



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl. 3: C 07 D 213/40
A 61 K 31/44

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

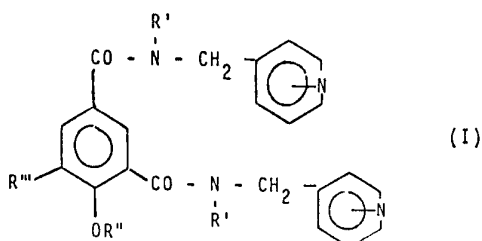
636 086

<p>① Gesuchsnummer: 9326/78</p> <p>② Anmeldungsdatum: 05.09.1978</p> <p>③ Priorität(en): 06.09.1977 IT 50896/77</p> <p>④ Patent erteilt: 13.05.1983</p> <p>⑤ Patentschrift veröffentlicht: 13.05.1983</p>	<p>⑥ Inhaber: Società Italo-Britannica L. Manetti - H. Roberts & C., Firenze (IT)</p> <p>⑦ Erfinder: Franco Innocenti, Firenze (IT) Giovanni Orzalesi, Firenze (IT) Ivo Volpato, Firenze (IT)</p> <p>⑧ Vertreter: Patentanwälte W.F. Schaad, V. Balass, E.E. Sandmeier, Zürich</p>
---	--

④ 4-Hydroxy- und 4-Alkoxy-isophthalsäure-picolylamide, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

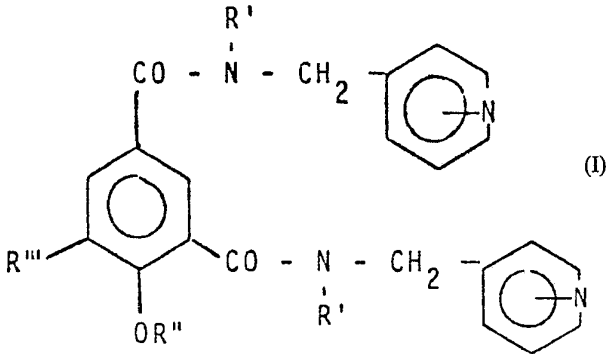
⑤ Die neuen substituierten Isophthalsäurepicolylamide der Formel I haben eine hemmende Wirkung auf Blutplättchenaggregation, eine kontrollierende Wirkung auf thromboembolische Blutkreislaufstörungen und eine verzögernde Wirkung auf das Auftreten von Blutgerinnseln. Die Symbole in Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann durch Umsetzung der entsprechenden Isophthalsäure oder ihres Dichlorids mit einem entsprechenden 3- oder 4-Picolylamin in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels oder eines Protonenakzeptors erfolgen.



PATENTANSPRÜCHE

1. 4-Hydroxy- und 4-alkoxyisophthalsäurebis-(3- oder 4-picolylamide) der Formel (I):



worin R' für H oder einen aliphatischen oder alicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, R''' für H, Cl, NO₂ oder -OCH₃ steht, R'' für Wasserstoff oder einen aliphatischen oder alicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt, wobei in dem Fall, dass sich das Stickstoffatom N in den Pyridinringen in 3-Position befindet und R' und R''' beide für H stehen, der Rest R'' einen aliphatischen oder alicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt.

2. Verbindungen nach dem Anspruch 1, worin die alicyclischen Kohlenwasserstoffreste durch aliphatische Gruppen substituiert sind.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man ein in 5-Stellung entsprechend substituiertes 4-Hydroxyisophthalsäuredichlorid oder 4-Alkoxyisophthalsäurechlorid mit einem entsprechenden 3- oder 4-Picolylamin in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin als Protonenakzeptor umsetzt.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man eine in 5-Stellung entsprechend substituierte 4-Hydroxyisophthalsäure oder 4-Alkoxyisophthalsäure direkt mit einem entsprechenden 3- oder 4-Picolylamin in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid oder Phosphortrichlorid als Dehydratisierungsmittel umsetzt.

