

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834340 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834340**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C143/00
C07D295/22**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.11.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.11.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **30.05.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.11.1982 FR 8219982

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 58, Rue de la Glaciere, Paris Cedex, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kaplan, Jean-Pierre, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

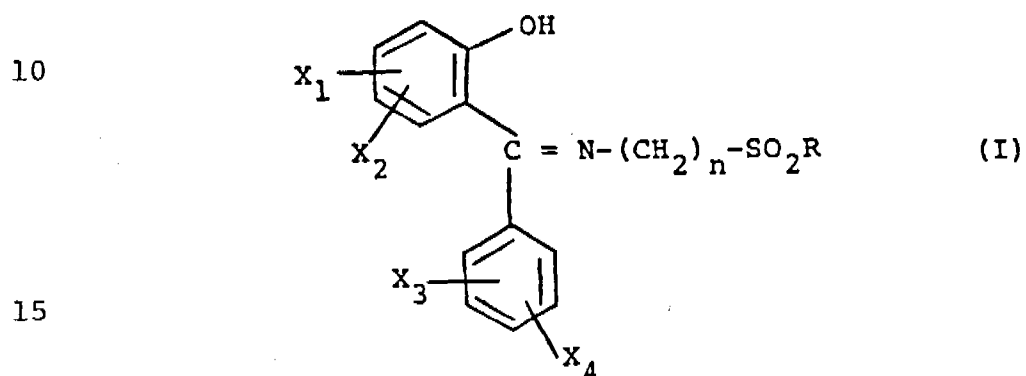
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten rikkipitoisten bentsylideenijohdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara svavelhaltiga bentsylidenderivat.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten rikki-
toisten bentsylideenijohdannaisten valmistamiseksi

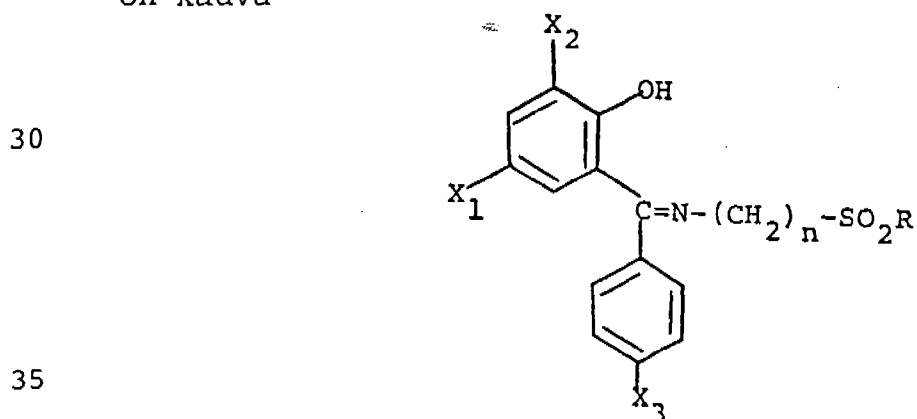
Tämän keksinnön kohteena ovat rikki sisältävät
5 bentsylideenijohdannaiset, niiden valmistus ja niiden
soveltaminen tautien hoitoon.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kaava (I)



jossa n on kokonaisluku 1-4, R on joko radikaali NH_2 ,
20 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alkyyli})$ tai $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyyli})_2$ tai $\text{N}(\text{CH}_2)_m$, jossa
m on yhtä kuin 4 tai 5 sillä ehdolla, että n on muu kuin
1, tai sitten ryhmä OM (M= alkalimetalli tai maa-alkali-
metalli), X_1 , X_2 , X_3 ja X_4 ovat kukin toisistaan riippu-
matta vetyatomeja, halogeeniatomeja tai suoraketjuisia
25 tai haarautuvia (C_{1-6}) -alkyyli-radikaaleja.

