

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 156474 B



(21) Patentansøgning nr.: 5529/85

(22) Indleveringsdag: 28 nov 1985

(41) Alm. tilgængelig: 30 maj 1986

(44) Fremlagt: 28 aug 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 29 nov 1984 DE 3443467

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 163/00
C 07 D 213/70

(71) Ansøger: *A.NATTERMANN & CIE GMBH; Nattermannallee 1; D-5000 Koeln 30, DE

(72) Opfinder: Norbert *Dereu; DE, Albrecht *Wendel; DE, Helmut *Sies; DE, Sigurd *Leyck; DE, Axel *Roemer; DE, Erich *Graf; DE

(74) Fuldmægtig: Th. Ostfeld Patentbureau A/S

(54) S-(carbamoylphenylselenyl)-derivater af mercaptaner, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende samme

(56) Fremdragne publikationer

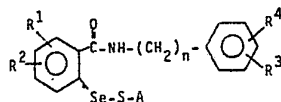
(57) Sammendrag:

hvor R^1, R^2, R^3 og R^4 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, C_{1-2} -alkoxycarbonyl, carboxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-2} -alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkyl og A betegner en uforgrenet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, som kan indeholde 1 - 3 substituerede udvalgt blandt carboxy, hydroxy, mercapto, carboxycarbamoyl, hvorhos forestring af den funktionelt modificerbare carboxylgruppe med en C_{1-3} -alkohol er mulig, eller betegner en phenyl-, carboxy-, phenyl-, alkoxycarbonylphenyl-, pyridyl- eller en pyridylalkylgruppe, og n er nul eller 1, fremstilles.

Derivaterne har pharmacologisk virkning.

5529-85

S-(carbamoyl-phenylselenyl)-derivater af mercaptaner med den almenne formel (I)



I

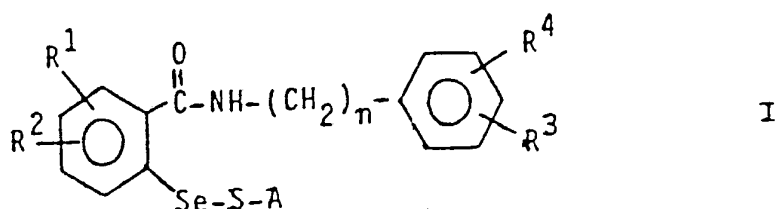
DK 156474 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte S-(carbamoyl-phenylselenyl)-derivater af alifatiske og aromatiske mercaptaner, der udmærker sig ved værdifulde farmakologiske egenskaber, en fremgangsmåde til fremstilling deraf og anvendelsen af derivaterne som aktive i

5 lægemidler. De kan specielt anvendes til behandling af sygdomme, der er fremkaldt af en cellebeskadigelse på grund af forøget dannelse af aktive oxygenmetabolitter, som f.eks. leverskader, hjerteinfarkt, betændelser, stråleskader.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har den almene formel (I)

10



15 hvor

R^1, R^2, R^3 og R^4 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, C_{1-2} -alkoxycarbonyl, carboxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-2} -alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkyl, og

20 A betegner en uforgrenet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, som kan indeholde 1-3 substituent udvalgt blandt carboxy, hydroxy, mercapto, carboxyalkylcarbamoyl, hvorhos forestring af den funktionelt modificerbare carboxylgruppe med en C_{1-3} -alkohol er mulig, eller betegner en phenyl-, carboxyphenyl-, alkoxycarbonylphenyl-, pyridyl- eller pyridyl-

25 alkylgruppe og

n er nul eller 1.

Halogen omfatter fluor, chlor og brom. Som alkylgrupper med 1-4 carbonatomer kan nævnes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.butyl og tert. butyl, og som alkoxygrupper med 1-3 carbon-

30 atomer kommer methoxy, ethoxy og propoxy i betragtning.

Foretrukne forbindelser er sådanne, hvor R^1, R^2, R^3 og R^4 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methyl, methoxy, hydroxy, trifluormethyl, cyano, carboxy, C_{1-2} -alkoxycarbonyl, carboxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-2} -alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkyl

35 eller nitro. Specielt foretrukne er forbindelser, hvor R^1 og R^2 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methyl, methoxy, hydroxy, trifluormethyl eller nitro, mens R^3 og R^4 står for hydrogen, methoxy eller hydroxy.

