



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 66845
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patenti myöntetty 13 12 1984
Patent meddelat

(51) Kv.kk./Int.Cl.³ C 07 C 153/043

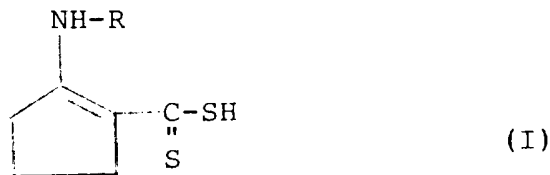
(21) Patentihakemus — Patentansöknings	773966
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	29.12.77
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	29.12.77
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	01.07.78
(44) Nähtävääksipanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	30.12.76

Unkari-Ungern(HU) RI-609

- (71) Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T., 21 Gyömrői u., Budapest X,
Unkari-Ungern(HU)
- (72) György Matolcsy, Budapest, Piroska Bartók née Berencsy, Budapest,
Béla Kiss, Vecsés, Éva Pálosi, Budapest, Egon Kárpáti, Budapest,
László Szporny, Budapest, Unkari-Ungern(HU)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten N-substituoitujen
2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihappojen valmista-
miseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara N-substituerade 2-aminocyklopent-1-en-1-ditiokarboxylsyror

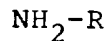
Keksintö koskee uusien N-substituoitujen 2-aminosyklopent-1-
eeni-1-ditiokarboksyylihappojen valmistusta.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on yleinen
kaava I:



jossa R on C₂₋₄-alkenyyliryhmä tai metoksi-, hydroksi-, karboksi-
ja/tai aminosubstituoitu C₂₋₅-alkyyliryhmä.

Keksinnön mukaisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä valmiste-
taan saattamalla 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihappo tai
sen suola reagoimaan yleisen kaavan II



(II)

mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R merkitsee samaa kuin edellä.

Tämä reaktio suoritetaan kirjallisuudessa kuvatulla tavalla (vrt. B. Bordás et al., J. Org. Chem., 37, 1727 (1972)). Mieluiten reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa, esim. mahdollisesti vettä sisältävässä alkoholissa, kohotetussa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Sekä lähtöaineena käytetty 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihapo että myös yleisen kaavan II mukaiset amiinit ovat tunnettuja yhdisteitä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on edullinen dopamiini- β -hydroksylaasia estävä vaikutus.

Nykyisen tietämyksen mukaan hermotoimintoihin vaikuttavat aineet toimivat lähes yksinomaan ärsykkeiden välittäjinä. Näitä toimintoja tunnetaan melko hyvin ja tämän perusteella on mahdollista valmistaa yhdisteitä, joilla näihin toimintoihin voidaan vaikuttaa enemmän tai vähemmän ohjatusti. Hermojen perustoimintoihin puuttuminen ei kuitenkaan kohdistu vain hermojärjestelmään, vaan myös sen säätämiin toimintoihin. Tähän liittyen on viime vuosina tutkittu dopamiini- β -hydroksylaasia ja tätä entsyymiä sisältäviä aineita.

Dopamiini- β -hydroksylaasi katalysoi noradrenaliinin biosynteesin viimeistä entsyymattista vaihetta eli dopamiinin muuttumista noradrenaliiniksi. Koska noradrenaliini on sympaattisen hermojärjestelmän tärkeä ärsykevälittäjä, sen konsentraatio näyttelee perustavanlaatuisen tärkeää osaa normaaleissa hermotoiminnoissa ja hermojen ohjaamisissa tapahtumissa. Dopamiini- β -hydroksylaasia estävät aineet tarjoavat mahdollisuuden vaikuttaa noradrenergisiin toimintoihin. Tämä mahdollisuus on erittäin tärkeä sekä tutkimuksen että hoidon kannalta. Tutkimuksen kannalta, koska dopamiini- β -hydroksylaasi-eston aiheuttama noradrenaliinipitoisuuden väheneminen mahdollistaa seurausten tutkimista ja hoidon kannalta, koska käyttämällä tällaisia dopamiini- β -hydroksylaasin toimintaa estäviä aineita voidaan kompensoida noradrenergisen järjestelmän hyperfunktio. Nykytietojen perusteella voidaan dopamiini- β -hydroksylaasin estoaineita käyttää korkean verenpaineen ja Parkinsonin taudin hoidossa.

