappo, sitruunahappo, etikkahappo, metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo) maitohappo, meripihkahappo, bentsoehappo, salisyylisulfonihappo, asetyylisalisyylihappo, viinihappo, glutamiinihappo ja asparagiinihappo.

Keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä voidaan valmistaa farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa ainakin yhtä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen myrkytöntä additiosuolaa.

Seuraavassa taulukossa I on esitetty joitakin keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä.

TAULUKKO I



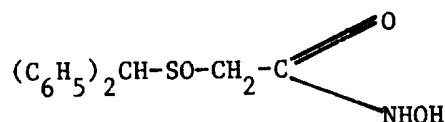
Esi- merkki	Koodi no:	n	R	Sulamispiste, °C
1	CRL 40028	1	C(=O)NHOH	159-160
2(a)	CRL 40048	1	C(=NH)NHOH	150 (hajooa)
3(a)	CRL 40066	2	2- Δ^2 -imidatsolinyyli	162-164
4	CRL 40260	2	C(=O)NHOH	159-160
5(a)	CRL 40261	2	C(=NH)NHOH	164-166
6(a)	CRL 40277	3	C(=NH)NHOH	200-204 (hajooa)
7	CRL 40278	3	C(=O)NHOH	143

Huom: (a) hydrokloridi

Keksinnön mukaiset edut ja ominaisuudet ilmenevät parhaiten valmistusesimerkeistä. Sulamispisteet on määritetty Köhler'in menetelmällä.

Esimerkki 1

Bentshydryylisulfinyyli-asetohydroksaamihappo



Koodi no: CRL 40028

a) Difenyylimetaani-tioli

Kolmikaulaiseen 500 ml pulloon, jossa on keskellä mekaaninen sekoitin, mitta-astia ja jäähdytin sivukauloissa, lisätään 15,2 moolia/ tioureaa ja 150 ml ionivaihdettua vettä.

Reaktioseoksen lämpötila nostetaan 50°C:seen, sitten jatkaen lämmitystä, lisätään kerralla 49,4 g (0,2 moolia) bromi-difenyylimetaania.

Reaktioseosta keitetään 5 min palautusjäähdyttään ja sitten kirkkaaksi muuttunut liuos jäähdytetään 20°C:seen, minkä jälkeen lisätään tipottain, pitäen lämpötila muuttumattomana, 200 ml 2,5 N NaOH:ta.

Lämpötila pidetään uudestaan vakiona keittämällä palautusjäähdyttään 30 min., minkä jälkeen kun huoneen lämpötila (15 - 25°C) on saavutettu, vesiliuos tehdään happameksi 45 ml:lla väkevää suolahappoa. Supernatantti öljy uutetaan 250 ml:lla dietyylieetteriä ja orgaaninen faasi pestään 4 x 80 ml:lla vettä sekä kuivataan magnesiumsulfaatilla. Täten saadaan 39 g raakaa difenyylimetaanitiolia .

Saanto = 97,5%.

b) Bentshydryylitioetikkahappo

250 ml kolviin, joka on varustettu magneettisekoittajalla ja palautusjäähdyttimellä, lisätään ensin 10 g (0,05 moolia) difenyylimetaanitiolia ja sitten 2 g (0,05 moolia) NaOH liuotettuna 60 ml:aan ionivaihdettua vettä. Annetaan reagoida keskenään 10 min sekoittaen, minkä jälkeen kerralla lisätään liuos, jossa on 7 g (0,075 moolia) kloorietikkahappoa, 3 g (0,075 moolia) NaOH paloja sekä 60 ml ionivaihdettua vettä.

Annetaan jäähtyä 50°C :seen 15 min aikana, vesiliuos pestään 50 ml:lla eetteriä, minkä jälkeen dekantoinnin jälkeen tehdään happameksi väkevällä suolahapolla. Tällöin saadaan suodatuksen jälkeen 10,2 g bentshydriylitio-tikkahappoa, sp. $129 - 130^{\circ}\text{C}$. Saanto = 79%.

c) Bentshydriylitioetyyliasettaatti

Kuumennetaan refluksoiden 7 h seuraavaa reaktioseosta:

10,2 g (0,0395 moolia) bentshydriylitioetikkahappoa
100 ml vedetöntä etanolia
2 ml rikkihappoa

Kun kuumennus on lopetettu, etanoli haihdutetaan pois alipaineessa; öljypitoinen jäännös uutetaan 100 ml:aan etyylietteriä, sitten orgaaninen liuos pestään vedellä sekä natriumkarbonaattivesiliuoksella ja lopuksi vedellä kunnes pesuliuokset ovat neutraalit. Kun tuote on kuivattu natriumsulfaatilla liuotin haihdutetaan pois. Tällöin saadaan 10,5 g bentshydriylitioetyyliasettaattia. Saanto = 93%.

d) Bentshydriyli-tio-asetohydroksaamihappo

Valmistetaan seuraavat kolme liuosta:

1-bentshydriylitioetyyliasettaatti	10,8 g (0,0378 moolia)
-metanoli	40 ml
2-hydroksylamiinikloorihydraatti	5,25 g (0,0756 moolia)
-metanoli	40 ml
3-kaliumpaloja	7,5 g (0,0134 moolia)
-metanoli	40 ml

Liuoksia kuumennetaan tarvittaessa niiden kirkastamiseksi kun sitten lämpötila on laskenut alle 40°C , metanolin kaliumliuos kaadetaan hydroksyyliamiinihydrokloridin alkoholi-liuokseen. Lämpötilassa noin $5 - 10^{\circ}\text{C}$ lisätään bentshydriylitioetyyliasettaattiliuos. 10 min reaktioajan jälkeen natriumkloridi suodatetaan pois ja saatua kirkasta liuosta pidetään noin 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoli haihdutetaan tämän jälkeen pois alipaineessa, saatu öljypitoinen jäännös uutetaan 100 ml:aan vettä ja vesipitoinen liuos tehdään happameksi 3 N suolahapolla. Kiteytynyt hydroksaamihappo suodatetaan pois, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 9,1 g tuotetta. Saanto = 87,5%.
Sp. $118 - 120^{\circ}\text{C}$.

e) CRL 40028

10,4 g (0,038 moolia) bentshydriylitioasetohydroksaamihappoa hapetetaan 40°C:ssa kahden tunnin ajan 3,8 ml:lla (0,038 moolia) vetyperoksidia (33 paino-%) 100 ml:ssa etikkahappoa.