A svarer til resten af mercaptoforbindelsen, som anvendes ved fremstillingen af forbindelsen ifølge opfindelsen, f.eks. ethylmercaptan, mercaptoeddikesyre, 2-mercaptopropionsyre, 3-mercaptopropionsyre, mercaptoeddikesyremethylester, mercaptoeddikesyreethylester, 2-mercapto-
 5 propionsyremethylester, 3-mercaptopropionsyremethylester, 2-mercapto-propionylglycin, 2-mercaptopropionylglycinethylester, mercaptoravsyre, 3-mercapto-1,2-propandiol, threo-1,4-dimercapto-2,3-butandiol, thio-phenol, thiosalicylsyre, thiosalicylsyremethylester, 2-mercaptopyridin, 3-mercaptomethylpyridin.

- 10 Forbindelser med formlen (I), der besidder et kiralitetscentrum, kan alt efter arten af de anvendte udgangsforbindelser foreligge som racemater eller i form af D- eller L-enantiomerer. Hvis en adskillelse af racemater i optisk aktive isomerer ønskes, kan denne hensigtsmæssigt udføres på i og for sig kendt måde med egnede optisk aktive baser ved
 15 dannelse af diastereomere salte eller gennem chromatografi på optisk aktivt søjlemateriale.

Forbindelser ifølge opfindelsen er f.eks.:

- S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-ethylmercaptan
 S-[2-(2-fluorphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-ethylmercaptan
 20 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptoeddikesyreethylester
 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionsyre S-(2-phenylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-3-mercaptopropionsyre
 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycin
 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycinethyl-
 25 ester
 S-[2-(3-fluorphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-2-mercaptopropionylglycin
 S-[2-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-2-mercaptopropionylglycin
 30 S-(2-phenylcarbamoyl)-5-chlor-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycin
 S-(2-phenylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycin
 S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-2-mercaptopropionylglycin
 35 S-[2-(4-chlorphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-2-mercaptopropionylglycin
 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionylglycin

- S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionylglycinethylester
 S-(2-phenylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-3-mercaptopropionylglycin
 S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-3-mercaptopropionylglycin
 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-mercaptoravsyre
 5 S-[2-(3-fluorphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-(2-phenylcarbamoyl-5-chlor-phenylselenyl)-DL-mercaptoravsyre
 S-(2-phenylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 10 S-[2-(4-chlorphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(4-chlorphenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 15 S-[2-(3,4-dichlorphenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(3,4-difluorphenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(3-chlor-4-methoxy-phenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 20 S-[2-(3,4-dimethoxyphenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(4-chlor-3-fluor-phenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 25 S-[2-(4-methoxy-3-methyl-phenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-[2-(4-methoxy-2-nitro-phenylcarbamoyl)-6-methoxy-phenylselenyl]-DL-mercaptoravsyre
 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-threo-1,4-dimercapto-2,3-butanediol
 30 S-(2-benzylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptoeddikesyre
 S-(2-benzylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-mercaptoeddikesyre
 S-(2-benzylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionsyre
 S-(2-benzylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycin
 35 S-(2-benzylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycin
 S-(2-benzylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionylglycin
 S-(2-benzylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-3-mercaptopropionylglycin

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-thiophenol

S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-thiophenol

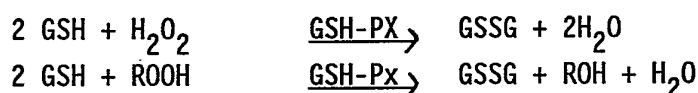
S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptosalicylsyre

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptosalicylsyremethylester

5 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptopyridin

Forbindelserne ifølge opfindelsen udviser glutathionperoxidaseagtige egenskaber og er følgelig i stand til at erstatte dette enzym og således i samvirke med mercaptaner (f.eks. glutathion) at forhindre den skadelige virkning af aktive oxygenmetabolitter.