On tunnettua, että bentsyylioksiamiini ja bentsyylihydratsiini estävät dopamiini- β -hydroksylaasia (vrt. van der Schoot jne.: Advances in Drug Research, Vol. 2, s. 47, Harper and Simmons sekä

Nikodijevic jne.: *J. Pharm. Exp. Therap.*, 140, 224 (1963)), mutta vaikutuskestonsa vuoksi niillä ei ole ollut hoidollista käyttöä. Myös disulfiraamilla ja sen pelkistysmetaboliitilla dietyyliditiokarbamaatilla (Goldstein jne.: *Life Sci.*, 3, 763 (1964)) sekä lukuksilla N,N-disubstituoiduilla ditiokarbamaateilla (Maj jne.: *Eur. J. Pharmacol.*, 9, 183 (1970) sekä Lippman jne.: *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 189, 348 (1971)) on voimakas dopamiini- β -hydroksylaasin estovaikutus. In vitro myös 2,2-dipyridyylillä on hyvä estovaikutus (Green, *Biochim. Biophys. Acta*, 81, 394 (1964)). Bis-(1-metyyli-4-homopiperatsinyylitiokarbonyyli)-disulfidi on eräs tehokkaimmista dopamiini- β -hydroksylaasia estävistä aineista in vivo (Florvall jne.: *Acta Pharmaceut. Sulcica*, 7, 7 (1970)). Myös monilla aromaattisilla ja alifaattisilla tiokarbamidijohdannaisilla on dopamiini- β -hydroksylaasin pitkävaikutteinen estovaikutus (Johnson jne.: *J. Pharm. Exptl. Ther.*, 171, 80 (1970)).

Mikrobiologisesti valmistettavista aineista on erityisesti fusaarihapolla (5-butyylipikoliinihapolla) ja sen johdannaisilla (vrt. esim. Hidaka jne.: *Molec. Pharmacol.*, 9, 172 (1973)) sekä Oosolilla (Umezawa jne.: *J. Antibiotics*, 25, 239 (1972)) ja Dopastinilla (Inuma jne.: *J. Agr. Biol. Chem.*, 38, 2107 (1974)) dopamiini- β -hydroksylaasin estovaikutus.

Eräistä tunnetuista ja jo käytössä olevista lääkkeistä kuten hydraalatsiinista, metimatsolista ja amfetamiinista on jälkeempään todettu, että ne estävät dopamiini- β -hydroksylaasia.

Useimpien yllä mainittujen yhdisteiden yhteisenä haittana on kuitenkin, että ne tosin tehokkaasti estävät dopamiini- β -hydroksylaasia, mutta (varsinkin pitkällisessä hoidossa) ovat melko myrkyllisiä, joten niillä ei ole hoidollista käyttöä tai niiden käyttö on hyvin rajoittunut.

Uusilla keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas dopamiini- β -hydroksylaasin estovaikutus, mutta ne ovat huomattavasti vähemmän myrkyllisiä kuin tunnetut, vastaavasti vaikuttavat yhdisteet.

Uusien yhdisteiden dopamiini- β -hydroksylaasin estovaikutus osoitettiin seuraavin kokein:

Käytettiin 150-200 g painavia Wistar-koirasrottia. Tutkittujen yhdisteiden dopamiini- β -hydroksylaasin estovaikutus määritettiin noradrenaliini-, dopamiini- ja adrenaliinikonsentraation muutosten

avulla aivoissa, sydämessä, pernassa ja lisämunuaisissa. Mitattiin myös serotoniinin ja 5-hydroksi-indolyylitikkahapon konsentraatio aivoissa. Määritykset suoritettiin seuraavasti:

Tutkittavia yhdisteitä annettiin eläimille vatsaonteloon.