Kun hapetus on tapahtunut, etikkahappo haihdutetaan pois alipaineessa ja jäännösöljy uutetaan 60 ml:aan etyyliasetaattia. Kiteytynyt tuote suodatetaan talteen ja uudelleenkiteytetään etyyliasetaatti-isopropanoli-seoksesta (3:2 tilavuusosia).

Tällöin saadaan 8 g CRL 40028. Sp. 159 - 160°C.

Saanto = 73%. Vesiliukoisuus <1 g/l.

Esimerkki 1b

Esimerkki 1 b koskee esimerkin 1 kohteena olevan bentshydriylisulfinyyliasetohydroksaamihapon valmistusta teollisessa mittakaavassa.

a) Bentshydriylitioetikkahapon synteesi

20 l:n reaktoriin pannaan 1,003 kg tioureaa 5,72 l:ssa 48-%ista bromivetyhappoa ja 0,880 l vettä. Lämmitetään 60°C:seen ja lisätään 2,024 kg bentshydriolia. Lämpötila nostetaan 95°C:seen ja annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan eli 15 - 25°C:seen. Kiteet suodatetaan talteen ja pestään vedellä. Lietetään uudestaan 5,5 litraan vettä ja reaktoriin lisätään 3,5 litraan natronlipeää (d = 1,33). Lämmitetään 70°C:seen ja 1144 g kloorietikkahappoa liuotettuna 2,2 litraan vettä annetaan valua hitaasti reaktoriin. Pidetään yllä refluksointi 30 min kloorietikkahapon lisäyksen jälkeen. Annetaan jäähtyä huoneen lämpötilaan (tällöin saadaan bentshydriylitioetikkahappoa, jota ei eroteta).

b) Bentshydriylisulfinyylietikkahapon synteesi

Edelliseen reaktioseokseen kaadetaan 3 h aikana 30°C:ssa 1,43 litraa 130 l O₂ (1 H₂O) vetyperoksidia. Seos kaadetaan 22 litraan vettä, liukenematon osa suodatetaan pois, tehdään happameksi suolahapolla (d = 1,18). Suodatetaan, pestään veteen liettämällä ja kuivataan. Kerätään vain talteen bentshydriylisulfinyylietikkahappo.

c) Bentshydriylimetyylisasetaatin synteesi

Edellä saatu happo lisätään 20 l reaktoriin 6 l kanssa vettä. Lisätään 1,1 l natronlipeää (d = 1,33) ja 1,848 kg natriumbikarbonaattia. Lisätään 2,1 l dimetyylisulfaattia. Yhden tunnin kuluttua aloitetaan kiteytys. Suodatetaan, kuivataan, pestään. Kerätään talteen bentshydriylimetyylisasetaatti.

d) Bentshydriylisulfinyyliasetohydroksaamihapon synteesi (CRL 40028)

20 l reaktoriin lisätään:

8,3 l vettä

3,3 l natronlipeä (d. = 1,33) ja

1,529 kg hydroksyyliamiinikloorihydraattia

Tämän jälkeen lisätään edellä saatu ester ja sekoitetaan 4 tuntia.

Tämä liuos kaadetaan seokseen jossa on

17 l vettä

3 l suolahappoa (d. = 1,18) ja

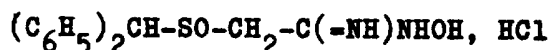
4 l metyleenikloridia

ja sekoitetaan. Kiteet suodatetaan talteen sekä lietetään 9 litraan vettä, sitten 5 litraan metyleenikloridia. Kiteen kuivataan vakuumikaapissa 30°C:ssa vakiopainoisiksi. Tuote uudelleenkiteytetään kloroformista. Saadaan puhdasta bentshydriylisulfinyyliasetohydroksaamihappoa kokonaissaannolla 53 %.

Sp. = 158 - 160°C.

Esimerkki 2

Bentshydriylisulfinyyliasetamidoksiimikloorihydraatti



Koodinumero CRL 40048

a) Bentshydriylitioasetonitriili

250 ml kolviin jossa on magneettisekoitus, lisätään 20 g (0,1 moolia) difenyylimetaanitoliä, 50 ml vedetöntä etanolia ja 100 ml (0,1 moolia) 1 N lipeäliuosta.

15 min reaktioajan jälkeen huoneenlämpötilassa, lisätään tipoitain 6,91 ml (0,11 moolia) klooriasetonitriiliä ja annetaan reagoida 30 min. Kun reaktio on päättynyt, etanoli haihdutetaan pois alipaineessa, minkä jälkeen veteen liukenematon nitriili uutetaan 150 ml:lla etyyliasetattia; orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 50 ml:lla vettä ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Kun liuotin on haihdutettu pois, jäännösöljy, joka uutetaan mahdollisimman pieneen määrään isopropanolia, antaa 13,3 g bentshydriylitioasetonitriiliä. Sp. = 77 - 78°C. Saanto 55,6%.

b) Bentsyyliitioasetamidoksiimihydrokloridi

250 ml kolviin jossa on magneettisekoitin ja jäähdytin, lisätään 11 g (0,11 moolia) kaliumbikarbonaattia, 7,65 g (0,11 moolia) hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 50 ml ionivaihdettua vettä.