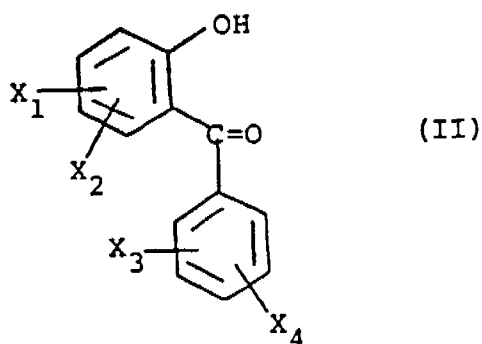
Keksinnön suositeltavia yhdisteitä ovat ne, joilla
on kaava



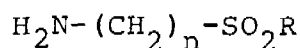
jossa radikaaleilla on samat merkitykset kuin edellä,
ja aivan erityisesti ne yhdisteet, joissa n on yhtä kuin
2 tai 3, R on NH_2 , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ONa tai $\text{OCa}/2$ tai $\text{OMg}/2$,
 X_1 on halogeeniatomi tai metyyiliradikaali, X_2 on vetyato-
mi tai suoraketjuinen tai haarautuva (C_{1-6}) -alkyyiliradi-
kaali, X_3 on halogeeniatomi tai metyyiliradikaali.

Keksinnön mukaisesti yhdisteet voidaan valmistaa
seuraavalla tavalla:

Saatetaan bentsofenoni, jolla on kaava



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



ja joka voi myös olla suolamuodossa kuten hydrokloridina;
 $20-120^\circ\text{C}$:ssa jossakin sopivassa liuottimessa kuten meta-
nolissa, etanolissa tai metanolin ja tolueenin seoksessa
jonkin emäksen läsnä ollessa.

Lähtöaineina käytettävät bentsofenonit on kuvattu
hakijan ranskalaisessa patentissa 81 21559.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Analyyy-
sit ja IR- ja NMR-spektrit varmentavat yhdisteiden raken-
teet.

Esimerkki 1

3- $\overline{\text{[[5-kloori-2-hydroksi-3-metyyli-fenyyli)-(4-kloori-fenyyli)-metyleeni]-}$ amino $\overline{\text{]-}$ ropaani-sulfonamidi

5 $\overline{\text{[X}_1\text{ = 5-Cl, X}_2\text{=3-CH}_3\text{, X}_3\text{= 4-Cl, X}_4\text{=H, n = 3, R = NH}_2\text{-]}}$

Keitettiin palautusjäähdyttään samalla koko ajan sekoittaen 10 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 7 g (0,0249 moolia) (5-kloori-2-hydroksi-3-metyylifenyyli)-
 10 (4-kloori-fenyyli)-metanonia, 4,35 g (0,0249 moolia) 3-amino-propaani-sulfonamidin hydrokloridia ja 1,38 g (0,0255 moolia) natriummetylaattia 750 ml:ssa metanolia. Sen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös käsiteltiin 350 ml:lla metyleenikloridia ja 150 ml:lla vettä. Faasit erotettiin dekantomalla, kuivattiin orgaaninen faasi MgSO₄:llä, suodatettiin ja haihdutettiin suodos kuiviin. Saatu jäännös kiteytyi trituroimalla se 100 ml:ssa petrolieetteriä. Suodatettiin saostuma lasisintterillä ja pestiin se 50 ml:lla petroolieetteriä. Sitten tuote kiteytettiin uudelleen
 20 25 ml:sta etyyliasetaattia käsitellen sitä samalla 5 minuutin ajan 0,5 g:lla kasviperäistä hiiltä. Erotettiin tuote suodattamalla, pestiin se 25 ml:lla eetteriä, lingottiin ja kuivattiin se aksikkaattorissa 60°C:ssa.
 25 Sp. = 153-154°C.

Esimerkki 2

2- $\overline{\text{[[5-kloori-2-hydroksi-3-metyyli-fenyyli)-(4-kloori-fenyyli)-metyleeni]-}$ amino $\overline{\text{]-}$ etaani-sulfonamidi

30 $\overline{\text{[X}_1\text{=5-Cl, X}_2\text{=3-CH}_3\text{, X}_3\text{=4-Cl, X}_4\text{=H, n=2, R=NH}_2\text{-]}}$