Neljän ja kahdeksan tunnin kuluttua eläimet tapettiin, aivot, sydän, perna ja lisämunuaiset poistettiin nopeasti, asetettiin kuivajäällä jäähdytetyille metallilevyille ja säilytettiin jäätyneinä. Jäätyneitä elimiä varastoitiin enintään yli yön -20°C :ssa.

Lisämunuaisista määritettiin adrenaliinikonsentraatio poistamalla niistä rasva ja homogenoimalla ne 3,0 ml:aan 0,4-n perkloorihappoa. Homogenaatit sentrifugoitiin 0°C :ssa 10 minuuttia 3200 kierr./min. Päällä olevasta nesteestä määritettiin välittömästi adrenaliinikonsentraatio Lavertyn et al. menetelmän mukaan (Anal. Biochem., 22, 269 (1968)).

Sydämen ja pernan noradrenaliinipitoisuuden määrittämiseksi molemmat elimet punnittiin jäätyneinä ja homogenoitiin 0,05 %:seen etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuolan ja 0,1 %:seen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$:n liuokseen, jossa oli 0,4-n perkloorihappoa. Homogenaatit sentrifugoitiin yllä kuvatulla tavalla, päällä oleva neste eristettiin dekantoimalla ja pH säädettiin arvoon $8,0 \pm 0,1$ 0,1-m tris-puskurilla (2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandioli), jossa oli 20 g/l natriumhydroksidia ja 25 g etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuolaa. Sitten jokaiseen näytteeseen lisättiin 100 mg esi-preparoitua alumiinioksidia (vrt. Anton jne.: J Pharm. Therap., 138, 360 (1962)) ja ravisteltiin mekaanisesti 20 minuuttia. Aluminioksidi pestiin kahdesti 10 ml:lla tislattua vettä ja noradrenaliini eluoitiin 0,1 ml:lla 0,05-n perkloorihappoa. Noradrenaliini määritettiin 0,5 ml:ssa eluaattia. Määritys suoritettiin Shellenbergerin et al. menetelmän mukaan (Anal. Biochem., 39, 356 (1971)) seuraavin muutoksin: Lisättiin 0,5 ml:aan eluaattia 0,5 ml 0,1-m Na-K-fosfaattipuskuria (jossa oli 9 g/l etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuolaa). Mukana olevat katekoliamiinit (sydämessä ja pernassa on vain noradrenaliinia; alla kuvatun vastaavan määrityksen yhteydessä tulee myös aivojen dopamiini mukaan) hapetettiin 0,1 ml:lla 0,1-n jodiliuosta (5 % KJ). Tasan kahden minuutin kuluttua hapetus keskeytettiin lisäämällä 0,25 ml 2,5 %:ista natrium-sulfiittiliuosta (4,4-n natriumhydroksidiliuoksessa). Kaksi minuut-

tia emäksisen natriumsulfiittiliuoksen lisäyksen jälkeen näytteisiin lisättiin 0,2 ml väkevää etikkahappoa, jolloin pH laski arvoon 4,4-4,5. Sitten näytteitä pidettiin viisi minuuttia 100°C:isessä uunissa ja jäädytettiin jäävedessä. Noradrenaliinin fluoresenssi mitattiin Opton-spektrofotofluorometrillä herätysaallonpituudella 390 nm ja emissioaallonpituudella 490 nm.