10 Den selenafhængige glutathion(GSH)-peroxidase(Px) katalyserer reduktionen af H_2O_2 og af organiske hydroperoxider.



15

Det selenholdige enzym beskytter cellerne mod peroxidation og spiller en vigtig rolle ved modulering af arachidonsyre-stofskiftet (C.C. Reddy, E.J. Massaro, Fundam. and Appl. Toxicology (3), 9-10 (1983), s. 431-436 og L. Flohé i Free Radicals in Biology, bind V, udg. af W.A. Pryor 1982 Academic Press, s. 223-254).

20 Glutathion-peroxidase spiller en rolle ved alle sygdomstilfælde, hvor der er tale om en cellebeskadigelse af det pågældende væv og til sidst om nekrose på grund af en forøget dannelse af aktive oxygenmetabolitter i form af peroxider (f.eks. lipidperoxid og hydrogenperoxid). Dette såkaldte "oxidative stress" kan iagttages f.eks. ved
25 leversygdomme - induceret ved betændelsesagtige eller autoimmunologiske reaktioner, på grund af alkohol eller medikamenter - men også ved andre sygdomme, f.eks. hjerteinfarkt. Det er bekendt, at leucocytter efter et hjerteinfarkt trænger ind i det beskadigede område, og at celle-
30 destruktoren ledsages af en forøget frigørelse af disse aktive oxygenmetabolitter. Dette fører til sidst til en fremadskridende vævsnedbrydning.

I sådanne tilfælde stilles der for store krav til det pågældende vigtige og naturligt forekommende beskyttelsessystem, der består af
35 forskellige peroxid-og aktiv-oxygennedbrydende enzymer. Hertil hører superoxiddismutase, katalase og især glutathion-redox-systemet med den dertil hørende glutathion-peroxidase enzymkomponent. Netop dette sidste princip tilskrives stor betydning, da det kan afgifte organiske per-

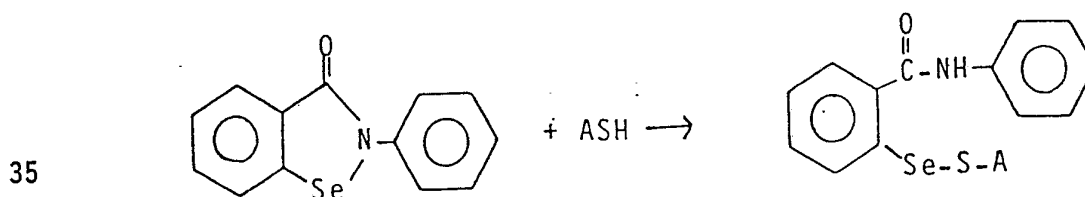
oxider såvel som hydrogenperoxid. Det er bevist, at dette system spiller en stor rolle for den intakte leverfunktion (Wendel et al.: Biochemical Pharmacology, bind 31, s. 3601 (1982)) og at f.eks. omfanget af en eksperimentel leverskade netop afhænger af dette system, dvs. på den ene side af leverens indhold af glutathion og på den anden side af glutathion-peroxidase-enzymets aktivitet. Under forløbet af en almindelig betændelse reduceres denne leverbeskyttelsesmekanisme stærkt (Bragt et al., Agents and Actions, suppl. 17, s. 214 (1980)), hvorved leveren kommer ud for et stærkt forøget "oxidativt stress".

De reaktive oxygenmetabolitter spiller en meget betydelig rolle som mediatorer af betændelser. De ser ud til at medvirke både ved leucotaxis, kargennemtrængelighed, bindevævsskader, psoriasis og immun-kompleks/komplement-inducerede virkninger og også ved skader, således som de, der opstår på grund af genindstrømning i iskæmiske områder (L. Flohé et al., i The Pharmacology of Inflammation, udg. II. Bonta et al., Handbook of Inflammation, bind V, Elsevier, Amsterdam, s. 255-270).

Også skader efter ioniserende bestråling kan føres tilbage til dannelsen af radikale og aktive oxygenmetabolitter. En vej til kemisk cytoprotektion består derfor i at styrke glutathion/glutathionperoxidase-systemet.

Måling af glutathion-peroxidase-aktiviteten udførtes ved fremgangsmåden ifølge A. Wendel (A. Wendel, Methods in Enzymology bind 77, 325-333 (1981)). Mercaptankoncentrationen måles ved dette forsøg under anvendelse af Ellmans reagens.