5. Pharmazeutisches Mittel mit Plättchenantiaggregationswirkung und/oder Antithrombinwirkung und/oder Antikoagulationswirkung und/oder fibrinolytischer Wirkung, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel (I) in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

6. Pharmazeutisches Mittel nach dem Anspruch 5 zur Inhibition der Blutplättchenaggregation, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel (I) in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

7. Pharmazeutisches Mittel nach dem Anspruch 5 mit Antithrombinwirkung, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel (I) in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

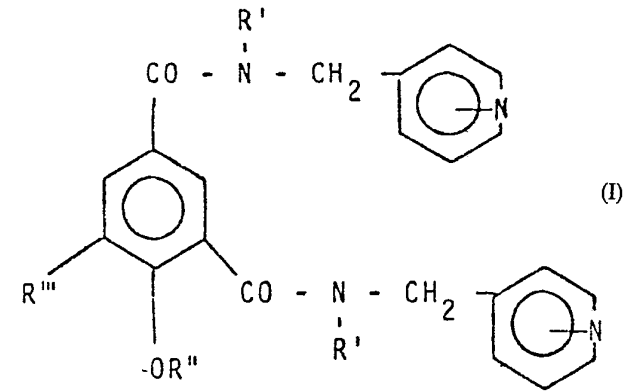
8. Pharmazeutisches Mittel nach dem Anspruch 5 mit Antikoagulationswirkung, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel (I) in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

9. Pharmazeutisches Mittel nach dem Anspruch 5 mit fibrinolytischer Wirkung, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel (I) in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

10. Pharmazeutisches Mittel nach dem Anspruch 5 mit kombinierter Plättchenantiaggregationswirkung, Antithrombinwirkung, Antikoagulationswirkung und fibrinolytischer Wirkung, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel (I) in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Die Erfindung betrifft gegebenenfalls substituierte Isophthalsäurepicolylamide mit pharmazeutischer Wirksamkeit. Diese Verbindungen vermögen die Blutplättchenaggregation zu hemmen, thromboembolische Blutstörungen unter Kontrolle zu halten und das Auftreten von Blutgerinnseln zu verzögern. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen sowie deren pharmazeutische Anwendungen.

Die neuen erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der Formel I:



In Formel I kann das Stickstoffatom des Pyridinrings in 3- oder 4-Position stehen, so dass die Verbindungen als substituierte 4-Hydroxyisophthalsäurebis-(3-picolylamide) oder -bis-(4-picolylamide) bzw. als die entsprechenden 4-Alkoxyverbindungen bezeichnet werden können. In der Formel I steht R' für H oder einen aliphatischen oder alicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R''' steht für H, Cl, NO₂ oder -OCH₃, R'' steht für H oder einen aliphatischen oder alicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, mit der Ausnahme, dass in dem Fall, in dem das Stickstoffatom N in den Pyridinringen sich in 3-Position befindet und R' und R''' beide für H stehen, der Rest R'' einen aliphatischen oder alicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Der Begriff aliphatischer Kohlenwasserstoffrest bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, und der Begriff alicyclischer Kohlenwasserstoffrest bedeutet gesättigte oder ungesättigte Reste, die auch durch aliphatische Gruppen substituiert sein können.

Es ist bekannt, dass Vertreter der obigen Verbindungsklasse, bei denen der Stickstoff des Pyridins sich in 3-Position befindet, R' für H steht, R''' für H steht und R'' für H, Methyl oder Äthyl steht, insbesondere das N,N'-Bis-(3-picolyl)-4-methoxyisophthalamid, eine antikoagulierende, fibrinolytische und plättchenantiaggregierende Wirksamkeit besitzen (vgl. US-Patentschrift Nr. 3973026 und italienische Patentschrift Nr. 1016005, von der eine gekürzte Form in „Chem. Abstr.“ Bd. 75/71, 110153H, publiziert ist).

Erfindungsgemäss wurde überraschend festgestellt, dass viele andere Verbindungen derselben Klasse eine derartige antikoagulierende, fibrinolytische und plättchenantiaggregierende Wirksamkeit besitzen. Erfindungsgemäss werden somit Pharmazeutika mit einem grossen therapeutischen Index zur Verfügung gestellt.

Diese Wirksamkeit konnte a priori nicht vorhergesehen werden, da nicht zu erwarten war, dass trotz vielfältiger Veränderung der funktionellen Substituenten dieser Verbindungen, insbesondere der Kettenlänge des Substituenten R'', die pharmazeutische Aktivität beibehalten wird, ohne dass Unverträglichkeitseffekte auftreten.

Es wurde daher erfindungsgemäss eine neue Klasse von Verbindungen mit einem grossen therapeutischen Index geschaffen, nämlich einem grossen Verhältnis von Aktivität zu Toxizität. Hierdurch wird dem Fachmann ein weites Spektrum aktiver Mittel zur Verfügung gestellt, die auf dem medizinischen Sektor brauchbar sind, um in spezifischen Fällen anhand eines grossen Pharmakonangebots bei grosser Dosisvariabilität thromboembolische Störungen unter Kontrolle zu halten.