Noradrenaliinin, dopamiinin, serotoniinin ja 5-hydroksi-indolylylietikkahapon määrittämiseksi aivoissa nämä homogenoitiin 10 tilavuusosaan 0,4-n perkloorihappoa. Homogenaatit varastoitiin yli yön -20°C:ssa, sulatettiin sitten ja sentrifugoitiin yllä kuvatulla tavalla. Otettiin 0,5 g aivoja sisältäviä homogenaattinäytteitä ja pH säädettiin arvoon $8,0 \pm 0,1$ yllä kuvatulla tris-puskuriliuoksella. Näytteitä käsiteltiin kuten yllä sydämen ja pernan noradrenaliinin määrittämisen yhteydessä. Ainoana erona oli, että eluointi suoritettiin 1,5 ml:lla 0,05-n perkloorihappoa. Noradrenaliini- ja dopamiinipitoisuus määritettiin samoin 0,5 ml:ssa eluaattia yllä kuvatun fluorometrisen menetelmän mukaan. Noradrenaliinilukemat saatiin 0,5 ml:lla näytettä. Jäännöstä pidettiin 50 minuuttia 100°C:ssa ja jäädytettiin sitten jäävedessä. Dopamiinin fluoresenssi mitattiin herätysaallonpituudella 325 nm ja emissioaallonpituudella 380 nm.

Lisäkokeissa määritettiin noradrenaliinin ja dopamiinin lisäksi samoin näytteistä myös serotoniinin ja 5-hydroksi-indolylylietikkahapon määrät. Tällöin aivot homogenoitiin 10 ml:aan 75 %:ista etanolia ja homogenaatteihin lisättiin 0,2 ml vesiliuosta, jossa oli 10 % etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuolaa ja 5 % askorbiinihappoa. Sitten homogenaatteja seisotettiin yli yön -20°C:ssa ja sentrifugoitiin yllä kuvatulla tavalla. 0,5 ml päällä olevaa nestettä laimennettiin samalla tilavuudella tislattua vettä ja neste kaadettiin 0,5 x 1,5 cm pylväaseen, jossa oli puskuroitua Amberlite CG-30 ioninvaihtohartsia (200-400 mesh). Tämän liuoksen valumisen jälkeen pylväitä pestiin 5 ml:lla tislattua vettä ja sitten 1,0 ml:lla 0,2-n kloorivetyhappoa. Läpi valunut neste ja pesuun käytetty tislattu vesi otettiin talteen 5-hydroksi-indolylylietikkahapon määrittämistä varten. Noradrenaliini, dopamiini ja serotoniini eluointiin 1,2 lisämillilitralla 0,2-n kloorivetyhappoa. Kukin määrittäminen suoritettiin 0,3 ml:lla eluaattia.

Noradrenaliini ja dopamiini määritettiin Shellenbergerin et al. menetelmän mukaan (kts. yllä). Serotoniini määritettiin Curzonin

et al. menetelmän mukaan (vrt. Brit. J. Pharmacol., 39, 653 (1970)) seuraavin muutoksin: Lisättiin 0,5 ml:aan serotoniinia sisältävää näytettä 0,6 ml vastavalmistettua 0,01 %:ista o-ftaalidialdehydiliuosta (laimennettiin 0,5 %:ista o-ftaalidialdehydiliuosta absoluuttisessa etanolissa 50-kertaisesti 10-n kloorivetyhapolla), siten näytteitä pidettiin 10 minuuttia kiehuvaan vesihauteeseen ja jäädytettiin välittömästi vesijohtovedessä. Fluoresenssiarvot määritettiin herätysaallonpituudella 360 nm ja emissioaallonpituudella 490 nm.