I dette tilfælde tjente glutathion ikke som reduktionsmiddel, men derimod den mercaptanholdige forbindelse, som anvendtes til syntese af den aktuelle forbindelse. Det har nu overraskende vist sig, at forbindelserne ifølge opfindelsen med formel (I) besidder en glutathionperoxidaseagtig virkning. Omsætning af benzisosenazolon med mercaptaner sker for eksempel med 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on efter følgende ligning



A = mercaptanrest

Glutathionperoxidaseagtig virkning

Katalyse af peroxidasenedbrydningen afprøvedes ved in-vitro-undersøgelser. Det blev herved fastslået, at forbindelserne ifølge opfindelsen kan erstatte glutathion-peroxidase.

5

ROOH Forbindelser ifølge opfindelsen → ROH

H₂O₂ H₂O

10

RSH R-S-S-R

Reaktionshastighederne undersøgtes ved A. Wendels metode (A. Wendel, Methods in Enzymology bind 77, s. 325-333 (1981)). Som referenceforbindelse anvendtes S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-glutathion. I nærværelse af en 1 mmolær koncentration af glutathion iagttages med tert.-butylhydroperoxid en reaktionshastighed på 1,17 x 10⁶ enheder pr. mol. Denne aktivitet ansættes til 100% for at lette sammenligningen.

20

Katalytisk
aktivitet %

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-threo-
1,4-dimercapto-2,3-butandiol 390

25 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-thiophenol 28

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionsyre 47

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptoeddikesyre-
ethylester 330

S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-thiophenol 67

30 S-(6-methoxy-2-phenylcarbamoyl)-phenylselenyl-DL-threo-
1,4-dimercapto-2,3-butandiol 580

Forbindelserne ifølge opfindelsen hæmmer også det ved cobra venum faktor inducerede rottepoteødem.

35

Til dokumentation benyttedes fremgangsmåderne ifølge S. Leyck, E. Etschenberg, V. Hadding og J. Winkelmann, Agents and Actions, bind 13, 5/6 (1983).

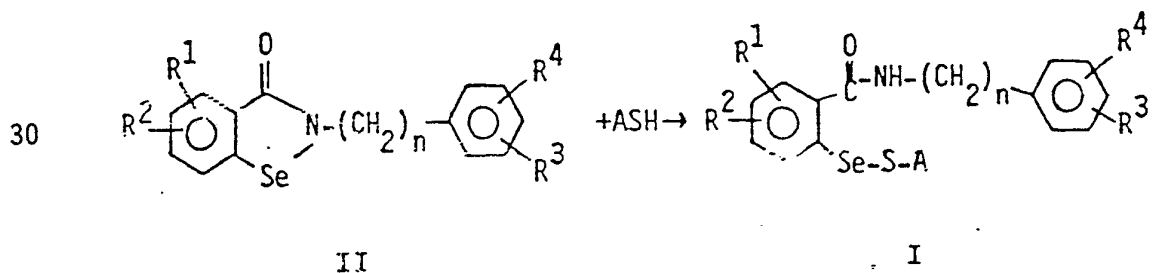
Til ødemprovokation injiceres cobra venum faktor i et volumen på

0,1 ml vand subplantart i venstre bagpote hos Han-Wistar-rotter af begge køn med en legemsvægt på 150 - 200 g.

Bestemmelsen af ødemet udførtes plethysmografisk direkte før og 3 timer efter ødemprovokationen. De hos de enkelte grupper opnåede differenceværdier registreredes og den procentuelle ændring i forhold til ubehandlede kontroller fastsloges. Resultaterne er sammenfattet i følgende tabel.

		Betændelseshæmmende virkning i %
10 <u>Forbindelse</u>		<u>Dosis 100 mg/kg i.m.</u>
S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-ethylmercaptan	- 32	
15 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionylglycin	- 71	
S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-mercaptopravsyre	- 84	
S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-thiophen	- 20	
20 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionsyre	- 52	
S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-thiophenol	- 25	

Fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen finder sted ved at omsætte 1,2-benzisoselenazoloner med formen (II) opnået i henholdsvis DE-OS 30 27 073, DE-OS 30 27 074 og DE-OS 30 27 075 med mercaptaner.