Die der obigen Formel entsprechenden Verbindungen können erfindungsgemäss erhalten werden, indem man das Dichlorid der gewählten Säure (nämlich der, wie oben angegeben, substituierten 4-Hydroxy- oder 4-alkoxyisophthalsäure) mit einem entsprechenden Amin (nämlich einem primären oder sekundären 3-Picolylamin oder 4-Picolylamin) in Gegenwart eines Protonenakzeptors, bei dem es sich — abhängig vom jeweiligen Fall — um Pyridin oder Triäthylamin (Methode A) handeln kann, umsetzt.

Alternativ kann man die vorstehend definierten Verbindungen durch direkte Kondensation der substituierten 4-Hydroxy- oder 4-alkoxyphthalsäure mit dem entsprechenden Picolylamin in Gegenwart von DCC (Dicyclohexylcarbodiimid, $C_6H_{11}N=C=NC_6H_{11}$) oder Phosphortrichlorid als Dehydratisierungsmittel erhalten.

Zur Erläuterung der Erfindung werden nachstehend verschiedene Ausführungsformen beschrieben.

Nachfolgend bedeutet der Begriff Säure eine substituierte 4-Hydroxy- oder 4-alkoxyisophthalsäure. Der Begriff Picolylamin steht für 3- oder 4-Picolylamin, wie dies zuvor angegeben ist.

Methode A₁:

Säuredichlorid	0,01 mol
Picolylamin	0,03 mol
Triäthylamin	0,03 mol

Man gibt in einen 150-ml-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, mit Ventil versehenem Tropftrichter und mechanischem Rührer 50 ml THF (Tetrahydrofuran) und die oben angegebenen Mengen an Picolylamin und Triäthylamin. Man erhitzt die Mischung auf einem elektrischen Bad zum Rückfluss und gibt das Säuredichlorid, gelöst in 50 ml THF, tropfenweise im Verlauf von etwa 4 h zu. Man hält ungefähr 20 h lang am Rückfluss und verdampft dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Den rohen Rückstand nimmt man in ungefähr 150 ml Chloroform auf und extrahiert die Chloroformlösung zweimal mit 0,5 n NaOH und zweimal mit H₂O. Die gewaschene organische Phase wird über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft. Das so erhaltene Produkt wird in einem geeigneten Lösungsmittel (Wasser, Methanol, Isopropanol, Isopropyläther, Äthylacetat und dergleichen) kristallisiert.

Methode A₂:

Säuredichlorid	0,01 mol
Picolylamin	0,02 mol

In einen 250-ml-Dreihalskolben, der wie vorstehend unter Methode A₁ beschrieben ausgestattet ist, gibt man das in 50 ml wasserfreien Pyridin gelöste Amin. Man gibt das Säuredichlorid, gelöst in der minimalen Menge THF, unter Rühren bei Raumtemperatur zu. Die durch die Reaktion hervorgerufene Wärmeentwicklung wird durch kontinuierliches Umschwenken verteilt, bis die Mischung Raumtemperatur erreicht. Durch Verdünnen mit H₂O erhält man einen Niederschlag, der auf einem Filter gewonnen, gewaschen, getrocknet und in einem geeigneten Lösungsmittel, wie in der obigen Methode A₁ beschrieben, kristallisiert wird.

Methode B₁: (direkte Kondensation)

Säure	0,01 mol
Picolylamin	0,02 mol
DCC	0,10 mol

Man gibt die obigen Reaktionspartner, gelöst im Dioxan, in einen 200-ml-Kolben, verschliesst den Kolben mit einem CaCl₂-Rohr und lässt die Mischung 72 h lang bei Raumtemperatur reagieren. Am Ende der Reaktion wird die Mischung unter vermindertem Druck konzentriert, indem die Hauptmenge des Lösungsmittels verdampft wird. Hierbei erhält man einen Rückstand, der in H₂O aufgenommen und mit Na₂CO₃ alkalisch gemacht wird. Hierdurch erhält man einen Niederschlag. Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, gewaschen, getrocknet und in einem geeigneten Lö-

sungsmittel (Wasser, Methanol, Isopropanol, Isopropyläther und dergleichen) kristallisiert.

Methode B₂: (direkte Kondensation)

Säure	0,01 mol
Picolylamin	0,02 mol
PCl ₃	0,03 mol

Man gibt die Säure und das Amin in einen 1000-ml-Kolben.

Dann gibt man 300 ml wasserfreies Benzol, das PCl₃ enthält, zu und erhitzt die Mischung ungefähr 140 h lang zum Rückfluss. Am Ende der Reaktion wird der Niederschlag filtriert und in H₂O wieder aufgenommen. Man macht mit NaOH alkalisch, filtriert und sammelt einen Niederschlag, der nach dem Waschen und Trocknen in einem geeigneten Lösungsmittel (Wasser, Methanol, Benzol, Isopropyläther, Äthylacetat und dergleichen) kristallisiert wird.

