

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152207 B



(21) Patentansøgning nr.: 1408/78  
(22) Indleveringsdag: 30 mar 1978  
(41) Alm. tilgængelig: 01 okt 1978  
(44) Fremlagt: 08 feb 1988  
(86) International ansøgning nr.: -  
(30) Prioritet: 31 mar 1977 GB 13579/77

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 C 103/365  
C 07 C 147/14  
C 07 D 295/12

(71) Ansøger: \*LABORATOIRE L. LAFON; 1, rue Georges-Mederic; 94701 Maisons-Alfort, FR  
(72) Opfinder: Louis \*Lafon; FR

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

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af sulfinylacetamid- eller malonamid-derivater eller syreadditionssalte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

DK 152207 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte sulfinylacetamid- eller malonamid-dervater eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, der er terapeutisk anvendelige, især i midler, der er virksomme over for centralnervesystemet.

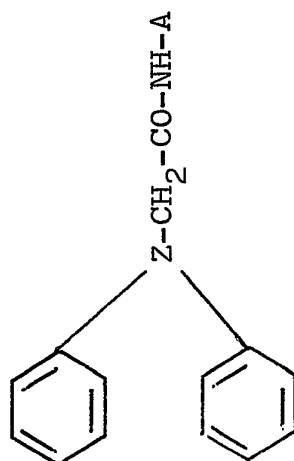
De omhandlede forbindelser har især vist sig at udøve (hos mennesker) en psykostimulerende anti-depressionsvirkning, der i sin virkemåde er forskellig fra såvel amfetamin-produkternes som de tricycliske anti-depressionsmidlers virkemåde.

De omhandlede hidtil ukendte forbindelser har den i krav 1's indledning angivne almene formel I, og fremgangsmåden ifølge

opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

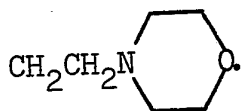
I efterfølgende tabel er anført 3 forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

TABEL



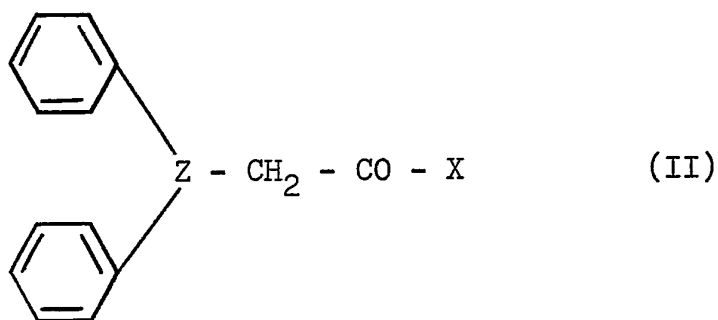
| Kodenummer                                                  | Z | A                                      | Smeltepunkt               |
|-------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------|---------------------------|
| CRL 40476                                                   |   | H                                      | 164-166 °C                |
| CRL 40542                                                   |   | H                                      | 136 °C                    |
| CRL 40532                                                   |   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N  HCl | 180-181 °C <sup>(a)</sup> |
| Note: (a): Den tilsvarende frie base smelter ved 116-117 °C |   |                                        |                           |

A betegner fortrinsvis grupperne H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  eller



Ved farmaceutisk acceptable syreadditionssalte forstås her sådanne syreadditionssalte, som dannes ved omsætning af den frie base med en farmaceutisk acceptabel uorganisk eller organisk syre.

Forbindelser med den almene formel I fremstilles efter en i sig selv kendt fremgangsmåde ved anvendelse af klassiske kemiske omsætninger. Den ifølge opfindelsen anvendte fremgangsmåde består i, at man omsætter et syrederivat med den almene formel:

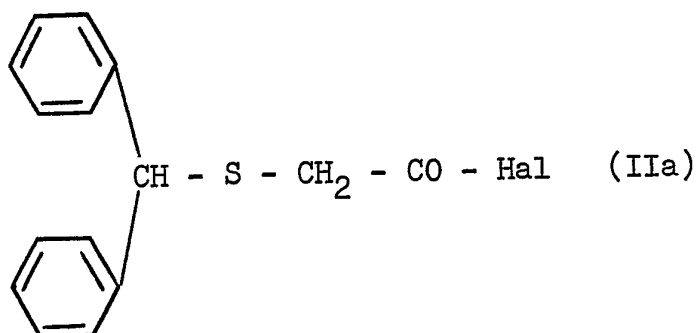


hvor i Z har den i krav 1 anførte betydning, og hvor i X betyder en  $(\text{C}_1\text{--C}_3)$ -alkoxygruppe eller et af halogenatomerne F, Cl, Br, I, idet det foretrukne halogen er chlor, med en amin med formelen:



hvor i A har den i krav 1 anførte betydning.