Kun kuplinta joka johtuu CO₂:n kehittymistä on loppunut, lisätään kerralla 13,3 g (0,0556 moolia) bentshydriylitioasetonitriiliä liuotettuna 200 ml butanoliin, minkä jälkeen reaktioseoksen lämpötila nostetaan vesibutanoliaseotroopin refluksointilämpötilaan, jossa pidetään 3 tuntia. Kun

reaktio on loppunut, liuottimet haihdutetaan pois alipaineessa ja jäännösöljy uutetaan 150 ml:aan etyyliasetaattia ja pestään kaksi kertaa 50 ml:lla vettä, minkä jälkeen orgaaninen liuos kuivataan magnesiumsulfaatilla. MgSO_4 :n poissuodatuksen jälkeen amidoksiimihydrokloridi saostetaan lisäämällä eetterihydrokloridia. Tällöin saadaan 15,3 g bentshydriylitioasetamidoksiimia, jonka ammoniakilla vapautettu emäs sulaa 112°C :ssa. Saanto = 89%.

c) CRL 40048

15,4 g (0,05 moolia) bentshydriylitioasetamidoksiimia hapetetaan 45°C :ssa 1 tunnin aikana 5 ml:lla (0,05 moolia) 33 paino-%sta vetyperoksidia 120 ml:ssa puhdasta etikkahappoa. Kun hapetus on tapahtunut, etikkahappo haihdutetaan pois alipaineessa ja jäännösöljy uutetaan 300 ml:aan jonivaihdettua vettä sekä tehdään emäksiseksi ammoniakilla sen jälkeen kun vesiliuos on suodatettu aktiivihillen läpi. Kiteytynyt amidoksiimienä, joka sulaa 143°C :ssa suodatetaan, kuivataan ja uutetaan 100 ml:aan asetonia, hydrokloridi saostetaan lisäämällä eetterihydrokloridia, jolloin saadaan 11,5 g CRL 40048, joka hajoaa 150°C :ssa. Saanto = 71 %. Epäorgaanisen kloorin analyysi (Volhard):

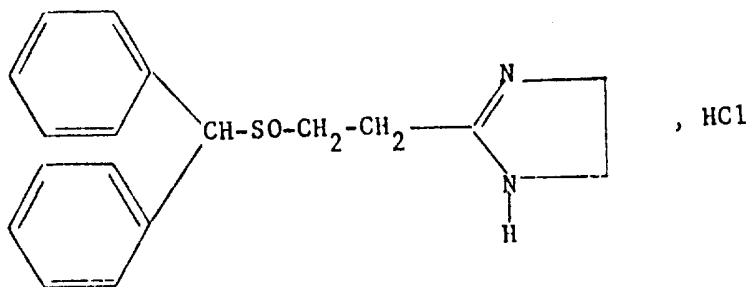
Laskettu: 10,92 %

Saatu: 11,17 %

Liukoisuus veteen: 100 g/l.

Esimerkki 3

2-(2-bentshydriylisulfinyylietyyli)- Δ^2 -imidatsoliinihydrokloridi



Koodinumero CRL 40066

a) Bentshydriylitiopropioniiminoetyyliesterin hydrokloridi

Lisätään kylmässä 9,2 ml (0,2 moolia) 3-klooripropionitriliä liuokseen (sekoittaen) jossa on 20 g (0,1 moolia) bentshydriylitolia 75 ml:ssa etanolia ja 110 ml 1 N NaOH:ta. Sekoitetaan 1 h 30°C :ssa, uutetaan eetterillä, pestään vedellä, kuivataan ja suodatetaan. Suodokseen lisätään 10 ml etanolia ja kyllästetään kuivalla HCl kaasulla, jätetään seisomaan 48 tuntia. Lisätään 100 ml eetteriä ja kuivataan, jolloin saadaan 23 g tuotetta. Sp. = $70 - 75^\circ\text{C}$.

b) 2-(2-bentshydriylitioetyyli)- Δ^2 -imidatsoliinihydrokloridi

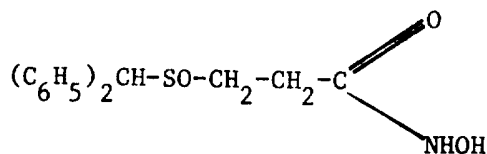
Kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden liuos, jossa on 15,5 g (0,046 moolia) edellä mainittua iminoesterin hydrokloridia ja 3,5 ml etyleenidiamiinia 100 ml:ssa etanolia. Haihdutetaan kuiviin vakuuissa, uutetaan veteen, jossa on 1-2 tippaa väkevää HCl, ja uutetaan eetteriin. Emäs saostetaan väkevällä NaOH:lla, kuivataan ja pestään vedellä. Saadaan 11 g tuotetta. Saanto = 81%. Sp. 102 - 103°C.

c) CRL 40066

Hapetetaan 50°C:ssa yhden tunnin aikana 11,6 g (0,035 moolia) 2-(2-bentshydriylitioetyyli)- Δ^2 -imidatsoliinihydrokloridia liuoksessa, joka sisältää 35 ml etikkahappoa ja 3,5 ml 33-paino-%:ista vetyperoksidia. Haihdutetaan kuiviin alipaineessa, uutetaan asetoniin ja kuivataan. Uudelleenkiteytetään isopropanolista. Saadaan CRL 40066 kaksoissaannolla 40%. Tämä on valkoinen jauhe, joka sulaa 162 - 164°C:ssa hajoten.