Die so erhaltenen neuen Verbindungen mit der Struktur von Bis-(3-picolylamiden) oder Bis-(4-picolylamiden) wurden pharmakologischen Globaltests unterworfen, um ihre Aktivität zu bestimmen, wobei besonderer Wert auf diejenigen Parameter gelegt wurde, die insgesamt das klinische Gebiet thromboembolischer Störungen betreffen.

Als Ergebnis der pharmakologischen Tests wurde festgestellt, dass die erfindungsgemässen Produkte als Pharmazeutika klassifiziert werden müssen, die im Bereich des blutkoagulierenden Systems wirken, wobei sie eine ausgeprägte Wirksamkeit als Plättchenantiagregantien und Antithrombinmittel besitzen und nur eine relativ geringe akute Toxizität aufweisen. Aus dem Komplex der bestimmten Parameter folgt, dass die Verbindungen bei allen pathologischen Zuständen, die durch eine Modifikation der Plättchenaggregation, durch Fibrinogenese und durch Blutgerinnung gekennzeichnet sind, therapeutisch brauchbar sind.

Die Erfindung betrifft daher auch pharmazeutische Mittel mit Plättchenantiaggregationswirkung und/oder Antithrombinwirkung und/oder Antikoagulationswirkung und/oder fibrinolytischer Wirkung, enthaltend als aktives Prinzip mindestens eine Verbindung der Formel I in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Pharmakologische Untersuchungen

Bestimmung der Plättchenaggregationshemmwirkung in vivo

Die Wirksamkeit der obigen Verbindung als Plättchenantiagregantien wurde bei Kaninchen unter Verwendung des Born-Aggregometers untersucht. Die Hemmung des durch ADP und Thrombin induzierten Aggregationsverlaufs wurde bei verschiedenen Arzneimittelkonzentrationen anhand der Plättchenreaktivität beurteilt. Neuseeland-Kaninchen, die 12 h lang mit Wasser *ad libitum* fasten gelassen wurden, wurden mit Nembutal in einer Dosis von 35 mg/kg intramuskulär anästhesiert. Vor (Kontrolle) sowie 2, 4 und 6 h nach der intraperitonealen Injektion der untersuchten Verbindungen (in der nachstehend angegebenen Dosis) wurde das Blut aus der Carotis entnommen. Man nahm die Blutproben in einer 3,8%igen wässrigen Lösung von Natriumcitrat in einem Verhältnis von 10:1 auf und zentrifugierte dann bei 1500 tr/min 10 min lang, um ein PRP (plättchenreiches Plasma) zu erhalten. Ein Anteil dieses Plasmas wurde daraufhin 10 min lang bei 8000 tr/min zentrifugiert, um ein PAP (plättchenarmes Plasma) zu erhalten, das zum Einstellen des Messgeräts verwendet wurde.

Aus den Ergebnissen der Experimente wurde die Dosis eines jeden Produkts, ausgedrückt in Milligramm pro Kilo Körpergewicht bestimmt, die zu einer 50%igen Hemmung des Aggregationsverlaufs (ID₅₀) nach der Behandlung, bezogen auf die durch dasselbe Kontrollplasma vor der Behandlung erhaltene Kurve, führt.

Bestimmung der Antithrombinwirksamkeit

Die Antithrombinwirksamkeit gegenüber dem PRP (plättchenreichem Plasma), das nach der oben beschriebenen Methode erhalten wurde, wurde mit dem Hartertschen Thromboelastographen (Hellige Modell) bestimmt. Die Koagulation wurde durch Zugabe

von 0,06 ml einer Thrombinlösung (Roche Topostasin[®] *per os*) zu 60 Einheiten* mit pH 7,4** zu 0,25 ml Plasma induziert. Die Anti-thrombinwirksamkeit wurde als prozentuale Abnahme des Index ($ma/r+k$) bestimmt, der aus dem thromboelastographischen Diagramm berechnet wurde. In der Formel steht r für die Reaktionszeit, k für die Geschwindigkeit der Koagulumbildung und ma für die maximale Spreizung der Zange. Die Bestimmung wurde nach einer intraperitonealen Behandlung mit einer Dosis von 20 mg/kg der jeweilig untersuchten Verbindung, bezogen auf den vor der Behandlung erhaltenen gleichen Index (Kontrolle), durchgeführt.