5-hydroksi-indolyylitietikkahapon määrittämiseksi yllä kuvattulla tavalla talteen otettuihin, pesuveteen yhdistettyihin läpivirtausnesteisiin lisättiin 10 ml tislattua vettä ja 0,2 ml väkevää kloorivetyhappoa ja näin saadut näytteet kaadettiin 0,8 x 4,0 cm pylväisiin, joissa oli Sephadex G-10 Hertziä. Valumisen jälkeen pylväitä pestiin 15 ml:lla 0,1-n kloorivetyhappoa ja sitten 1,8-2,0 ml:lla 0,02-n ammoniumhydroksidivesiliuosta ja 5-hydroksi-indolyylitietikkahappo eluoitettiin 2,0 lisämillilitralla ammoniumhydroksidiliuosta. 5-hydroksi-indolyylitietikkahappo määritettiin 0,5 ml:ssa eluaattia Korfin et al. menetelmän mukaan (Biochem. Pharmacol., 20, 659 (1971)).

Näiden kokeiden tulokset on koottu seuraavaan taulukkoon. Vertailuaineina käytettiin disulfiraamia, 2,2-dipyridyyliä, bis-(1-metyyli-4-homopiperatsinyylitiokarbonyyli)-disulfidia, natriumdietyylitiokarbamaattia ja N-fenyyli-N'-(2-tiatsolyyli)-tioureaa. Taulukon arvot ovat prosentteja rinnakkaisten kontrollikokeiden amiiniarvoista.

Yhdiste	Anto	Annos	Eläinten määrä	Aivot				Sydän	Lisämunaaiset		
				NA	DA	SE	5-HIAA		NA	NA	AD
M-1	Vatsaonteloon	100	6	63,4	106,8	116,0	-	106,1	77,1	105,6	
	"	200	12	64,2	122,0	106,8	140,6	110,0	109,5	91,5	
M-2	"	100	6	78,6	107,6	118,3	-	81,3	74,5	103,4	
	"	200	6	71,1	119,3	109,4	-	122,8	89,9	71,9	
M-3	"	100	6	75,2	103,3	108,4	-	86,9	48,2	86,2	
	"	200	6	68,8	113,6	98,2	-	131,3	135,1	73,5	
M-4	"	100	6	65,4	109,5	110,0	-	85,0	81,4	82,7	
	"	200	5	41,6	126,5	122,4	131,8	75,4	98,4	93,4	
M-5	"	100	6	81,7	100,2	110,0	-	98,4	76,4	69,4	
	"	200	5	69,3	101,6	113,7	141,4	75,0	67,1	70,7	

Yhdiste	Anto	Annos	Eläinten lukumäärä	Aivot			Sydän	Perna	Lisämunaaiset	
				NA	DA	SE			5-HIAA	NA
M-7	Vatsaontelo	200	6	65,8	105,9	99,7	153,4	95,6	85,3	79,5
DS	"	200		22,5	111	122	-	98	-	52
	"	400		24,1	112	117	-	102	-	66
DDS-Na	"	400		64,1	120	-	-			
2,2-D	"	37,5		79,5	116	-	-	104	100	80
	"	75		41,2	95	100	-	58	-	63
FLA-63	"	50		24,6	118	124	134	96	58	43
U-14624	"	200		31,6	121	137	175	106	111	72

Taulukon lyhenteet tarkoittavat seuraavia yhdisteitä:

- M-1: 2-(2-metoksietyyli)-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyyliahappo
 M-2: 2-allyyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyyliahappo
 M-3: 2-isoamyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyyliahappo
 M-4: 2-hydroksietyyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyyliahappo
 M-5: 2- \sqrt{N} -(4-karboksi-4-aminobutyli)-amino $\bar{7}$ -syklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyyliahappo
 DS: disulfiraami
 DDC-Na: natriumdietyyliditiokarbamaatti
 2,2-D: 2,2-dipyridyyli
 FLA-63: bis-(1-metyyli-4-homopiperatsinyyli)-tiokarbonylidisulfidi
 U-14624: N-fenyli-N'-(2-tiatsolyyli)-tiourea
 NA: noradrenaliini
 DA: dopamiini
 SE: serotoniini
 5-HIAA: 5-hydroksi-indolylylietikkahappo

Kuten yllä olevan taulukon arvoista käy ilmi, uudet keksinnön-mukaiset yhdisteet aiheuttivat aivoissa noradrenaliinipitoisuuden voimakkaan, 50-70 %:sen alenemisen, jolloin samalla voitiin havaita dopamiinipitoisuuden melkoinen, 20-30 %:nen kohoaminen. Serotoniinipitoisuuden kohoaminen oli vähemmän merkittävä. Toisaalta 5-hydroksi-indolylylietikkahapon määrä oli joissakin tapauksissa kohonnut jopa 50-90 %.