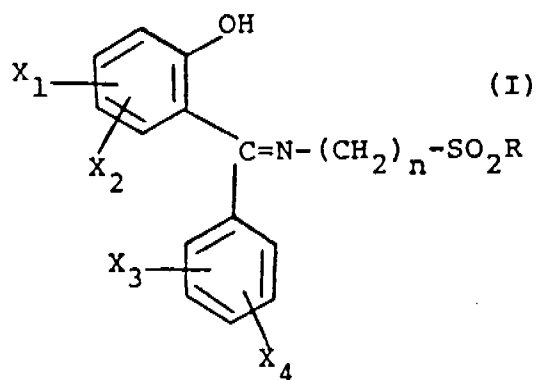
Keitettiin palautusjäähdyttään 10 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 3,64 g (0,0248 moolia) tauriiniamidin hydrokloridia ja 1,6 g (0,0289 moolia) MeONa ja 8 g
 35 (5-kloori-2-hydroksi-3-metyyli-fenyyli)-(4-kloori-fenyyli)-metanonia, 600 ml MeOH ja 200 ml EtOH. Sen jäl-

keen reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös otettiin talteen 600 ml:aan CH_2Cl_2 :ta, pestiin liuos vedellä, dekantoiitiin, kuivattiin MgSO_4 :llä ja suodatettiin lasisintterillä. Haihdutettiin suodos kuiviin. Tuote saostui ja se siirrettiin lasisintterille petroolieetterin avulla. Sitten tuote lingottiin ja kuivattiin eksikkaattorissa.

5

Sp. 185-186°C.

Taulukko



5

10

15

20

25

30

Yhdiste	n	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	R	sp (°C)
1	3	H	H	H	H	ONa	>260 (dec)
2	2	H	H	H	H	ONa	250 (dec)
3	2	5-Cl	H	H	H	ONa	260 (dec)
4	2	5-F	H	H	H	NH ₂	135
5	3	5-F	H	H	H	NH ₂	108
6	2	5-Cl	H	2-Br	H	ONa	238 (dec)
7	3	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	NH ₂	153-154
8	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	NH ₂	185-186
9	3	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-Cl	H	ONa	157-160
10	3	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	ONa	>250
11	3	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	OCa 2	>250
12	3	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-CH ₃	H	ONa	125-130
13	3	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-Cl	H	NH ₂	94,5-95
14	3	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-CH ₃	H	NH ₂	101-101,5
15	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	OMg/2	>250
16	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	ONa	>250
17	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	OCa 2	>290
18	2	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-Cl	H	ONa	115-118

	Yhdiste	n	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	R	sp (°C)
5	19	2	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-CH ₃	H	ONa	132-135
	20	2	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-CH ₃	H	ONa	170-185
	21	2	5-Cl	3-nC ₆ H ₁₃	4-Cl	H	NH ₂	68-69
	22	2	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-Cl	H	ONa	197-204
	23	3	5-Cl	3-nC ₃ H ₇	4-CH ₃	H	NH ₂	95-96
10	24	1	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	ONa	218-220
	25	3	5-Cl	3-nC ₃ H ₇	4-Cl	H	NH ₂	118-119
	26	3	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-CH ₃	H	ONa	219-221
	27	2	5-CH ₃	3-C ₂ H ₅	4-CH ₃	H	NH ₂	138-139
	28	2	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-Cl	H	NH ₂	119-120
15	29	3	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-Cl	H	ONa	220-228
	30	1	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-Cl	H	ONa	175-180
	31	2	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-CH ₃	H	NH ₂	138,5- 139,5
	32	3	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-CH ₃	H	NH ₂	77-78
	33	3	5-Cl	3-nC ₄ H ₉	4-Cl	H	NH ₂	106,5- 107,5
20	34	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	N(C ₂ H ₅) ₂	142-143
	35	3	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	N(C ₂ H ₅) ₂	122-123
	36	3	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H	OMg/2	> 230
	37	3	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H		130-131
	38	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H		165-166
25	39	2	5-Cl	3-CH ₃	4-Cl	H		155-156

Keksinnön mukaisille yhdisteille on suoritettu farmakologiset tutkimukset, jotka osoittavat niiden vaikutuksen keskushermostoon.