Sulfinylforbindelserne ( $\text{Z} = \text{---CHSO---}$ ) kan fremstilles efter denne fremgangsmåde eller i overensstemmelse med en variant, som består i at omsætte en thioforbindelse med den almene formel:



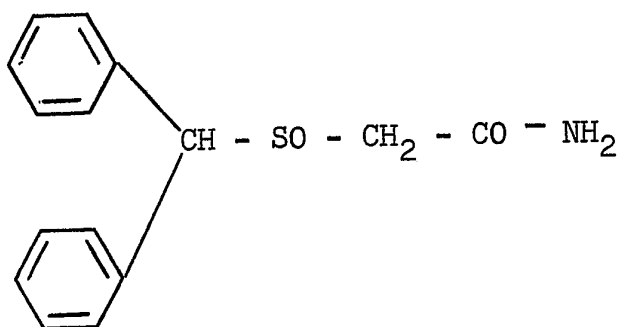
hvor  $\text{Hal}$  betyder F, Cl, Br, I, med chlor som det foretrukne halogenatom, med aminen med den almene formel III til dannelse af det tilsvarende thioamid, som man oxiderer med  $\text{H}_2\text{O}_2$  til dannelse af det ønskede sulfinylderivat.

Det anbefales at anvende en terapeutisk blanding indeholdende, i forbindelse med et fysiologisk acceptabelt fortyndingsmiddel, mindst en forbindelse med den almene formel I eller et af disse farmaceutisk acceptable syreadditionssalte.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres ved hjælp af følgende eksempler.

#### EKSEMPEL 1

##### Benzhydrylsulfinyl-acetamid



### 1<sup>o</sup>) Benzhydrylthio-acetylchlorid

-----

I en trehalset kolbe, der er forsynet med tilbagesvaler og en tilsætningstragt, anbringes 19,5 g (0,076 mol) benzhydrylthio-eddikesyre i 114 ml benzen. Blandingen opvarmes, og man tilsætter dråbe for dråbe 19 ml thionylchlorid. Når tilsætningen er afsluttet, fortsættes tilbagesvalingen i ca. 1 time. Man køler, filtrerer, og afdamper derpå benzenen og det overskydende thionylchlorid. På denne måde opstår en klar orangefarvet olie.

### 2<sup>o</sup>) Benzhydrylthio-acetamid

-----

I en trehalset kolbe, der er forsynet med tilbagesvaler og en tilsætningstragt, anbringes 35 ml ammoniak i 40 ml vand og man tilsætter dråbe for dråbe benzhydrylthio-acetylchloridet opløst i ca. 100 ml methylenchlorid. Når tilsætningen er afsluttet, vaskes den organiske fase med en fortyndet opløsning af natriumhydroxid, den tørres over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , opløsningsmidlet afdampes, og inddampningsresten genopløses i diisopropylether; herved udkrystalliseres benzhydrylthio-acetamidet. På denne måde fremstilles 16,8 g (udbytte = 86%) af produktet. Smeltepunkt =  $110^\circ\text{C}$ .

### 3<sup>o</sup>) CRL 40476

-----

I en kolbe anbringes 14,39 g (0,056 mol) benzhydryl-thioacetamid, der tilsættes 60 ml eddikesyre og 5,6 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$  (ca. 110 volumen). Blandingen får lov at henstå til reaktion natten over ved  $40^\circ\text{C}$ , derpå tilsættes ca. 200 ml vand; stoffet CRL 40476 udkrystalliserer. Ved omkrystallisation ud fra methanol opnås 11,2 g benzhydrylsulfinylacetamid.

Udbytte: 73%

Smeltepunkt =  $164-166^\circ\text{C}$ .

### EKSEMPEL 2

Eksempel 2 angår fremstillingen af benzhydrylsulfinyl-acetamid (CRL 40476), som også var genstand for det ovennævnte eksempel

l, men i industriel målestok.

a) Syntese af benzhydrylthioeddikesyre

I en reaktionsbeholder på 20 l opløses 1,003 kg thiocarbamid i 5,72 l 48% hydrogenbromid og 0,880 vand. Man opvarmer til 60 °C og tilsætter 2,024 kg benzhydrol. Man hæver temperaturen til 95 °C og lader derpå nedkøle til omgivelsestemperatur 15-25 °C. Man frafiltrerer krystallerne og vasker dem med vand. Man opslækker i 5,5 l vand og anbringer dem i en reaktionsbeholder på 20 l sammen med 3,5 l natronlud ( $d = 1,33$ ). Man opvarmer til 70 °C og indhælder langsomt 1144 g chloredikesyre opløst i 2,2 l vand. Man vedligeholder tilbagesvalingen i 30 minutter efter indhældningen af chloredikesyren. Man lader nedkøle til omgivelsernes temperatur (således dannes benzhydrylthioeddikesyren, som man ikke isolerer).

b) Syntese af benzhydrylsulfinyleddikesyre

I den i det foregående afsnit dannede reaktionsblanding indhælder man igennem 3 timer ved 30°C 1,430 l hydrogenperoxid af styrken 130 volumen. Man indhælder derpå 22 l vand, frafiltrerer det uopløselige, og gør derpå surt med saltsyre ( $d = 1,18$ ). Man filtrerer, vasker med vand med opslækning og tørrer. Således opsamles benzhydrylsulfinyleddikesyren.