Uudet yhdisteet alensivat myös sydämen ja pernan noradrenaliinipitoisuutta sekä lisämunuaisten adrenaliinipitoisuutta. Mutta useimmissa tapauksissa ja myös aivoissa noradrenaliinipitoisuutta voimakkaasti alentavilla yhdisteillä aleneminen oli vähemmän selvä. Tämä on todennäköisesti selitettävissä siten, että näissä elimissä katekoliamiinin vaihdunta on hidasta, jolloin lisämunuaisissa on suhteellisen runsas varasto katekoliamiineja (noradrenaliinia ja adrenaliinia) ja verenkierto korvaa nopeasti pernan ja sydämen puuttuvan noradrenaliinipitoisuuden. Myös tutkittaessa tunnettujen dopamiini- β -hydroksylaasin estoyhdisteiden vaikutuksia ei ole voitu selvästi todeta katekoliamiinipitoisuuden alenemista näissä elimissä.

Uusien keksinnön mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys ilmenee alla olevasta taulukosta 2.

Taulukko 2

Yhdiste	Eläinlaji	Anto	LD ₅₀ mg/kg
M-1	hiiri	vatsaonteloon	~ 400
M-2	hiiri	"	~ 500
M-4	hiiri	"	~ 800
M-5	hiiri	"	~ 700
FLA-63	hiiri	"	~ 150
2,2-D	hiiri	"	280
	rotta	"	150
hydratsiini	hiiri	"	83
DS	rotta	suun kautta	8600 ± 370
	jänis	vatsaonteloon	1800 ± 130
dopastiini	hiiri	"	250 - 500
		"	460
		suun kautta	750
fusaarihappo	hiiri	"	230 ± 25
kloorifusaari- happo	hiiri	"	470 ± 85
Oosponol	hiiri	vatsaonteloon	40
		suun kautta	280
U-14624	hiiri	vatsaonteloon	~ 680
		suun kautta	>1000

Näistä arvoista ilmenee, että uusien yhdisteiden myrkyllisyysarvot ovat erittäin edullisia, joten näitä yhdisteitä voidaan antaa pitkäkhön ajan ilman haitallisia sivuvaikutuksia.

Noudattaen edellä kuvattuja menetelmiä määritettiin tunnettujen, rakenteellisesti läheisten yhdisteiden (A ja B) ja kaavan I mukaisen yhdisteen (M-4) LD₅₀- ja ED₅₀-arvot. ED₅₀ määritettiin koe-yhdisteen intraperitoneaalisen annon jälkeen. Tällöin ED₅₀ (i.p.) tarkoittaa annosta, joka alentaa aivojen noradrenaliinitasoa 4 tunnin kuluttua lääkannosta 50 ± 5 %. LD₅₀ määritettiin myös antamalla koe-yhdistettä intraperitoneaalisesti. Dopamiini-β-hydroksylaasi-inhibitioarvot näistä kokeista nähdään seuraavassa taulukossa 3:

Taulukko 3

Yhdiste	LD ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mg/kg)	LD ₅₀ /ED ₅₀ terapeuttinen indeksi
Tunnetut yhdisteet			
A			
2-amino-l-syklopenteeni- l-ditiokarboksylihapo (Activ. Nerv. Super. 1972 14(4), 299)	~500	~150	~3,3
B			
2-N-butyylimino-l-syklo- penteeni-l-ditiokarboksyli- hapo	~420	~150	~2,8
M-4, keksinnön mukainen yhdiste			
2-(N-hydroksietyyli)amino- syklopent-1-eeniditiokarb- oksylihapo	~800	~150	~5,3