5 Akuutti myrkyllisyys määritettiin hiirillä intra-peritoneaalisesti.

DL 50-arvo (50 %:sesti tappava annos), joka aiheuttaa kuoleman 50 %:lla eläimistä, oli 250 -> 1000 mg/kg.

10 Yhdisteiden antidepressiivinen vaikutus osoitettiin tutkimalla niiden kykyä vastustaa L-5-hydroksitryptofaanilla hiirille aiheutettuja pään nytkähtelyjä ("head-twitches").

15 Hiirille (urospuolisia, CD1, Charles River, France; ruumiinpaino 18-22 g) annettiin tutkittavia tuotteita kasvavina annoksina tai sitten pelkkää liuotinta samanaikaisesti L-5-HTP:n kanssa, jota annettiin 250 mg/kg ihonalaisesti. 45 minuuttia 5-HTP -ruiskeen antamisen jälkeen laskettiin pään nytkähdykset ("head-twitches") kullakin hiirellä yhden minuutin aikana.

20 Kullekin käsittelyerälle laskettiin keskimääräinen nytkähdysten määrä sekä prosentuaalinen vaihtelu verrattuna kontrollierään.

25 DA 50 -arvo (50-%:sesti aktiivinen annos eli annos, joka pienentää 50-%:sesti päännytkähtelyjen keskiarvoa) määritettiin vaikutuksen suhdetta annokseen kuvaavasta käyrästä graafisesti Millerin ja Tainterin menetelmällä (1944).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden DA 50 -arvo oli 40-60 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna.

30 Yhdisteiden kouristusta vastustava vaikutus osoitettiin tutkimalla niiden kykyä vastustaa bikukulliinilla aiheutettua kuolemista hiirillä. Bikukulliini on post-synaptisten GABA-ergisten reseptorien suhteellisen selektiivinen salpaaja ja sen kouristusta aiheuttavia ja tappavia vaikutuksia vastustavat sellaiset yhdisteet, 35 jotka nostavat aivojen suhteellista GABA-pitoisuutta tai ovat vaikutukseltaan GABA-mimeettisiä.

Tutkittaville tuotteille määritettiin 50-%:sesti aktiivinen annos eli annos, joka suojaa 50 % eläimistä bikukulliinin vaikutuksilta.

5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden DA 50 -arvo on 10-100 mg/kg intraperitoneaalisesti annettuna.

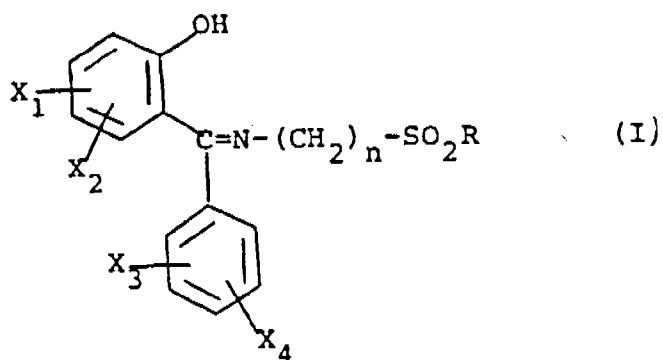
10 Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat aktiivisia antidepressiivisinä ja kouristuksia vastustavina aineina ja niillä on myös anksiolyyttisiä, kipua lievittäviä tulehdusta vastustavia, mahahaavaa vastustavia, vatsan eritystä vähentäviä ja verenpainetta alentavia ominaisuuksia. Ne ovat käyttökelpoisa tautien hoidossa sekä ihmisillä että eläimillä hoidettaessa erilaisia keskushermoston sairauksia, kuten esimerkiksi masennustiloja, psykooseja, tiettyjä neurologisia sairauksia kuten
15 epilepsiaa, spastisuutta ja liikuntahäiriöitä sekä hoidettaessa mahahaavaa ja pohjukaissuolihaavaa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat niin ikään aktiivisia kardiovaskulaarisella alueella ja niitä voidaan sen tähden käyttää tämän alueen eri sairauksien hoitoon.