c) Syntese af methylbenzhydrylsulfinylacetat

Den i ovenstående afsnit nævnte syre anbringes i en reaktionsbeholder på 20 l sammen med 6 l vand. Der tilsættes 1,1 liter natronlud ( $d = 1,33$ ) og 1,848 kg natriumhydrogencarbonat. Der tilsættes 2,1 liter dimethylsulfat. Efter 1 times forløb podes til krystallisation. Man filtrerer, tørrer og vasker, på den måde dannes methylbenzhydrylsulfinylacetat.

d) CRL 40476

I en kolbe på 10 liter opløses 1 kg methylbenzhydrysulfinylacetat i 3,5 liter vandfri methanol. Derpå gennembobles med stor hastighed  $\text{NH}_3$  i en time, hvorefter man lader henstå til omsætning i 4 timer. Man filtrerer, tørrer og vasker med vand. Ved omkrystallisation ud fra blandingen vand/methanol (4:1) rumfang/rumfang og derpå ud fra blandingen vand/methanol (9:1) rumfang/rumfang og tørring under vacuum opnår man stoffet CRL 40476 (som fremtræder i form af et hvidt, krystallinsk pulver).

Smeltepunkt (Köfler-bænk): 164-166°C.

Totaludbytte (beregnet ud fra benzhydrol): 41%.

I det efterfølgende er omtalt resultaterne af farmakologiske afprøvninger, som man har foretaget med forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen, især stofferne CRL 40476, CRL 40542 og CRL 40543.

I det efterfølgende, når ikke andet er tydeligt angivet, er hvert afprøvet produkt blevet indgivet intraperitonealt i suspension i en gummiopløsning (gummi arabicum), og i et rumfang på 20 ml/kg for mus og på 5 ml/kg for rotter.

FORSØG MED STOFFET CRL 40476I - TOXICITET

Ved en dosering på 1024 mg/kg er indgiften af CRL 40476 efterfulgt af en formindskelse i bevægelses-aktiviteten, idet gangarten er unormal, af kortåndethed og af konvulsioner, som opstår 40 minutter efter indsprøjtningen; forsøgsdyret findes i død tilstand efter 24 timer. Ved dosering på 512 mg/kg er symptomerne identiske, men forsøgsdyret overlever. Ved dosis 256 mg/kg bemærker man frem for alt en hyper-bevægelighed ledsaget af en snøften, som måske er stereotyp; gangarten er unormal og forsøgsdyret udviser kortåndethed. Ved dosis 128 og 64 mg/kg er hyper-

bevægeligheden og den stereotype snøften stadig tilstede i mere end 3 timer. Den højeste, ikke-dødelige dosis per os LD<sub>0</sub> større end 512 mg/kg.

## II - INTERAKTION MED APOMORPHIN

### 1°) Rotte

-----

Grupper på hver 6 rotter modtog en subcutan indsprøjtning på 0,5 mg/kg apomorphin 30 minutter efter indgiften af CRL 40476. Man konstaterer, at stoffet CRL 40476 ved kraftig dosering synes moderat at forstærke apomorphinens stereotypier.

### 2°) Mus

---

Grupper på 6 mus modtog stoffet CRL 40476 30 minutter før subcutan indsprøjtning af 1 mg/kg apomorphin. Man iagttager, at CRL 40476 ikke modvirker den hos mus ved apomorphin fremkaldte hypothermi, de stereotype bevægelser samt den oprejste adfærd.

## III - INTERAKTION MED AMPHETAMIN

Amphetamin (2 mg/kg) indsprøjtes intraperitonealt på grupper af 6 rotter 30 minutter efter indgiften af CRL 40476. Man konstaterer, at CRL 40476 ikke udøver nogen virkning over for de til amphetaminet knyttede stereotypier.

## IV - INTERAKTION MED RESERPIN

Grupper på 6 mus modtog en intraperitoneal indsprøjtning af reserpin (2,5 mg/kg) 4 timer før indgiften af CRL 40476. Man iagttog derpå virkningen i forbindelse med temperaturen og i forbindelse med nedsynkning af det øvre øjenlåg:

### 1°) Virkning på temperaturen

-----

Stoffet CRL 40476 i doser på 16, 64 og 256 mg/kg modvirker delvis reserpinets temperatursænkende virkning.

## 2<sup>o</sup>) Virkning på nedsynkning af øvre øjenlåg (ptosis)

-----

Reserpinets fremkaldelse af nedsynkning af øjenlåget modificeres ikke med stoffet CRL 40476.

## V - INTERAKTION MED OXOTREMORIN

Oxotremorin (0,5 mg/kg) indgives intraperitonealt til grupper på 6 mus 30 minutter efter indgift af CRL 40476. Man iagttager derpå virkningen over for temperaturen, rystebevægelserne og de perifere cholinerge symptomer.

### 1<sup>o</sup>) Virkning på temperaturen

-----

Den ved oxotremorin fremkaldte hypothermi modificeres ikke af CRL 40476.