Esimerkki 4

3-(bentshydriylisulfinyyli)-propiohydroksaamihappo



Koodi no: CRL 40260

a) 3-(bentshydriylitio)-metyylipropionaatti

Valmistetaan liuos 0,1 moolista natriumbentshydriylitiolaattia vahvasti alkalisisessa olosuhteissa (valmistettu kuten esimerkissä 4a on esitetty). Tähän liuokseen lisätään 60°C:ssa liuos, jossa on 0,15 moolia natrium-3-klooripropionaattia [saatu liuottamalla veteen 0,15 moolia (16,3 g) 3-klooripropionihappoa ja 0,075 moolia (7,6 g) Na_2CO_3]. Lämpötila nostetaan

kiehumispisteeseen, refluksoidaan noin $\frac{1}{2}$ tunnin ajan, jäädytetään, suodatetaan aktiivihiiilen läpi, tehdään happameksi väkevällä HCl:llä, sekä saostetaan näin 16,0 g 3-(bentshydriylitio)-propionihappoa. Sp. = 88 - 90°C.

Saanto klooridifenyyylimetaaniin nähden = 59%.

Vastaava metyyliesteri valmistetaan tämän jälkeen liuottamalla 16 g (0,059 moolia) edellä mainittua happoa 40 ml:aan 1,2-dikloorietaania, johon on lisätty 10 ml etanolia ja 0,1 ml väkevää H_2SO_4 . Seos saatetaan refluksoidaan noin 5 tunnin ajan, jäädyttäen, dekantoidaan, vesifaasi erotetaan, pestään orgaaninen faasi kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, ja sitten vedellä kunnes pesuliuosten pH on neutraali. $MgSO_4$:llä kuivauksen ja liuottimen poishaihdutuksen jälkeen saadaan 15,7 g (0,055 moolia) esterä (keltainen kirkas öljy). Saanto happoon nähden 93%, klooridifenyyylimetaaniin nähden 55%.

b) 3-(bentshydriylitio)-propiohydroksaamihappo

Lisätään 0,055 moolia (15,7 g) edellä mainittua esterä liuotettuna 50 ml:aan metanolia liuokseen, jossa on 0,15 moolia hydroksyyliamiiniemästä [saatu neutraloimalla 0,15 moolia (10,4 g) hydroksyyliamiinihydrokloridia 0,15 moolilla natriummetylaattia]. Jätetään seos huoneen lämpötilaan (15-25°C) 48 tunnin ajaksi, natriumkloridi suodatetaan pois, metanoli haihdutetaan pois, otetaan veteen emäksisissä olosuhteissa, suodatetaan aktiivihiiilen läpi, tehdään happameksi väkevällä HCl:llä, jolloin saadaan haluttu hydroksaamihappo (8,3 g). Se kiteytetään uudelleen bentseenistä ja erotetaan 7,6 g puhdasta hydroksaamihappoa. Sp. 106 - 108°C. Saanto esteriin nähden: 48%.

c) CRL 40260

0,0264 moolia (7,6 g) edellä saatua hydroksaamihappoa liuoksena 27 ml:ssa vedetöntä CH_3-COOH , saatetaan reagoimaan 2,4 ml:n kanssa paino-%:ista H_2O_2 . Annetaan olla $1\frac{1}{2}$ tuntia 40 - 45°C:ssa, etikkahappo haihdutetaan pois, otetaan 50 ml:aan etyyliasettaattia; CRL 40260 kiteytyy. Se kiteytetään uudelleen isopropanolista ja kerätään näin talteen 7,1 g. Sp. = 159 - 160°C. Hapetuksen saanto 88%, kokonaissaanto 23,5%.

Esimerkki 5

3-(bentshydriylisulfinyyli)-propioniamidoksiimihydrokloridi

Koodi n: CRL 40261

a) 3-(bentshydriylitio)-propionitriili

Valmistetaan liuos 0,1 moolista natriumbentshydriylitiolaattia (kts. esimerkki 4a), johon lisätään 60 - 70°C:ssa 9 ml (0,115 moolia (β -klooripropionitriiliä. Lämmitetään tämän jälkeen puoli tuntia refluksoiden, jäädytetään, öljy uutetaan eetterillä, pestään vedellä, kuivataan. Liuottimen poishaihdutuksen jälkeen kerätään talteen 24,5 g nitriiliä (vihreä kirkas öljy). Saanto: 97%.

b) 3-(bentshydriylitio)-propioniamidoksiimi-hydrokloridi

Liuotetaan 24,5 edellä mainittua nitriiliä noin 100 ml:aan 1-butanolia. Edellä mainittuun liuokseen lisätään liuos, jossa on 0,95 moolia hydroksyyliamiiniemästä 50 ml:ssa vettä [saatu neutraloimalla 17,4 g hydroksyyliamiinihydrokloridia 21 g:lla natriumbikarbonaattia]. Seos lämmitetään butanoli - vesiaseotroopin (2:1) refluksointiin ylläpitämällä voimakasta sekoitusta vähintään 4 tunnin ajan. Jäähdytetään, butanoli haihdutetaan pois, uutetaan vedellä neutraalissa olosuhteissa, jolloin 3-(bentshydriylitio)-propioniamidoksiimi saostuu. Kerätään näin talteen 19,1 g emästä (valkoinen jauhe, joka liukenee alkoholeihin, sp. = 106 - 108°C). Vastaava hydrokloridi valmistetaan lisäämällä HCl:ää emäksen vesisuspensioon kunnes pH on happamen puolella; hydrokloridi, joka liukenee kuumassa, kiteytyy jäähdyttämällä hapanta liuosta, jolloin saadaan 18,4 g 3-(bentshydriylitio)-propioniamidoksiimi-hydrokloridia. Sp. = 186 - 188°C. Kokonaissaanto 57%.