20 Keksinnön piiriin kuuluvat näin ollen myös kaikki farmaseuttiset yhdistelmät, jotka sisältävät yhdisteitä (I) pääasiallisina vaikuttavina aineina yhdistettynä mihin tahansa niiden antamisen ja etenkin suun kautta (tabletit, rakeet, geelihelmiet, kapselit, suulakat, juotavat
25 liuokset tai suspensiot) tai parenteraalisesti tapahtuvan antamisen kannalta soveliaisiin täyteaineisiin. Päivittäinen annostus voi olla 100-3000 mg.

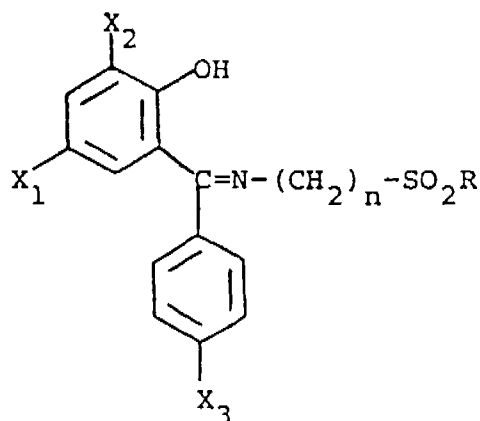
Patenttivaatimukset:

1. Rikkiä sisältävät bentsylideenijohdannaiset,
t u n n e t t u siitä, että niillä on kaava (I)



15 jossa n on kokonaisluku 1-4, R on joko radikaali NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alkyyli})$ tai $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyyli})_2$ tai $\text{N}(\text{CH}_2)_m$,
jossa m on yhtä kuin 4 tai 5 sillä ehdolla, että n on
20 muu kuin 1, tai sitten ryhmä OM (M = alkali- tai maa-
alkalimetalli), X_1 , X_2 ja X_3 ovat kukin toisistaan riip-
pumatta vetyatomeja, halogeeniatomeja tai suoraketjui-
sia taihaarautuvia (C_{1-6}) -alkyyli-
radikaaleja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset johdannaiset,
t u n n e t t u siitä, että niillä on kaava



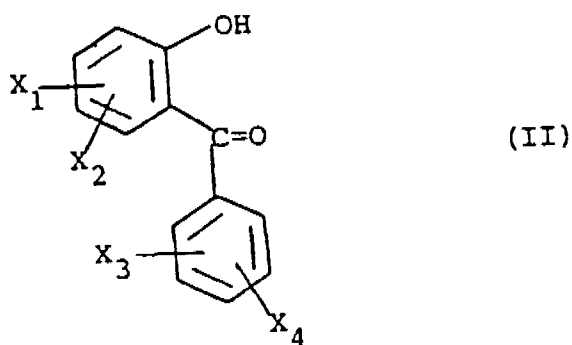
jossa radikaaleilla on samat merkitykset kuin patenttivaatimuksessa 1.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukaiset johdannaiset, t u n n e t t u siitä, että niissä n on yhtä kuin 2 tai
 5 3, R on NH_2 , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ONa tai $\text{OCa}/2$ tai $\text{OMg}/2$,
 X_1 on halogeeni atomi tai metyyli-radikaali, X_2 on vety-
 atomi tai suoraketjuinen tai haarautuva (C_{1-6})-alkyyli-radikaali, X_2 on halogeeniatomi tai metyyli-radikaali.

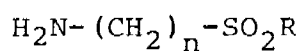
4. 3- $\text{[5-kloori-2-hydroksi-3-metyyli-fenyyli]}$ -
 10 (4-kloori-fenyyli)-metyleeni [7-amino] -propani-sulfonamidi.

5. 2- $\text{[5-kloori-2-hydroksi-3-metyyli-fenyyli]}$ -
 (4-kloori-fenyyli)-metyleeni [7-amino] -etaani-sulfonamidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että
 15 siinä saatetaan bentsofenoni, jolla on kaava (II)



reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



ja joka voi olla suolamuodossa kuten hydrokloridina;
 20-120°C:ssa jossakin sopivassa liuottimessa kuten meta-
 nolissa, etanolissa tai metanolin ja tolueenin seoksessa
 jonkin emäksen läsnä ollessa.