### 2<sup>o</sup>) Virkning på rystebevægelserne

-----

CRL 40476 har ingen virkning over for de ved oxotremorin fremkaldte rystebevægelser.

### 3<sup>o</sup>) Virkning på de perifere cholinerge symptomer

-----

CRL 40476 modificerer ikke den hypersekretion af tårer og spyt samt afføring, som følger efter indgift af oxotremorin.

## VI - VIRKNING PÅ FIRE-DØRS PRØVEN, TRÆKKEEVNEN OG ELECTROCHOCK

Prøven udføres på hold af 10 mus 30 minutter efter indgift af CRL 40476. Man iagttager, at CRL 40476 medfører en forøgelse af antallet af forkerte gennemgange (sandsynligvis i forbindelse med ophidsende virkning), at den ikke fremkalder en større nedgang i bevægelsesstyrke, og at den ved kraftige doseringer (fra 64 til 256 mg/kg) modvirker electrochocks krampevirkninger.

VII - VIRKNING PÅ SPONTAN BEVÆGELIGHED (MOTILITET)

Mus (12 for hver dosis, 24 kontrol) modtog CRL 40476 ved forskellige tidspunkter før de blev placeret i et aktivitetsmåleudstyr (tiden 0); deres bevægelighed blev iagttaget gennem 30 minutter.

1<sup>o</sup>) Intraperitoneal indgift

- a) CRL 40476 indgivet til tiden - 15 minutter
- b) CRL 40476 indgivet til tiden - 30 minutter
- c) CRL 40476 indgivet til tiden - 1 time
- d) CRL 40476 indgivet til tiden - 2 timer
- e) CRL 40476 indgivet til tiden - 4 timer

CRL 40476 medfører ved intraperitoneal indgift en tydelig forøgelse af bevægeligheden allerede ved 16 mg/kg. Denne virkning sætter hurtigt ind ( $< 15$  minutter) og når et maximum 30 til 60 minutter efter indsprøjtningen, hvorefter den aftager, idet virkningstiden er proportionel med dosisstørrelsen.

2<sup>o</sup>) Indgift gennem maven

- a) CRL 40476 indgivet til tiden - 15 minutter
- b) CRL 40476 indgivet til tiden - 30 minutter
- c) CRL 40476 indgivet til tiden - 1 time
- d) CRL 40476 indgivet til tiden - 2 timer
- e) CRL 40476 indgivet til tiden - 4 timer

CRL 40476 indgivet gennem maven i doseringer på 64 mg/kg og derover medfører en betydelig hyper-bevægelighed begyndende næsten umiddelbart efter indsprøjtningen og varende mindst 2 timer. Det er sandsynligt, at ved svagere doseringer (32 og 16 mg/kg) er denne virkning stadig tilstede, men den varer kortere tid.

### 3<sup>o</sup>) Virkning af gentagne indgivninger

-----

Mus (12 for hver dosering, 24 kontrol) modtog dagligt i 5 dage en intraperitoneal indgift af destilleret vand eller af CRL 40476. Den sidste dag blev dyrene anbragt i aktivitetsmåleinstrumenter i 30 minutter efter den sidste indgift og deres bevægelighed blev noteret gennem 30 minutter.

Ved gentagen indgift hver dag gennem 5 dage bevarer CRL 40476 sin virkning på musenes bevægelighed; denne er hverken formindsket eller forstørret i forhold til virkningen af en enkelt indsprøjtning.

## VIII - VIRKNING PÅ AGGRESSIVITET MELLEM GRUPPER

Efter 3 ugers ophold i hver sin halvdel af en kasse, som var adskilt med et ikke gennemsigtigt skillerum, modtog grupper på 3 musstoffet CRL 40476. En halv time senere blev de bragt sammen ved fjernelse af skillerummet og man bemærker antallet af slagsmål, som opstod inden for 10 minutter. Man iagttagelse, at CRL 40476 ikke udøver nogen klar virkning på musenes aggressivitet i grupperne.

## IX - INTERAKTION MED HYPNOTIKA

### 1<sup>o</sup>) Chloral

-----

Grupper på 10 mus modtog CRL 40476 30 minutter før indgift af en hypnotisk dosis af chloral (400 mg/kg, intraperitonealt).

Ved svag dosering (16 og 32 mg/kg) formindsker CRL 40476 signifikant varigheden af den ved chloral fremkaldte søvn. Ved forøgelse af doseringerne forsvinder denne virkning, men antallet af mus, der sover, formindskes.

### 2<sup>o</sup>) Metaqualon

-----

Metaqualon (125 mg/kg) indsprøjtes intraperitonealt i grupper på 10 mus 30 minutter efter indgift af CRL 40476.

Ved svag dosering modificerer CRL 40476 ikke varigheden af den søvn, der fremkaldes ved metaqualon, men ved forøgelse af doseringerne formindskes antallet af mus, som sover ind, ligesom varigheden af søvnen vokser signifikant.