Edellä olevasta voidaan todeta, että yhdisteen M-4 terapeuttinen indeksi (LD₅₀/ED₅₀) on noin 160-190 % parempi kuin tekniikan tasoa edustavien koeyhdisteiden. Toisin sanoen kaavan I mukaisen yhdisteen turvallisuusmarginaali on huomattavasti suurempi kuin tunnettujen yhdisteiden. Tällainen turvallisuusmarginaali on erityisen tärkeä iatrogenisten tautien ehkäisemiseksi.

Seuraavat esimerkit selventävät menetelmän yksityiskohtia.

Esimerkki 1

2-allyyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihappo

Suspendoitiin 7,1 g (0,04 moolia) 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihapon ammoniumsuolaa 60 ml:aan metanolia ja lisättiin 6,0 g (0,2 moolia) allyyliamiinia. Seosta keitettiin pystyjäähdyttään kolme tuntia, laimennettiin jäähtymisen jälkeen 180 ml:lla vettä, kirkastettiin aktiivihiilellä, suodatettiin, hapotettiin 12 ml:lla etikkahappoa, saostunut 2-allyyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihappo eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuuiekssikkaattorissa. Saadun tuotteen saanto oli 48 % ja sp. 100-104°C.

Analyysi: laskettu: S 32,2 % N 7,03 %
 saatu: S 31,5 % N 6,7 %

Esimerkki 2

2- $\overline{\text{N}}$ -(4-karboksi-4-aminobutyyli)-amin $\overline{\text{O}}$ -syklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihappo

Suspendoitiin 3,36 g (0,02 moolia) L-ornitiinihydrokloridia ja 5,0 g (0,06 moolia) natriumvetykarbonaattia seokseen, jossa oli 50 ml metanolia ja 15 ml vettä ja keitettiin pystyjäähdyttään puoli-toista tuntia. Sitten lisättiin 20 ml metanolia ja 3,52 g (0,02 moolia) 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihapon ammoniumsuolaa ja seosta keitettiin pystyjäähdyttään 10 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin 200 ml:lla vettä, kirkastettiin aktiivihiilellä, suodatettiin ja hapotettiin 25 ml:lla etikkahappoa. Saostunut 2- $\overline{\text{N}}$ -(4-karboksi-4-aminobutyyli)-amin $\overline{\text{O}}$ -syklopent-1-eeni-1-ditiokarboksylihappo eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ekssikkaattorissa. Saadun tuotteen saanto oli 15 % ja sp. 155°C.

Analyysi: laskettu: S 23,40 % N 10,20 %
 saatu: S 26,04 % N 7,86 %

66845

Esimerkki 3

2-isoamyyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihappo

Liuokseen, jossa oli 12,6 g (0,08 moolia) 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihappoa 120 ml:ssa metanolia lisättiin 17,0 g (0,2 moolia) isoamyyliamiinia. Seosta keitettiin pystyjäähdyttään kolme tuntia, lisättiin jäähtymisen jälkeen 360 ml vettä, eristettiin suodattamalla ja hapotettiin 12 ml:lla etikkahappoa. Saostunut tuote eristettiin suodattamalla ja pestiin vedellä. Kosteaa tuotetta liuotettiin 20 ml:aan 10 %:sta natriumvetykarbonaattiliuosta. Liukenematon aine poistettiin suodattamalla, suodos hapotettiin etikkahapolla, saostunut tuote eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ekssikkaattorissa. Saadun 2-isoamyyliaminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihapon saanto oli 3,62 % ja sp. 65-79°C.