* NIH/ml

** Phosphatpuffer

I. Bestimmung der antikoagulierenden Wirksamkeit

Die antikoagulierende Wirksamkeit wurde ebenfalls mit PRP von Tieren bestimmt, die wie bei den vorstehenden Methoden behandelt wurden, wobei wiederum Harterts thromboelastographische Methode angewandt wurde.

Die Plasmakoagulation wurde eingeleitet, indem man zu 0,25 ml PRP eine 1,29%ige Lösung von $CaCl_2$ zugab.

Die antikoagulierende Wirkung wurde als prozentuale Zunahme der Gesamtzeit der Koagulumbildung (der Index $r+k$ kann aus dem thromboelastographischen Diagramm erhalten werden) in einem Plasma nach der Behandlung ermittelt, wobei als Bezug derselbe Index vor der Behandlung diente (Kontrolle). Wiederum betrug der Dosispiegel 25 mg/kg bei jeder untersuchten Verbindung intraperitoneal.

Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität

Die Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität wurde unter Befolgung der Fearnleyschen Methode zur Lysis des Blutkoagulums *in toto* durchgeführt.

Vor und nach einer intraperitonealen Injektion der jeweils untersuchten Verbindungen in einer Dosis von 25 mg/kg für jede Verbindung wurden bei Kaninchen, die auf dieselbe Weise wie bei den zuvor beschriebenen Tests behandelt worden waren, 0,2 ml Blut aus der Ohrhauptvene entnommen.

Die Blutproben wurden in Teströhrchen gegeben, welche 1,7 ml Phosphatpuffer mit pH 7,4 und 0,1 ml Thrombin (Roche Topostasin[®] *per os*) zu 50 Einheiten NIH/ml enthielten, wobei in einem Eisbad gehalten wurde. Die Teströhrchen wurden bei dieser Temperatur 30 min lang gehalten und dann in ein Temperaturkontrolliertes Wasserbad von 37° C überführt.

Die fibrinolytische Wirksamkeit wurde als prozentuale Abnahme des Koagulungsgewichts bestimmt, wobei nach 30minütiger Inkubationszeit bei 37° C gemessen wurde.

Toxikologische Untersuchung

Die akute Toxizitätsgrenze wurde bei männlichen Swiss-Mäusen mit einem Gewicht von 20 ± 2 g, die 18 h mit Wasser *ad libitum* fasten gelassen wurden, intraperitoneal bestimmt.

Die Tiere wurden während der 7tägigen Behandlung beobachtet, wobei die allgemeine Symptomatologie untersucht und die Todessequenz festgestellt wurde. Die vorläufige LD_{50} in Milligramm pro Kilo Körpergewicht wurde durch graphische Interpolation der erzielten Ergebnisse berechnet.

Ergebnisse der pharmakologischen Bestimmungen

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen deutliche Wirksamkeit als Plättchenantiaggregantien, als Antikoagulantien, als fibrinolytische Mittel und Antithrombinmittel, wobei diese Wirkungen überraschenderweise mit einer relativ niedrigen akuten Toxizität verbunden sind. Die Verbindungen erscheinen bei der Therapie pathologischer Zustände aufgrund von Plättchenhyperaggregierbarkeit, übermässiger Koagulationsneigung, unzureichender Fibrinolyse und erhöhter Thrombinaktivität vorteilhaft einsetzbar.

Die mit den Verbindungen der vorstehenden Struktur erzielten Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Dort finden sich auch die Angaben der Substituentenbedeutungen R' , R'' und R''' für die jeweiligen Verbindungen.

In den Tabellen I und II sind ferner für jede Verbindung die Herstellungsmethode, der Schmelzpunkt (Fp.) in °C, die Plättchenantiaggregationswirksamkeit (AAP), ausgedrückt (DI_{50}) in Milligramm pro Kilo, bezogen auf ADP bzw. Thrombin, die Antithrombinwirksamkeit (AT) in Prozent, die Antikoagulationswirksamkeit (AC) in Prozent, die fibrinolytische Aktivität (AF) in Prozent, die akute Toxizität (LD_{50}) intraperitoneal bei Mäusen in Milligramm pro Kilo, wie zuvor definiert, angegeben.

In der Tabelle I sind Verbindungen aufgeführt, in denen das Stickstoffatom des Pyridinrings in 3-Stellung steht und die aus 3-Picolylamin oder seinen funktionellen Derivaten erhalten wurden.

In der Tabelle II sind Verbindungen aufgeführt, bei denen das Stickstoffatom des Pyridinrings in 4-Stellung ist und die aus 4-Picolylamin oder seinen funktionellen Derivaten erhalten wurden.