### 3°) Pentobarbital

-----  
Denne afprøvning blev udført på de mus, der blev anvendt til iagttagelse af deres bevægelighed efter gentagne indgivninger af CRL 40476. Pentobarbital (50 mg/kg, intraperitonealt) blev indsprøjtet mus så snart, man havde afsluttet iagttagelsen af deres spontane bevægelighed, d.v.s. 60 minutter efter sidste indgift af CRL 40476.

CRL 40476 modificerer ikke længden af den med barbituratet fremkaldte søvn. Ved gentagne indgivninger medfører den en formindskelse af længden af søvnen i forhold til virkningen af en enkelt indgift.

## X - INTERAKTION MED YOHIMBIN

CRL 40476 indgives til mus fordelt i grupper på 5 l time før indsprøjtning af sub-toxisk dosis af yohimbinhydrochlorid 30 mg/kg, subkutan). Dødeligheden iagttages 24 timer senere. Man iagttager, at CRL 40476 forstærker yohimbins toxicitet.

## XI - INTERAKTION MED 5-HYDROXYTRYPTOPHAN OG I.M.A.O.

Hold på 10 mus modtog en indgift gennem maven af Nialamid (20 mg/kg) 18 timer før intraperitoneal indsprøjtning af d,l-5-HTP. Ved doseringer på 32, 64 og 128 mg/kg medførte CRL 40476 ikke forstærkning af de almindelige rystelser og af hovedrystelserne. Ved 256 mg/kg fremkaldte de en forøgelse af antallet af mus, der frembød generaliserede rystelser, samtidigt med, at der opstod en betydelig dødelighed (30%).

## XII - VIRKNING OVER FOR NOGLE ADFÆRDSFORSTYRRELSER FREMKALDT VED FORSKELLIGE MIDLER

### 1°) Bevægelighed reduceret ved tilvænnning -----

Efter 18 timers ophold modtog musene CRL 40476. De blev straks efter ført tilbage til deres respektive indelukker, og en halv time senere begyndte iagttagelsen af deres bevægelighed, som blev fortsat i 30 minutter. Man bemærker, at CRL 40476 virker allerede ved doser på 2 mg/kg, man bemærker en tydelig reproducerbarhed allerede ved doser på 2 eller 4 mg/kg. Denne virkning er meget klar ved 8 og 16 mg/kg.

### 2°) Bevægelighed reduceret ved virkning af lavt oxygentryk -----

30 minutter efter at have modtaget CRL 40476 underkastes musene en ved lavt tryk fremkaldt oxygenmangel (trykformindskelse på 600 mmHg i løbet af 90 sekunder, ophold på 45 sekunder), derpå anbringes de i et aktivitetsmåleudstyr, hvor deres bevægelighed noteres gennem 10 minutter. Man iagttager, at ved doseringer større end 16 mg/kg medfører CRL 40476 en forbedring i genvindingen af bevægeligheden hos de mus, hvis bevægelighed var blevet undertrykt ved indvirkning af lavt oxygentryk.

### 3°) Kvælende oxygenmangel -----

Mus (10 per dosering, 20 kontrol) modtog en intraperitoneal indsprøjtning af gallamintriiodethylat i en dosis på 32 mg/kg, 30 minutter efter indgivelse af CRL 40476, og man iagttager forsinkelsen i fremkomsten af kramper og død. Man iagttager, at CRL 40476 i doseringer på 256, 128, 64 og 32 mg/kg ikke medfører forøgelse af forsinkelsen af fremkomsten af kramper og af død.

### 4°) Forlænget konditionering til undvigelse -----

Rotter anbragt i en såkaldt shuttle-box oplæres til at undgå et elektrisk stød (5 sekunder) ved at skifte opholdsrum. 3 sekunder

forud for stødet fremkommer et lyd- og et lyssignal, hvilket indtræffer hvert tyvende sekund. Når dyrene er fuldstændigt tilvænne, forbliver de lydige over for signalet og eventuelt over for stødet indtil det tilsyneladende bortfald af tilvænningen, som almindeligvis finder sted efter 24 timers forløb.

CRL 40476 indgives derpå intraperitonealt og den eventuelle genoptagelse af undvigelse optælles, indtil virkningen forsvinder; CRL 40476 i dosis 128 mg/kg fremkalder en ganske klar genoptagelse af undvigelse hos de dyr, hvis tilvænnings tilsyneladende var forsvundet, som følge af en forlængelse af afprøvningen. Ved lavere dosis (64 mg/kg) er denne effekt praktisk talt ikke tilstede.

#### XIII - YDERLIGERE FORSØG MED CRL 40476

Disse forsøg har til formål at undersøge virkningen på mus af CRL 40476 på henholdsvis

- a) rektal-temperaturen,
- b) interaktionen med apomorphin (1 eller 16 mg/kg) og
- c) den såkaldte "opgivende" holdning eller adfærd.

CRL 40476 blev indgivet intraperitonealt i suspension i en opløsning af gummi arabicum i en mængde på 20 mg/kg på hanmus, NMRI, Evic Ceba.