35

Omsætning med den respektive mercaptan finder sted enten i suspensioner af 1,2-benzisoselenazoloner i chlorerede carbonhydrider såsom chloroform, dichlormethan, dichlorethan eller i trifluoreddikesyre-

opløsning under omrøring ved stuetemperatur i 12-24 timer. De til om-sætningen anvendte mercaptaner er kendte forbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår ligeledes farmaceutiske præpa-rater, der indeholder forbindelserne med formel (I). Da farmaceutiske
5 præparater ifølge opfindelsen er præparater til enteral såsom oral eller rektal administrering samt parenteral administrering, hvilke præparater indeholder de farmaceutisk aktive stoffer alene eller sammen med et sædvanligt, farmaceutisk anvendeligt bærermateriale. Den farmaceutiske
10 tilberedning af aktivstoffet foreligger fortrinsvis i form af enkelt-doser, der er afstemt efter den ønskede indgivelse, f. eks. tabletter, kapsler, dragéer, suppositorier, granulater, opløsninger, emulsioner eller suspensioner. Dosering af forbindelserne ligger normalt mellem 10 og 1000 mg pr. dag, fortrinsvis mellem 30 og 300 mg pr. dag, og kan indgives i én portion eller flere delportioner, fortrinsvis i 2 eller 3
15 delportioner pr. dag.

Fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

De angivne smeltepunkter er målt med et "Büchi 510"-smeltepunkt-bestemmelsesapparat, angivet i °C og er ikke korrigeret.

20

Eksempel 1

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-ethylmercaptan

5 g (18,2 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on suspenderes i 150 ml chloroform (kun delvis opløseligt). Til denne suspension til-
25 dryppes 2 g (32,2 mmol) ethylmercaptan. Der opnås en klar opløsning, som omrøres yderligere natten over. Opløsningsmidlet inddampes, og rema-nensen behandles med 100 ml hexan. De således opnåede krystaller fra-suges og vaskes med 50 ml hexan.

Udbytte: 5,2 g (85% af det teoretiske)

30 Smp.: 127 - 129°C.

Eksempel 2

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptosalicylsyre

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 5 g (18,2 mmol)
35 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 2,8 g (18,2 mmol) mercapto-salicylsyre.

Udbytte: 5 g (64,3% af det teoretiske)

Smp.: 239 - 241°C.

Eksempel 3S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptosalicylsyremethylester

- Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 5 g (18,2 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 3,1 g (18,4 mmol) mercapto-
- 5 salicylsyremethylester.
- Udbytte: 7,25 g (90% af det teoretiske)
- Smp.: 138 - 140°C.

Eksempel 410 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercaptopropionsyre

- Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 5 g (18,2 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 2 g (18,9 mmol)-3-mercapto-
- propionsyre.
- Udbytte: 5,85 g (85% af det teoretiske)
- 15 Smp.: 203 - 204°C.

Eksempel 5S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptoeddikesyreethylester

- Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 2 g (7,3 mmol)
- 20 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1 g (8,3 mmol) mercapto-
- eddikesyreethylester.
- Udbytte: 2,4 g (84% af det teoretiske)
- Smp.: 92 - 94°C.

25 Eksempel 6S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-mercaptopropionylglycin

- 1 g (3,65 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 0,6 g (3,68 mmol) DL-2-mercaptopropionylglycin opløses i 15 ml trifluoreddikesyre og omrøres videre i 18 timer ved stuetemperatur. Til denne opløs-
- 30 ning sættes så 100 ml af en is-vandblanding. Udfældningen ekstraheres med dichlormethan. Efter at opløsningsmidlet er tørret og afdampet i vakuum omkrystalliseres faststoffet derefter fra ethanol/vand 7:3
- Udbytte: 1,5 g (94% af det teoretiske)
- Smp.: 199°C.

Eksempel 7S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-2-mercaptopyridin

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 2,5 g (9,1 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1,2 g (10,8 mmol)

5 2-mercaptopyridin.

Udbytte: 3,2 g (91,1% af det teoretiske)

Smp.: 67°C (dekomp.).

Eksempel 8

10 S-[2-(4-nitrophenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-thiophenol

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 5 g (15,7 mmol) 2-(4-nitrophenyl)-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1,75 g (15,9 mmol) thiophenol.