Die einzelnen isolierten und gereinigten Verbindungen wurden einer Elementaranalyse im Mikromassstab unterworfen. Die analytischen Ergebnisse bestätigen die berechneten Formeln innerhalb der für diese Bestimmungen zulässigen Standardgrenzen.

Die Beispiele 1 bis 16 und 22 zeigen konstante therapeutische Werte, während der Substituent R'' variiert. Die Beispiele 17 bis 21 zeigen, dass beim Rest R''' beim Ersatz des H-Atoms durch eine Methoxygruppe immer noch hohe therapeutische Werte erhalten werden. Die Beispiele 23 bis 30 zeigen, dass man in dem Fall, in dem der Rest R''' nicht mehr für H, sondern für Cl steht, nichtsdestoweniger hohe therapeutische Werte erzielt werden. Die Beispiele 31 bis 33 zeigen, dass wenn R' und R'' jeweils für H stehen, während der Substituent R''' aus gewählt ist unter $-NO_2$, Cl, $-OCH_3$ gute therapeutische Eigenschaften beibehalten werden. Die Beispiele 34 bis 38 zeigen verschiedene Kombinationen von Substituenten für die Reste R' und R'' .

Die Beispiele 39 bis 46 zeigen verschiedene brauchbare Substituenten für den Rest R' . Die Beispiele 47 bis 52 zeigen darüber hinaus beträchtliche therapeutische Eigenschaften für die Verbindungen, bei denen der Substituent R''' für Cl steht, und bei denen Kohlenwasserstoffgruppen mit verschiedenen Kettenlängen für die Reste R' und R'' gewählt werden. Die Beispiele 53 bis 56 zeigen, dass man in gleicher Weise gute therapeutische Eigenschaften erzielt, wenn R''' für H steht, und R' und R'' Kohlenwasserstoffreste mit einer grossen Kohlenstoffatomzahl bedeuten. Die Beispiele 57 bis 71 betreffen 4-Picolylamide und zeigen, dass diese Verbindungen wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen, wenn für den Rest R'' (Beispiele 57 bis 65), den Rest R''' (Beispiele 66 bis 68) und den Rest R' (Beispiele 69 bis 71) die angegebenen Substituenten gewählt werden.

Aus einem Vergleich von untereinander homologen Verbindungen (beispielsweise die Verbindungen der Beispiele 1 bis 6) ergibt sich, dass zwar mit steigender Anzahl an Kohlenstoffatomen im Substituenten R'' die akute Toxizität ansteigt, jedoch aber auch die therapeutischen Wirkungen überraschenderweise mit steigender Kohlenstoffatomzahl steigen, so dass die verschiedenen Verbindungen einen für medizinische Anwendungen brauchbaren therapeutischen Index aufweisen.

Aus einer Betrachtung der Testergebnisse ergibt sich, dass die neuen erfindungsgemässen Verbindungen brauchbar sind. Sie sind insbesondere brauchbar zur therapeutischen Verwendung bei der Behandlung, Vorbeugung und/oder Unterstützung von Fällen thromboembolischer Störungen, wie Myocardinfarkt, cerebrovaskulären Störungen, peripherer venöser Thrombose, Coronararterienkrankungen, akuter pulmonärer Embolie, und dergleichen, sowie zur Verwendung bei der Herzchirurgie.

Im Vergleich zu den auf demselben Gebiet verwendeten bekannten Verbindungen zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen in ausgeprägter und überraschender Weise hinsichtlich der Gesamtheit der funktionellen Parameter bei der Behandlung pathologischer Zu-

stände bei thromboembolischen Störungen, vorteilhafte Wirkungen, die mit einer ausreichend niedrigen Toxizität verbunden sind.

Darüber hinaus weisen die neuen Verbindungen therapeutische Indizien auf, die höher als die der anderen, bekannten Verbindungen, beispielsweise als die des N,N'-Bis-(3-picoly)-4-methoxyisophthalamids gemäss der US-Patentschrift Nr. 3973026, sind. Im Hinblick auf die in der Formel der erfindungsgemässen Verbindungen auftretende Verschiedenheit der funktionellen Substituenten war dies nicht vorhersehbar. Ebenso wenig war vorhersehbar, dass bei Dosismengen im experimentellen Bereich keine Unverträglichkeiten auftreten.

Aufgrund der Anwendungsbedingungen, unter denen die genannten Ergebnisse erzielt wurden, lassen sich verschiedene klinische Verabreichungswege für die erfindungsgemässen Verbindungen bei verschiedenen Dosishöhen angeben. Diese können für jeden einzelnen Behandlungsfall abhängig von der Art der Behandlung, die der Arzt durchführen will, nämlich einer präventiven, anfänglichen oder unterstützenden Behandlung, bestimmt werden.