#### XIIIa - INDVIRKNING PÅ REKTAL-TEMPERATUREN

Man anbringer musene (6 for hver dosering) 30 minutter før indgift af CRL 40476 eller af apomorphin isoleret i kasser af små dimensioner (4,5 x 7 x 11 cm). Deres temperatur måles på forskellige tidspunkter ved hjælp af en sonde med termoelement R M 6 forbundet med et elektrisk termometer af fabrikatet ELLAB T E<sub>3</sub>.

CRL 40476 udøver ingen virkning på musens rektal-temperatur. Subcutant indgivet apomorphin udviser en klar hypotermiserende virkning.

XIIIb - INTERAKTION MED APOMORPHIN

Musene fik indgivet CRL 40476 1/2 time eller 60 minutter før subcutan indsprøjtning af apomorphin i en dosis på 1 eller 16 mg/kg.

1) Indgift 30 minutter før apomorphin

- a) Apomorphin 1 mg/kg
- b) Apomorphin 16 mg/kg.

CRL 40476 i doseringer på 32, 128 og 256 mg/kg modvirker meget moderat den hypotermi, som fremkaldes af apomorphin, uden at modificere på tilbøjeligheden til oprejst tilstand og den stereotype adfærd.

2) Indgift 60 minutter før apomorphinApomorphin 16 mg/kg

CRL 40476 indgivet 60 minutter før apomorphin modificerer praktisk taget ikke den hypotermi, som frembringes af apomorphin, og den modificerer ikke tilbøjeligheden til oprejst tilstand og den stereotypiske adfærd.

XIIIc - INDVIRKNING PÅ DEN SÅKALDTE "OPGIVENDE" HOLDNING

En halv time efter at have modtaget CRL 40476 anbringes musene (hanmus, CD<sub>1</sub>, Charles River) i et bægerglas, som er fyldt med vand op til en højde af 6 cm.

Man noterer sig den totale varighed af ubevægeligheden mellem det andet og det sjette minut efter neddybningen.

CRL 40476 formindsker klart allerede ved en dosering på 8 mg/kg varigheden af ubevægeligheden. Virkningen tiltager med doseringen, og ved 32 mg/kg er formindskelsen af ubevægelig-

hedstiden sammenlignelig med den, som man iagttager under anvendelse af 16 mg/kg af stoffet desipramin.

#### XIV - KONKLUSIONER

CRL 40476 udøver ingen virkning på musens rektal-temperatur. Den adskiller sig derigennem fra virkningen af amfetamin-produkter, som fremkalder en hypertermi.

CRL 40476 modvirker praktisk talt ikke den hypotermi, som fremkaldes ved 1 og med 16 mg/kg apomorphin, og den modificerer ikke adfærden med oprejst tilstand og de stereotypiske adfærd.

Amfetamin-produkterne og de tricycliske anti-depressionsmidler, som er beta-adrenergiske stimuleringsmidler, antagoniserer klart den hypotermi, som fremkaldes af apomorphin.

Det skal bemærkes, at ved den ovenfor beskrevne afprøvning for "opgivende" holdning formindsker CRL 40476 allerede ved en dosis på 8 mg/kg varigheden af ubevægeligheden. Denne dosis medfører ikke hyperaktivitet; men den stamme af mus, som er anvendt til afprøvningen af "opgivende" holdning (CD<sub>1</sub>, Charles River) er forskellig fra den, som anvendes til bevægelighedsaktivitetsundersøgelser (NMRI, Evic Ceba).

CRL 40476 frembyder således et neuropsykofarmakologisk spektrum kendetegnet ved:

- tilstedeværelsen af:

- ophidselse med hyper-reaktionsevne
  - hyper-bevægelighed

- fraværet af:

- stereotype bevægelser (undtaget ved meget kraftige doser)
  - forstærkningen af virkningen af apomorphin og af amfetamin.

CRL 40476 kunne iøvrigt på visse punkter nærme sig anti-depressionsmidlerne af imipramingruppen (antagonist-virkning over for reserpin-fremkaldt hypotermi, forstærkelse af yohimbins toxicitet); men fraværet af forstærkelse af virkningen af 5-HTP samt af den med apomorphin fremkaldte hypotermi bevirker, at stoffet udgør et ganske særligt tilfælde inden for denne farmakologiske gruppe.

Endelig bevirker tilstedeværelsen af en bevægelsesstimulation hos mus, hvis bevægelighed er blevet reduceret ved til lukkede rum, i doser, som ikke fremkalder hyper-bevægeligheden, at der synes at være tale om en mere betydelig psykisk stimulation end en aktivitetsstimulation.

#### FORSØG MED CRL 40452 OG CRL 40543

##### I - TOXICITET

Dosis  $DL_{50}$  for CRL 40542 er større end 1024 mg/kg, for CRL 40543 er den større end 512 mg/kg. Ved doseringer på 256 mg/kg og 128 mg/kg iagttager man for begge produkter en hyper-reaktionsevne.

De efterfølgende afprøvninger er blevet udført i overensstemmelse med de ovenfor for CRL 40476 beskrevne forsøgsbetingelser og fremgangsmåder.