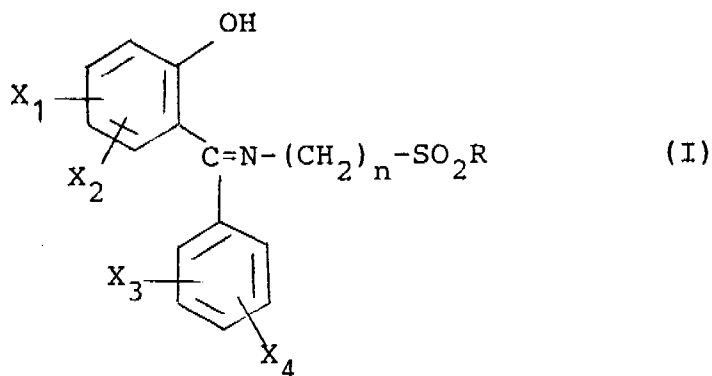
7. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää

missä tahansa patenttivaatimuksista 1-5 määriteltyä yhdistettä.

5 8. Farmaseuttinen yhdistelmä, t u n n e t t u
siitä, että se sisältää missä tahansa patenttivaatimuk-
sista 1-5 määriteltyä yhdistettä yhdistettynä mihin
tahansa sopivaan täyteaineeseen.

Patentkrav

1. Svavelhaltiga bensylidenderivat, k ä n n e t e c k-
n a d e av formeln



vari

15 n är ett heltal 1-4,

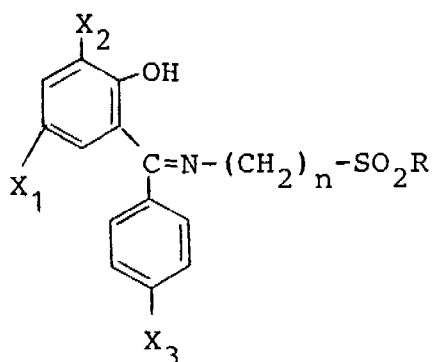
R är antingen radikalen NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})$ eller $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{alkyl})_2$ eller

$\text{N}(\text{CH}_2)_m$, vari m är 4 eller 5 med villkor att n är annat än 1, eller

20 en grupp OM (M = alkali- eller jordalkalimetall),

X_1 , X_2 och X_3 är oberoende av varandra väteatomer, halogen-atomer eller förgrenade (C_{1-6}) -alkylradikaler.

2. Derivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k-
n a d e av formeln



vari radikalerna har samma betydelse som i patentkravet 1.

3. Derivat enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k-
35 n a d e därav, att
n är lika med 2 eller 3,

R är NH_2 , $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ONa eller $\text{OCa}/2$ eller $\text{OMg}/2$,

X_1 är en halogenatom eller en metylradikal,

X_2 är en väteatom eller en rakkedjad eller förgrenad (C_{1-6})-alkylradikal,

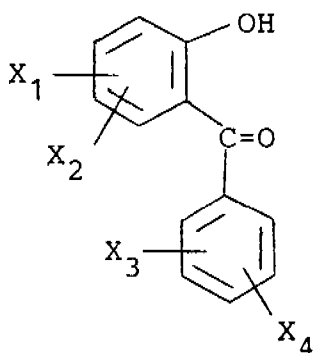
5 X_3 är en halogenatom eller en metylradikal.

4. 3-[[[5-klor-2-hydroxi-3-metyl-fenyl)-(4-klor-fenyl)-metylen]-amino]-propan-sulfonamid.

5. 2-[[[5-klor-2-hydroxi-3-metyl-fenyl)-(4-klor-fenyl)-metylen]-amino]-etan-sulfonamid.

10 6. Förfarande för framställning av föreningarna enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar ett besnofenon med formeln (II)

15

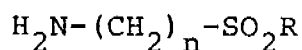


(II)

20

med en förening med formeln (III)

25



eventuellt i form av dess hydroklorid, vid en temperatur av 20-120°C i ett lösningsmedel såsom metanol, etanol eller en blandning av metanol och toluen, samt i närvaro av en bas.

30

7. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-5.

8. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a t därav, att den innehåller en förening enligt något av patentkravet 1-5 i förening med någon lämplig excipient.

35