c) CRL 40261

18,4 g (0,057 moolia) edellä mainittua hydrokloridia liuoksena 60 ml:ssa $\text{CH}_3\text{-COOH}$ saatetaan reagoimaan 5,2 ml:n kanssa H_2O_2 , 124 l O_2 /l H_2O , 40 - 45°C:ssa 1½ tunnin aikana. Haihdutetaan pois etikkahappo, uutetaan etyyliasetaatilla, jolloin CRL 40261 kiteytyy. Uudelleenkiteytetään vedestä ja erotetaan 17,3 g tuotetta. Sp. = 164 - 166°C. Kokonaissaanto: 51%.

Esimerkki 64-(bentshydriylisulfinyyli)-butyramidoksiimi-hydrokloridi

Koodi no: CRL 40277

Toimien kuten esimerkissä 5 on esitetty saadaan vuoronperään:

- 4-(bentshydriylitio)-butyronitriiliä, joka on kirkas öljy,
- 4-(bentshydriylitio)-butyramidoksiimia (sp. = 78 - 80°C); tämän hydrokloridi (sp. = 132 - 133°C) ja
- CRL 40277. Sp. = 200 - 204°C (hajoten).

Esimerkki 74-(bentshydriylisulfinyyli)-butyrohydroksaamihappo

Koodi no: CRL 40278

Toimien kuten esimerkissä 4 on esitetty, saadaan vuoronperään:

- 4-(bentshydriylitio)-vohappo (Sp. = 91- 91°C)
- 4-(bentshydriylitio)-etyyli-butyraatti (öljymäinen)
- 4-(bentshydriylitio)-butyrohydroksaamihappo (Sp. 110°C) ja
- CRL 40278. Sp. = 143°C.

Alla on yhdistetty tulokset suoritetuista farmakologisista kokeista. Nämä kokeet osoittavat, että kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat keskushermostoon.

A- CRL 40028:lla suoritettut kokeet (esimerkki 1)

Myrkyllisyys

DL₅₀ oraaliarvo rotilla on noin 1950 mg/kg. Vatsaontelonsisäisesti rotilla ei ole havaittu yhtään kuolemaan johtanutta tapausta kun annokset olivat 256 mg/kg, 512 mg/kg ja 1024 mg/kg; DL₅₀ arvo vatsaontelonsisäisesti rotilla, näyttää olevan pienempi tai yhtä suuri kuin 2048 mg/kg.

Se tosiasia että DL₅₀ arvo oraaliarvona on samaa suuruusluokkaa kuin DL₅₀ arvo vatsaontelonsisäisesti tukee olettamuksen että tuote läpäisee helposti suoliseinämän kun vielä otetaan huomioon että kaikissa annoksissa on todettu vaikutuksena että eläin kiihoittuu.

Keskinäinen vaikutus apomorfiinin kanssa

Kuuden rotan ryhmät saivat CRL 40028:aa, 30 minuuttia 0,5 mg/kg apomorfiinin ihonalaisen ruiskeen kanssa. Havaittiin ettei CRL 40028:lla ollut mitään vaikutusta apomorfiinin aiheuttamaan tyypilliseen vaikutukseen.

Taulukon II mukaiset tulokset tässä on esitetty taulukko III:ssa

Taulukko III

	Kuljettuja uomia 30 minuutissa	% vertailu ryhmästä	% vaihtelua
Vertailuryhmä	200	100	-
CRL 40028 64 mg/kg-30	311	155	+ 55
CRL 40028 64 mg/kg - 1 h	424	212	+112
CRL 40028 64 mg/kg - 2 h	376	188	+ 88
CRL 40028 64 mg/kg - 4 h	234	117	+ 17

Taulukon III tarkastelusta selviää että CRL 40028 aiheuttaa liikkumisen vilkastumista alle 30 min. kuluttua, joka saavuttaa maksimin tunnin kuluttua ja joka häviää 4:ssä tunnissa.

Vaikutus liikuntakykyyn

1. Spontaani liikkuminen

CRL 40028, 16 mg/kg annoksista lähtien nostaa eläinten liikkumisvilkkautta. Kun tämä vaikutus on tyypillinen CRL 40028:lle, on yritetty täsmentää sen kinetiikka. 12 rotan ryhmät eri annoksia kohti, 24:n rotan vertailuryhmä, saivat eri aikoina CRL 40028:aa annoksen ollessa 64 mg/kg sitkeää liuosta taulukon II kaavion mukaan mitä koskee sitkeän liuoksen ja tuotteen syöttötapaa.

2. Jäännösliekkuvuus

CRL 40028:n kiihoittava vaikutus tulee sitä paremmin näkyviin mitä spontaani liekkuvuus alenee kun totutaan annostukseen.

3. Liekkumiskyvyn palautuminen hapenpuutteesta johtuvan agnessian jälkeen

Hapenpuutostilan jälkeen rotat jotka saivat CRL 40028:aa, annosten ollessa 512, 128 ja 32 mg/kg osoittivat liekunta-aktiiviteettia joka oli selvästi suurempi kuin vertailuryhmällä.

Tässä alla esitetyistä tuloksista selviää että CRL 40028:lla on kiihoittavia psykofarmakologisia vaikutuksia eläimissä:

- kiihoitus ja liikaherkkyys
- liekaliikkuminen

Jotta voitaisiin täsmentää jos CRL 40028 muistuttaa tai ei amfetamiinityypisiä aineita tai psykostimulantteja, vertailevat kokeet suoritettiin amfetamiinilla ja kofeiinilla ja tulokset esitetään taulukossa IV.