##### II - INTERAKTION MED APOMORPHIN

Man iagttager, (i) at hos rotten forstærker CRL 40542 den ved apomorphin fremkaldte stereotopi, mens CRL 40543 ikke modificerer de ved apomorphin fremkaldte stereotype optrædelsesformer, samt (ii), at hos mus modificerer begge produkterne i doseringer på 1 mg/kg og 16 mg/kg ikke den ved subkutan indsprøjtning af apomorphin i doseringer på 1 mg/kg og 16 mg/kg fremkaldte hypotermi og stereotype optrædelsesformer.

### III - INTERAKTION MED AMPHETAMIN

I dosering på 256 mg/kg forstærker CRL 40542 amfetamin-fremkaldte stereotypier. I modsætning hertil modificerer CRL 40543 ikke sådanne.

### IV - INTERAKTION MED RESERPIN

Den ved reserpin fremkaldte hypotermi antagiseres ved CRL 40542 i dosis på 128 mg/kg og forværres ved en dosis på 512 mg/kg. CRL 40543 modificerer ikke den ved reserpin fremkaldte hypotermi. Begge stofferne CRL 40542 og 40543 er uden virkningen over for den reserpin-fremkaldte nedsynkning af øvre øjenlåg (ptosis).

### V - INTERAKTION MED OXOTREMORIN

CRL 40542 i doseringer på 32 mg/kg og 128 mg/kg samt CRL 40543 i dosering på 256 mg/kg modvirker den af oxotremorin fremkaldte hypotermi. Begge produkterne har ingen indflydelse på de ved oxotremorin fremkaldte rystebevægelser eller på de perifere cholinerge symptomer.

### VI - VIRKNING PÅ FIRE-DØRS PRØVEN, TRÆKKEEVNEN OG ELECTROCHOCK

CRL 40542 (i doseringer på 32 mg/kg og 128 mg/kg) samt CRL 40543 (i doseringer på 128 mg/kg og 256 mg/kg) medfører en forøgelse af antallet af fejlagtige gennemgange. CRL 40542 (i doseringer på 32 mg/kg, 128 mg/kg og 512 mg/kg) modvirker electrochocks krampevirkning, i modsætning hertil modificerer CRL 40543 (i doseringer på 128 mg/kg og 256 mg/kg) ikke den nævnte krampevirkning.

### VII - VIRKNING PÅ SPONTAN BEVÆGELIGHED (MOTILITET)

CRL 40542 synes at modificere den spontane bevægelighed. CRL 40543 medfører i dosering på 256 mg/kg en forøgelse af den spontane bevægelighed hos mus.

# VIII - VIRKNING PÅ AGGRESSIVITET MELLEML GRUPPER

CRL 40542 fremkalder ikke væsentlig modifikation af aggressiviteten mellem grupperne. CRL 40543 i doseringer på 16 til 256 mg/kg medfører en formindskelse af antallet af slagsmål.

# IX - VIRKNING OVER FOR NOGLE ADFÆRDSFORSTYRRELSER FREMKALDT VED FORSKELLIGE MIDLER

CRL 40542 (allerede fra doseringer på 8 mg/kg) og CRL 40543 (i doseringer på 16 og 64 mg/kg) medfører en genoptagelse af bevægelsesvirkningen hos mus, hvis bevægelighed er blevet nedsat ved ophold i samme indelukke.

CRL 40542 (i doseringer på 32, 64 og 128 mg/kg) og CRL 40543 (i doseringer på 258 mg/kg) medfører en forbedring af genvinding af bevægeligheden hos rum, hvis bevægelighed er blevet nedsat som følge af et angreb af formindsket oxygentryk.

Med hensyn til kvælnings-oxygenmangel, medfører CRL 40542 og CRL 40543 i kraftige doseringer en afkortning af forsinkelsen i fremkomsten af kramper og død fremkaldt ved en curare-agtig middel, gallamintriiodtriethylat.

# X - KONKLUSIONER

De neuropsyko-farmakologiske undersøgelser af CRL 40542 afslører et vist antal adfærds-virkninger af den ophidsende type:

- ophidselse med hyper-reaktion hos mus og rotter;
- tilstedeværelse af stereotypiske adfærdsmønstre og forstærkning af apomorphins og amphetamins stereotypiske virkninger;
- forøgelse af bevægeligheden hos forsøgsdyr, hvis aktivitet er blevet reduceret ved tilvænnning eller ved indvirkning af formindsket oxygentryk;
- virkning af typen "anti-fatigue" ved en tilvænningsprøve gående ud på undvigelse gennem en lang periode;
- tilstedeværelsen af kramper ved kraftige doseringer;
- moderat antagonistisk virkning over for de ved oxotremorin eller ved reserpin fremkaldte hypotermier.