Die erfindungsgemässen Pharmazeutika können beim klinischen Gebrauch zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Pillen, Granulat, Kapseln, Tropfen, Sirup, und dergleichen, formuliert werden.

5 Zur rektalen Verabreichung können sie in Form von Suppositorien formuliert werden, die parenterale Verabreichung kann in Form injizierbarer Lösungen, zusammen mit den bekannten, pharmazeutisch verträglichen Trägern, erfolgen.

Die tägliche Dosis des klinisch verabreichbaren aktiven Prinzips unter Anwendung der genannten Verabreichungswege ist vorzugsweise wie folgt:

- a) 1000 bis 3000 mg/d oral
- b) 100 bis 1000 mg/d intramuskulär
- c) 20 bis 250 mg/d intravenös
- 15 d) 600 bis 2500 mg/d rektal

Bevorzugte Mengen an aktivem Prinzip für eine orale Einzeldosis sind 500 mg und 1000 mg, zusammen mit üblichen pharmakologischen Bindemitteln.

Tabelle I

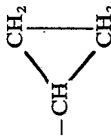
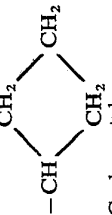
Beispiel Nr.	R'	R''	R'''	Herstellungsmethode	Fp. (°C)	AAP	AT	AC	FL	DL ₅₀
						ADP-Thrombin				
1	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	A ₁	136-8	27,5	38,6	21,5	32,4	600
2	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	A ₁	147-9	26,7	40,1	23,2	35,7	573
3	H	-(CH ₃) ₄ CH ₃	H	A ₁	161-3	25,3	43,0	27,4	36,2	380
4	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	H	A ₂	174-6	22,9	47,6	19,5	41,3	175
5	H	-(CH ₂) ₆ CH ₃	H	A ₂	180-2	24,6	46,5	18,0	38,8	181
6	H	-(CH ₂) ₇ CH ₃	H	A ₂	197-9	25,9	45,4	16,9	36,4	187
7	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	B ₁	128-31	36,3	51,5	14,5	44,7	374
8	H	-(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	H	B ₁	140-2	35,5	50,6	14,2	42,1	362
9	H	-(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	H	B ₁	156-8	36,2	49,9	14,5	40,3	375
10	H	-(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	H	B ₁	163-5	29,4	52,6	12,6	43,9	194
11	H	-CH ₂ CH=CHCH ₃	H	B ₁	148-52	25,3	52,3	13,5	44,2	178
12	H	-CH ₂ (CH ₃) ₂	H	A ₁	153-5	50,2	25,6	12,7	20,2	615
13	H	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	A ₁	187-9	48,3	28,5	24,5	21,9	173
14	H	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	A ₁	177-9	46,4	38,1	22,3	22,5	227
15	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	A ₁	161-3	52,6	25,5	17,6	19,8	471
16	H	-C(CH ₃) ₃	H	A ₁	158-9	45,2	27,6	13,6	21,9	325
17	H	-CH ₂ CH=CH ₂	-OCH ₃	B ₂	141-2	51,7	36,0	14,1	23,0	298
18	H		-OCH ₃	B ₂	149-51	29,4	33,4	20,1	28,6	228
19	H		-OCH ₃	B ₂	161-3	34,7	32,8	15,6	28,1	254
20	H	Cyclopentyl	-OCH ₃	B ₂	170-2	35,6	32,6	12,9	27,9	375
21	H	Cyclohexyl	-OCH ₃	B ₂	183-5	35,8	32,5	12,5	28,3	378
22	H	-CH ₂ C≡CH	H	B ₁	141-3	36,5	33,1	13,6	29,2	382
23	H	-CH ₃	Cl	A ₁	114-6	63,4	22,5	12,2	16,8	425
24	H	-(CH ₂) ₄ CH ₃	Cl	A ₁	137-9	41,3	24,4	16,0	16,4	371
25	H	-CH ₂ CH=CH ₂	Cl	A ₁	138-40	59,5	40,6	15,5	25,9	184
26	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	A ₁	125-7	43,7	33,5	22,2	28,4	205
27	H	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	A ₁	153-5	40,0	35,1	23,8	28,8	195
28	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	Cl	A ₁	146-8	45,3	27,9	19,6	25,5	215
29	H	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	A ₁	160-2	44,1	30,7	20,0	24,1	206
30	H	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	Cl	A ₁	158-60	42,2	27,9	22,3	25,8	198
31	H	H	NO ₂	A ₂	141-3	36,6	23,1	13,6	20,5	345
32	H	H	Cl	A ₂	130-2	50,2	22,2	11,8	17,3	425
33	H	H	-OCH ₃	B ₁	161-3	58,4	20,3	11,2	15,5	570
34	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	H	A ₁	186-8	35,6	29,7	13,6	22,7	351
35	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	NO ₂	A ₂	191-3	37,1	25,4	12,6	20,2	194
36	H	-CH ₂ CH=CH ₂	NO ₂	A ₂	192-5	36,3	23,0	11,9	19,1	267
37	H	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	B ₂	178-80	44,6	25,5	14,2	21,9	378