Taulukko IV

Koe	CRL 40028	Amfetamiini	Kofeiini
Kiihoitus	+	++	++
Reaktiokyky	↗	↗	↗
Lämpötila S " R	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix} \searrow$ 0	$\begin{matrix} \nearrow \\ \nearrow \end{matrix}$	$\begin{matrix} \searrow \\ + \end{matrix} \nearrow$
Stereotypia (käyttäytyminen)	0	+	+
Apomorfiinin vaikutuksen tehostus	0	+	+
Amfetamiinivaikutuksen tehostus	0		+
Anti-reserpiini (lämpötila) " (ptosis)	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$ 0	$\begin{matrix} + \\ + \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ 0 \end{matrix}$
Anti-oksotermoriini (lämpöt.) " (vapina) " (perifeeri- vaik.)	$\begin{matrix} + \\ + \\ 0 \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ + \\ + \end{matrix}$	$\begin{matrix} + \\ 0 \\ 0 \end{matrix}$
Neljä levyä (quatre plaques)	↗	↗	↗
Sähköshokkikouristukset	↘	↗	↗
Spontaani liikkuvuus	↗	↗	↗
Jäännöseliikkuvuus	↗ +++		↗ +++
Liikkumiskyvyn palautuminen hapenpuutteen jälkeen	↗ +++	(a) ↗	(a) ↗
Ryhmän myrkyllisyys	$\begin{matrix} + \\ - \end{matrix}$	+	0
Huom.: (a) kuolleisuus			

Yhteisvaikutus amfetamiinin kanssa

Amfetamiini (2 mg/kg I.P.) annetaan ruiskeena 30 min. sen jälkeen kun CRL 40028 annetaan (6 rottaa/annosta kohti). CRL 40028 ei kokonaisuutta ajatellen muuta amfetamiinin aiheuttamaa stereotyyppikäyttäytymistä rotissa; se ei tehosta amfetamiinin vaikutusta.

Yhteisvaikutus reserpiinin kanssa

6 rotan ryhmät saivat vatsan sisäisen ruiskeen reserpiiniä (2,5 mg/kg) 4 tuntia ennenkuin CRL 40028 annettiin.

1. Vaikutus lämpötilaan

Annoksen ollessa 256 ja 64 mg/kg CRL 40028 vastustaa osittain reserpiinin lämpötilaa vastaavaa vaikutusta.

2. Vaikutus ptosikseen

CRL 40028 ei vaikuta reserpiinin aiheuttamaan riippuluomen kehentämiseen.

Yhteisvaikutus oksotremoriinin kanssa

Rotat (6 kpl. annosta kohti) saivat vatsasisäisen ruiskeen 0,5 mg/kg I.P. oksotremoriiniä 30 min. sen jälkeen kun CRL 40028 oli annettu.

1. Vaikutus lämpötilaan

CRL 40028 vastustaa lievästi määrättyinä annoksina (256, 16 ja 4 mg/kg muttei 64 mg/kg) oksotremoriinin aiheuttamaa lämpötilaa alentavaa vaikutusta.

2. Vaikutus vapinaan

CRL 40028 vähentää kohtalaisesti, kaikissa annoksissa, oksotremoriinin aiheuttamaa vapinaa.

3. Vaikutus koliiniergeettisiin äärihermoston vaikutuksiin

CRL 40028 ei vaikuta sylkeenmuodostuksen nousuun, eikä kyynelvuotoon, eikä ulostamiseen jota aikaansaa oksotremoriini.

Vaikutus neljän levyn kokeeseen, koneistuksiin ja sähköshokkiin

Koe suoritettiin 20 rotan ryhmällä, 30 min. sen jälkeen kun oli annettu CRL 40028.

CRL 40028 aikaansaa suurissa annoksissa (254 ja 64 mg/kg) ei sallittujen liikesarjojen suorituksia. Pieninä annoksina (4,1 mg/kg) se näyttää aiheuttavan lievän vähennyksen ei sallittujen liikesarjojen suorituksissa. Missään annoksessa CRL 40028 ei aiheuta mitään suurempaa liikuntakyvyn muutosta. Sillä on vain suurissa annoksissa (256 mg/kg) hyvin lievä antagonis-mivaikutus mitä tulee sähköshokin kouristusvaikutuksiin.

Taulukko II

16

63220

	-4 h	-2 h	-1 h	-30 mn	0 a + 30 mn
Vertailuryhmä	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Happomittaus
CRL 40028 64 mg/kg - 4 h	CRL 40028	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Happomittaus
CRL 40028 64 mg/kg - 2 h	Sitkeä liuos	CRL 40028	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Happomittaus
CRL 40028 64 mg/kg - 1 h	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	CRL 40028	Sitkeä liuos	Happomittaus
CRL 40028 64 mg/kg - 30 mn	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	Sitkeä liuos	CRL 40028	Happomittaus

Näistä vertailevista kokeista selviää eroavuus amfetamiineista siinä että:

- stereotypiakäyttäytyminen puuttuu
- apomorfiinin ja amfetamiinin vaikutusten tehostaminen puuttuu
- antagonismivaikutus reserpiiniin nähden puuttuu selvästi
- osittainen määrätty myrkyllisyys rottiin puuttuu

On näinollen kysymys psykostimulantista joka muistuttaa enemmän kofeiinia vaikkakin määrättyjä eroavuuksia on:

- apomorfiinin vaikutuksen tehostaminen puuttuu
- reserpiinin lämpötilaa nostava vaikutuksen antagonismivaikutus puuttuu selvästi
- sähköshokin ja hapenpuutteen vaikutusten tehostaminen puuttuu.