Analyysi: laskettu: S 27,9 % N 6,1 %
saatu: S 27,5 % N 6,17 %

Esimerkki 4

2-(2-metoksietyyli)-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihappo

Suspendoitiin 12,6 g (0,08 moolia) 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihapon ammoniumsuolaa 120 ml:aan metanolia ja lisättiin 15,0 g (0,2 moolia) 2-metoksietyyliamiinia. Seosta keitettiin pystyjäähdyttään kolme tuntia, laimennettiin jäähtymisen jälkeen 360 ml:lla vettä, opalisoiva liuos kirkastettiin aktiivihiihellä ja saatu kirkkaan punainen liuos hapotettiin 12 ml:lla (0,2 moolia) etikkahappoa. Saostunut kellertävä, amorfinen aine eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumiekssikkaattorissa. Tuotteen puhdistamiseksi liuotettiin 6,1 g epäpuhdasta tuotetta 50 ml:aan vettä, lisättiin 20 ml 10 %:sta natriumhydroksidiliuosta, sekoitettiin muutama minuutti, liukenematon osa poistettiin suodattamalla, pestiin pienellä määrällä vettä ja saatua kirkasta suodosta hapotettiin etikkahapolla, kunnes tuote saostui täydellisesti. Sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin ekssikkaattorissa. Saadun 2-(2-metoksietyyli)-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihapon saanto oli 35,7 % ja sp. 64-70°C.

Analyysi: laskettu: S 29,4 % N 6,45 %
saatu: S 29,4 % N 5,81 %

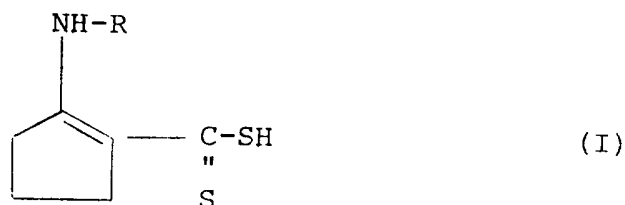
Esimerkki 5

2-(N-hydroksietyyli)-aminosyklopent-1-ääniditiokarboksyylim-
happo

Edellä olevien esimerkkien menetelmällä valmistettiin otsikon
yhdiste, sp. 78-80°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten N-substituoitujen 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyyli happojen valmistamiseksi, joiden kaava on

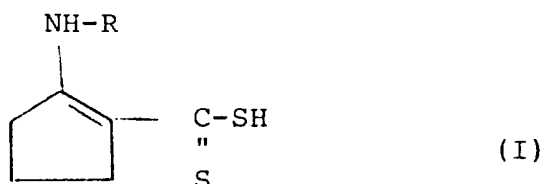


jossa R on C₂₋₄-alkenyyliryhmä tai metoksi-, hydroksi-, karboksi- ja/tai aminosubstituoitu C₂₋₅-alkyyli-ryhmä, t u n n e t t u siitä, että 2-aminosyklopent-1-eeni-1-ditiokarboksyylihappo tai sen suola saatetaan reagoimaan yleisen kaavan II

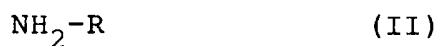


mukaisen amiinin kanssa, jonka kaavassa R merkitsee samaa kuin edellä.

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara N-substituerade 2-aminocyklopent-1-en-1-ditiokarboxylsyror med formeln I



vari R är en C_{2-4} -alkenylgrupp eller en metoxi-, hydroxi-, karboxy- och/eller aminosubstituerad C_{2-5} -alkylgrupp, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man omsätter 2-aminocyklopent-1-en-1-ditiokarboxylsyra eller ett salt därav, med ett amin med formeln II



vari R har den ovan angivna betydelsen.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

J. Prakt. Chem. 23 (1-2) p. 83-8 (1964) - ref. Chemical Abstracts vol. 60 (1964) 13154h-13155d.

Activ. Nerv. super. 1972, 14(4), p. 299-302 - ref. Chemical Abstracts vol. 78 (1973), 119239k ja Chemical Substance Index vol. 78, p. 1358cs.