Udbytte: 5,7 g (84,8% af det teoretiske)

15 Smp.: 60°C (dekomp.).

Eksempel 9S-[2-(2-fluorphenylcarbamoyl)-phenylselenyl]-ethylmercaptan

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 5 g (17,1 mmol) 2-(3-fluorphenyl)-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 2,2 g (35,5 mmol) ethylmercaptan.

Udbytte: 3,9 g (64,3% af det teoretiske)

Smp.: 93-95°C.

25 Eksempel 10

S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-mercaptoravsyre

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 1 g (3,65 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 0,55 g (3,66 mmol) DL-mercaptoravsyre.

30 Udbytte: 1,3 g (84% af det teoretiske)

Smp.: 200°C (dekomp.).

Eksempel 11S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-2-mercaptopropionylglycin

35 Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 2 g (7,3 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1,2 g (7,35 mmol) 3-mercaptopropionylglycin.

Udbytte: 3,0 g (94% af det teoretiske)

Smp.: 199°C.

Eksempel 12

S-(2-benzylcarbamoyl-phenylselenyl)-mercaptoeddikesyre

- 5 Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 2,88 g (10,0 mmol) 2-benzyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 0,95 g (10,3 mmol) mercaptoeddikesyre.

Udbytte: 0,95 g (25% af det teoretiske)

Smp.: 145-147°C.

10

Eksempel 13

S-(2-benzylcarbamoyl-phenylselenyl)-3-mercapto-1,2-propandiol

- 15 Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 2,88 g (10,0 mmol) 2-benzyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1,1 g (10,2 mmol) 3-mercapto-1,2-propandiol.

Udbytte: 2,1 g (53% af det teoretiske)

Smp.: 187°C.

Eksempel 14

- 20 S-(2-phenylcarbamoyl-phenylselenyl)-DL-threo-1,4-dimercapto-2,3-butan-
diol

Produktet fremstilles analogt med eksempel 6 af 2,74 g (10 mmol) 2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1,55 g (10 mmol) DL-threo-1,4-dimercapto-2,3-butanediol.

- 25 Forbindelsen renses ved søjlechromatografi.

Udbytte: 0,5 g (11,6% af det teoretiske)

Smp.: 78 - 82°C.

Eksempel 15

- 30 S-(2-phenylcarbamoyl-6-methoxy-phenylselenyl)-DL-2-mercaptopropionyl-
glycin

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 3,0 g (9,87 mmol) 7-methoxy-2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1,63 g (10 mmol) DL-2-mercaptopropionylglycin.

- 35 Udbytte: 4,5 g (97,6% af det teoretiske)

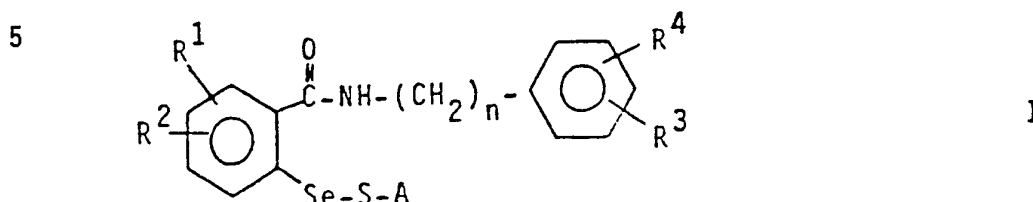
Smp.: 242 - 245°C.

Eksempel 16S-(2-phenylcarbamoyl-4-chlor-phenylselenyl)-ethylmercaptan

Produktet fremstilles analogt med eksempel 1 ud fra 3,0 g
(9,72 mmol) 5-chlor-2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on og 1 g
5 (15,9 mmol) ethylmarcaptan.
Udbytte: 3,1 g (86% af det teoretiske)
Smp.: 163 - 166°C.