B. Kokeet muilla tuotteilla

1^o) CRL 40048 (esimerkki 2) vaikuttaa keskushermostoon. Sillä on antagonistinen vaikutus oksotremoriiniin nähden, avonomustuaaisuutta ei esiinny. Se tehostaa amfetamiinin aiheuttaman stereotyyppikäyttäytymisen ja aiheuttaa yliherkkyyttä kosketukseen rotilla.

2^o) CRL 40066:lla (esimerkki 3) on, sen lisäksi että se vaikuttaa keskushermostoon, antiödeeminen vaikutus ödeemitestissä.

3^o) CRL 40260 (esimerkki 4) on lievästi myrkyllinen aine (sen DL_{50} on yli 1024 mg/kg hiiressä vatsaontelonsisäisesti annettuna); se aiheuttaa eläimelle, psykotrooppialueella:

- rauhoittava vaikutus sekä liikkumisen väheneminen hiirillä ja rotilla,
- spontaanin liikkumisen väheneminen hiirellä, ja
- yliherkkyyttä hiiressä ja rotassa.

4^o) CRL 40261:llä (esimerkki 5) on psykofarmakologisina vaikutuksina:

- amfetamiinin aiheuttamien stereotypiakäyttäytymiskestojen pidentäminen rotilla,
- reserpiinin aiheuttaman hypotermian tehostus (ilman että reserpiinin aiheuttama riippuluomi muuttuisi),
- oksotremoniinin vaikutusten lievä muuttaminen ja
- spontaanin liikkumisen tehostus hiiressä (annosten ollessa 2 mg/kg, 8 mg/kg ja 32 mg/kg).

CRL 40261:n DL_{50} , vatsaontelonsisäisesti annettuna hiirelle, on suurempi kuin 256 mg/kg.

5^o) CRL 40277 (esimerkki 6) vaikuttaa keskushermostoon. Psykofarmakologiset vaikutukset ovat:

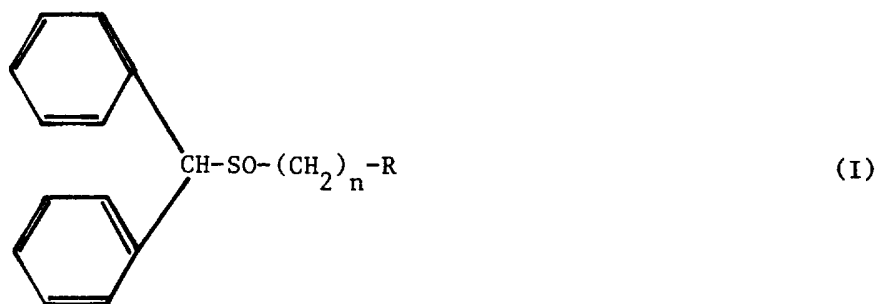
- toiselta puolen, suurina annoksina seuraavat: hypotermia, liikkumisen väheneminen, reserpiinin ja oksotremoniinin aiheuttamien hypotermisten vaikutusten tehostus, sähköshokin totaalisten vaikutusten tehostus, ja

- toiselta puolen keskisuurina annoksina, pikemminkin kiihottavat vaikutukset mutta aina hyvin lievät, yliherkkyys, amfetamiinin vaikutusten tehostaminen, jäännösliikkumisen lisäämisen epävakaisuus.

Vatsaontelonsisäisesti annettuna hiirelle, DC_0 on CRL 40277:lla suurempi kuin 512 mg/kg.

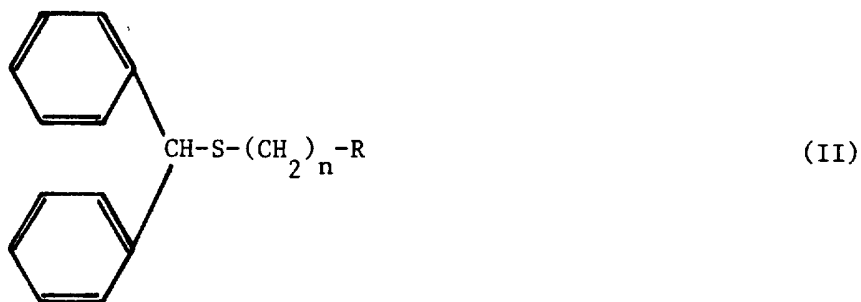
6^0) CRL 40278 (esimerkki 7) vaikuttaa keskushermostoon. Vatsaontelonsisäisesti annettuna sen DL_0 on suurempi kuin 1024 mg/kg.

Menetelmä uusien, keskushermostoon terapeuttisesti vaikuttavien bents-hydryylisulfinyylien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



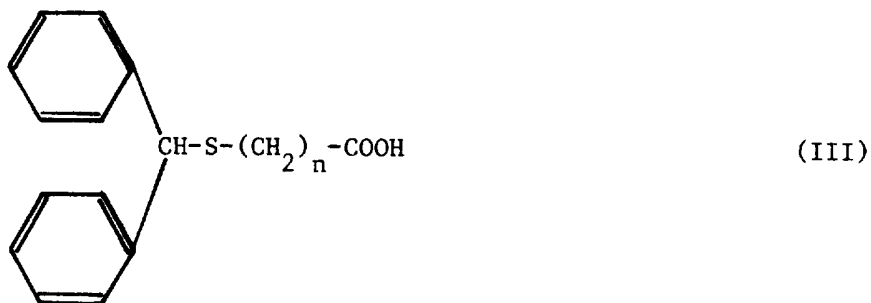
jossa n on kokonaisluku 1, 2 tai 3 ja R on -C(=O)NHOH , -C(=NH)NHOH tai 2- Δ^2 -imidatsolinyyli, ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) sulfidi, jonka kaava on