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	R'	R''	R'''	Herstellungsmethode	Fp. (°C)	AAP ADP-Thrombin	AT	AC	FL	DL ₅₀
38	H	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	A ₁	158-60	54,3	22,0	12,9	19,3	322
39	-CH ₃	-CH ₃	H	B ₂	142-5	59,8	26,6	12,5	19,2	610
40	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	B ₁	150-2	60,2	28,9	13,4	20,6	605
41	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃	H	B ₁	158-60	65,1	26,3	15,8	22,3	620
42	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	H	A ₁	163-4	66,4	28,7	14,5	21,7	623
43	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	A ₁	155-7	27,3	39,4	20,7	33,6	478
44	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	A ₁	178-80	28,7	38,6	19,3	32,5	465
45	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	B ₁	183-6	30,6	35,8	16,3	29,9	460
46	-(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	B ₁	188-90	34,3	32,7	15,5	29,1	451
47	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	-CH=CHCH ₃	Cl	B ₁	195-7	55,8	36,2	12,8	19,5	210
48	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	-CH=CHCH ₃	Cl	B ₁	186-8	50,3	27,6	14,4	20,1	207
49	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH=CHCH ₃	Cl	B ₁	190-2	49,0	30,2	15,3	21,7	193
50	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	-CH=CHCH ₃	Cl	B ₁	188-91	52,2	27,6	13,8	24,6	198
51	-(CH ₂) ₄ CH ₃	-CH=CHCH ₃	Cl	B ₁	171-4	51,6	28,2	15,7	26,1	205
52	-CH ₃	-C(CH ₃)=CH ₂	Cl	B ₂	163-6	49,2	29,1	14,2	26,7	194
53	-CH ₃	-CH ₂ CH=CHCH ₃	H	A ₁	177-80	27,5	47,9	15,1	40,5	215
54	H	-CH(CH ₃)CH=CH ₂	H	A ₁	160-3	32,3	46,3	18,7	35,2	355
55	H	-CH=C(CH ₃) ₂	H	A ₁	173-5	28,2	32,5	19,2	29,5	338
56	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	H	A ₁	184-6	29,1	47,3	18,6	38,1	352

Tabelle II

Beispiel Nr.	R'	R''	R'''	Herstellungsmethode	Fp. (°C)	AAP ADP-Thrombin	AT	AC	FL	DL ₅₀
57	H	H	H	B ₁	203-4	26,0	19,2	19,0	32,1	661
58	H	-CH ₃	H	A ₁	166-7	28,1	21,3	18,2	31,7	704
59	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	A ₁	180-3	25,2	18,1	20,6	32,8	623
60	H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	A ₁	188-9	20,3	17,5	22,2	38,5	206
61	H	-CH ₂ CH=CH ₂	H	B ₁	171-4	28,6	19,5	15,6	45,0	392
62	H	-CH(CH ₃) ₂	H	A ₁	176-8	46,8	32,3	12,0	21,7	618
63	H	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	A ₁	185-7	42,9	28,4	22,6	23,2	185
64	H	-CH(CH ₃)CH=CH ₂	H	B ₁	179-81	35,1	24,0	19,2	33,6	360
65	H	-CH=C(CH ₃) ₂	H	B ₂	180-3	36,7	24,5	23,8	26,5	240
66	H	-CH ₃	Cl	B ₁	174-6	67,2	42,5	13,6	20,2	437
67	H	-CH ₂ CH=CH ₂	Cl	B ₁	183-5	55,6	34,2	14,6	27,1	187
68	-CH ₃	-C(CH ₃)=CH ₂	Cl	B ₂	180-2	47,5	30,0	15,5	30,0	255
69	-CH ₃	-CH ₂ CH=CHCH ₃	H	B ₁	176-9	26,1	19,3	14,2	41,6	210
70	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	H	A ₁	198-9	30,6	20,8	18,9	39,3	360
71	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	Cl	A ₁	181-4	28,1	19,6	25,6	47,7	384