PATENTKRAV

1. S-(carbamoyl-phenylselenenyl)-derivater af mercaptaner med den almene formel (I)



10

hvor

R^1, R^2, R^3 og R^4 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, trifluormethyl, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, C_{1-2} -alkoxycarbonyl, carboxy-

15 C_{1-4} -alkyl, C_{1-2} -alkoxycarbonyl- C_{1-4} alkyl og

A betegner en uforgrenet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, som kan indeholde 1 - 3 substituenten udvalgt blandt carboxy, hydroxy, mercapto, carboxyalkylcarbamoyl, hvorhos forestring af den funktionelt modificerbare carboxylgruppe med en C_{1-3} -alkohol er mulig, eller betegner en

20 phenyl-, carboxyphenyl-, alkoxycarbonylphenyl-, pyridyl- eller en pyridylalkylgruppe, og

n er nul eller 1.

2. S-(carbamoyl-phenylselenenyl)-derivater ifølge krav 1 KENDETEGNET ved, at

25 R^1, R^2, R^3 og R^4 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methyl, methoxy, hydroxy, trifluormethyl, nitro, cyano, carboxy, C_{1-2} -alkoxycarbonyl, carboxy- C_{1-4} -alkyl, C_{1-2} -alkoxycarbonyl- C_{1-4} alkyl, og

A betegner en uforgrenet eller forgrenet C_{1-4} -alkylgruppe, som kan indeholde 1-3 substituenten udvalgt blandt carboxy, hydroxy, mercapto, carboxyalkylcarbamoyl, hvorhos forestring af den funktionelt modificerbare carboxylgruppe er mulig, eller betegner en phenyl-, carboxyphenyl-, alkoxycarbonylphenyl-, pyridyl- eller en pyridylalkylgruppe, og

35 3. S-(carbamoyl-phenylselenenyl)-derivater med formelen (I) ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at

R^1 og R^2 er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methyl, methoxy, hydroxy, trifluormethyl eller

nitro og

R³ og R⁴ er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methoxy, hydroxy, cyano, carboxy, C₁₋₂-alkoxy-carbonyl, carboxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₂-alkoxycarbonyl-C₁₋₄-alkyl og

- 5 A betegner en uforgrenet eller forgrenet C₁₋₄-alkylgruppe, som kan indeholde 1-3 substituenten udvalgt blandt carboxy, hydroxy, mercapto, carboxyalkylcarbamoyl, hvorhos forestring af den funktionelt modificerbare carboxylgruppe er mulig, og
n er nul eller 1.

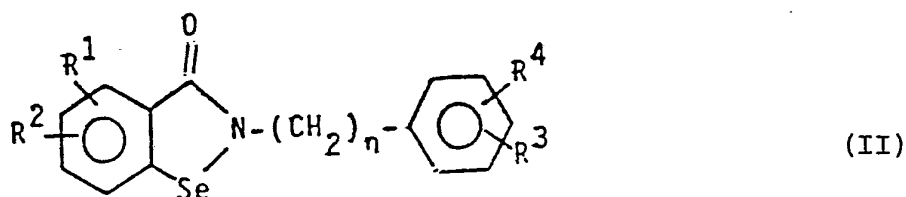
- 10 4. S-(carbamoyl-phenylselenyl)-derivater ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at

R¹ og R² er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methyl, methoxy, hydroxy, trifluormethyl, nitro og

- 15 R³ og R⁴ er ens eller forskellige og uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, fluor, chlor, methoxy, hydroxy, cyano, carboxy, C₁₋₂-alkoxy-carbonyl, carboxy-C₁₋₄-alkyl, C₁₋₂-alkoxycarbonyl-C₁₋₄-alkyl og
A betegner en phenyl-, carboxyphenyl-, methoxycarbonylphenyl-, pyridyl- eller pyridylmethylgruppe og

- 20 n er nul eller 1.

5. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen med den almene formel (I) ifølge krav 1-4, KENDETEGNET ved, at en 1,2-benzisoselenazolone med formlen (II)



30

hvor i R¹, R², R³ og R⁴ har de i forbindelse med formel (I) angivne betydninger, suspenderet i et chloreret carbonhydrid eller opløst i trifluoreddikesyre, omsættes med en mercaptan med formlen (III)

35



hvor A har den i forbindelse med formel (I) angivne betydning,

under omrøring i 12-24 timer ved stuetemperatur.

6. Farmaceutiske præparater, KENDETGENET ved, at de indeholder en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1-4 som aktivt stof i blanding med sædvanlige farmaceutiske hjælpe- og bærerstoffer.

5

10

15

20