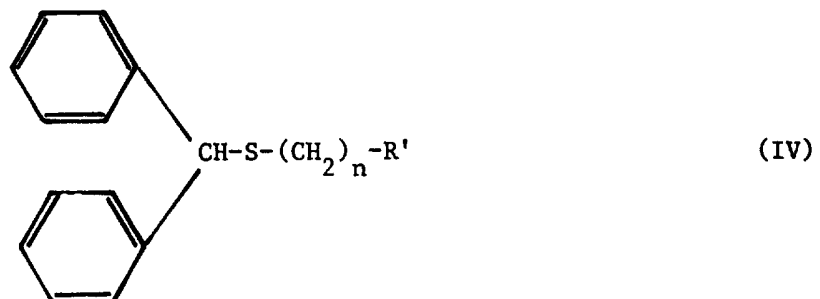
jossa n ja R tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan H_2O_2 :lla, tai

b) yhdiste, jonka kaava on



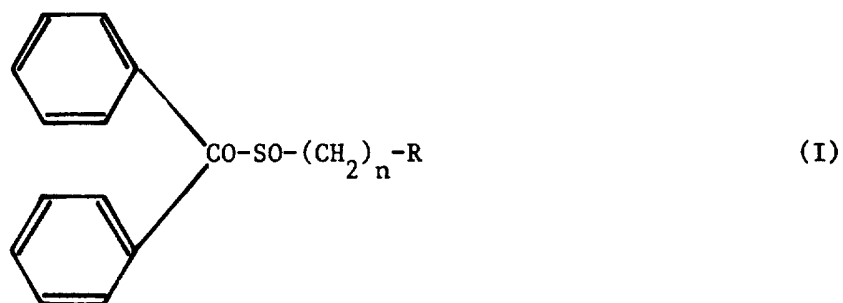
hapetetaan H_2O_2 :lla, minkä jälkeen saatu yhdiste esteröidään yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on

63220



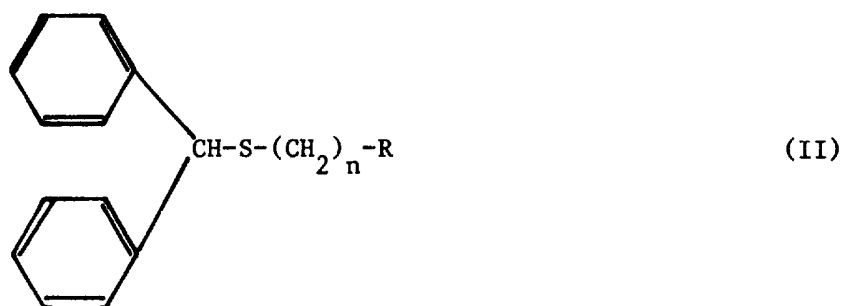
jossa R' on alempi alkoksikarbonyyliryhmä, minkä jälkeen saatua esteriä käsitellään $\text{NH}_2\text{OH:lla}$,
ja että saatu vapaa emäs, haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

Förfarande för framställning av nya benshydrylsylfinyler med terapeutisk verkan på det centrala nervsystemet och med den allmänna formeln



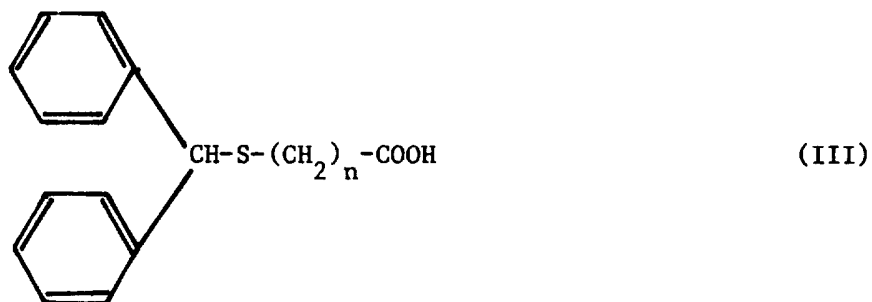
vari n är ett heltal 1, 2 eller 3 och R är $-\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ eller 2- Δ^2 -imidazolinyll, och deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

a) en sulfid med formeln

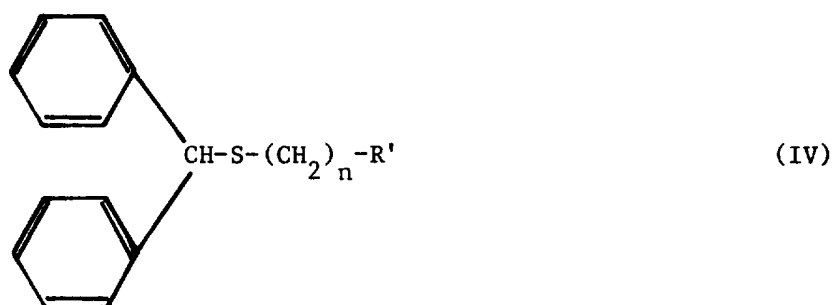


vari n och R har ovan angiven betydelse, oxideras med H_2O_2 , eller

b) en förening med formeln



oxideras med H_2O_2 , varefter den erhållna föreningen förestras för att erhålla en förening med formeln



vari R' är en lägre alkokikarbonylgrupp, varefter den erhållna estern behandlas med NH_2OH , och att, om så önskas den erhållna fria basen omvandlas till ett syraadditions-salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—