CRL 40543 udviser et vist antal virkninger af den ophidsende type (ophidselse, hyper-aktivitet, hyper-bevægelighed) som kan redegøres for ved observationer udført ved 4-dørs prøven. Derudover besidder det en krampevirkning, som medfører en forværring af kramperne, fremkaldt ved en kvælnings-oxygenmangel. Endelig udviser det ved samtlige doseringer en anti-aggressiv virkning.

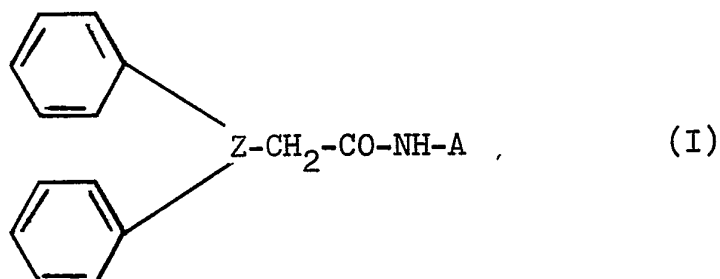
Forbindelserne ifølge opfindelsen er nyttige som terapeutiske midler ved behandlingen af neuro-psysiske sygdomme, samtidigt med at de er virksomme over for centralnervesystemet.

Til human brug har man anvendt CRL 40476 i form af gelatine-kapsler eller tabletter i doseringer på 200 mg til brug 3 gange daglig. Man har opnået særdeles gode resultater ved behandling af astheni hos ældre individer. Forbindelsen har vist sig nyttig i behandlingen af sene, neuroleptiske dyskinier uden samtidigt at modvirke virkningen af antipsykotiske midler.

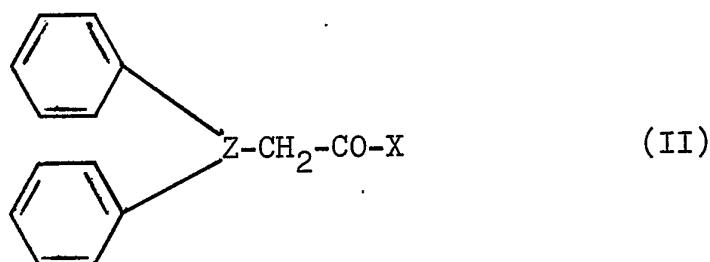
P a t e n t k r a v :

-----

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af sulfinylacetamid- eller malonamid-derivater med den almene formel:



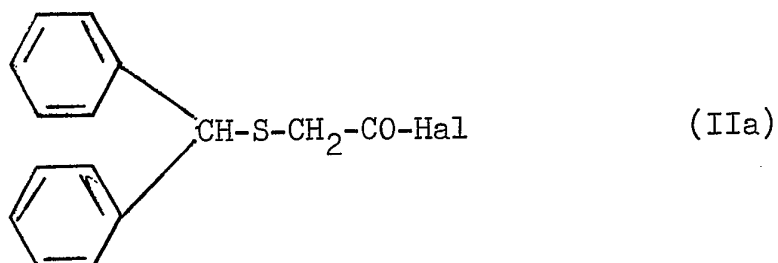
hvor Z betegner  $\text{>CHSO-}$  eller  $\text{>NCO-}$ , og A betegner et hydrogenatom, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkylgruppe, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ hydroxyalkylgruppe eller en gruppe med formlen  $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-Y-}$ , hvor Y betegner en ligekædet  $\text{C}_1\text{-C}_4$ carbonhydridrest, og  $\text{R}_1\text{R}_2\text{N-}$  betegner en dimethylamino-, diethylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, 4-methylpiperidino-, 4-phenylpiperidino-, 4-(p-chlorphenyl)-piperidino-, morpholino-, piperazino-, 4-methylpiperazino-, 4-( $\beta$ -hydroxyethyl)-piperazino-, 4-phenylpiperazino-, 4-(p-chlorphenyl)-piperazino- eller hexamethyleniminogruppe, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, dersom A indeholder en basisk gruppe, k e n d e t e g n e t ved, at man a) på i sig selv kendt måde omsætter de tilsvarende syrederivater med den almene formel:



hvor Z har den i kravets indledning anførte betydning, og X betegner en  $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxygruppe eller et af halogenatomerne F, Cl, Br eller I, fortrinsvis Cl, med aminer med den almene formel:



hvor i A har den i kravets indledning anførte betydning, eller  
 b) til fremstilling af forbindelser, hvor i Z er  $>\text{CHSO}-$ , omsætter  
 de tilsvarende thiosyrederivater med den almene formel:



hvor i Hal betegner F, Cl, Br eller I, fortrinsvis Cl, med  
 aminer med den almene formel (III) til dannelse af de tilsva-  
 rende thioamider, der derpå med  $\text{H}_2\text{O}_2$  oxideres til dannelse  
 af det ønskede sulfinylderivat, hvorefter man om ønsket omdanner  
 de fremkomne forbindelser til farmaceutisk acceptable syreaddi-  
 tionssalte deraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
 ved, at der fremstilles forbindelser, hvor i Z betegner  
 $>\text{CHSO}-$  eller  $>\text{NCO}-$ , og hvor i A betegner H eller

