

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 773705 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 773705

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.12.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.12.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **12.06.1978**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

11.12.1976 DE 2656227

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, Carl-Reiss-Platz 7-9 5090 Leverkusen, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Hörlein, Ulrich, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Böshagen, Horst, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Seuter, Friedel, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Emäksisesti alkyloituja ditiosalisyylihappoamideja, menetelmiä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina

Basiskt alkylerade ditiosalicylsyra-amider förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Saksa, BRD

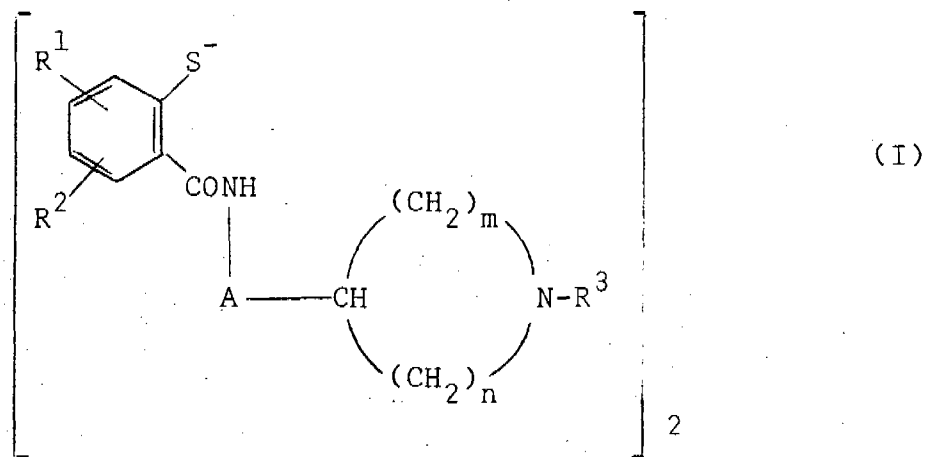
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoosten difenyylidisulfidi-2,2'-biskarboksylihapoamidien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara difenyldisulfid-2,2'-biskarboxylsyraamider

Tämä keksintö koskee uusien emäksisesti alkyloitujen difenyylisulfidi-2,2'-biskarboksylihapoamidien valmistusta, jotka ovat käyttökelpoisia lääkeaineina, erityisesti verisuonitukoksia ehkäisevinä aineina.

Aikaisemmin on jo selostettu ditiosalisyylihapoamideja, joiden amidityypiatomeissa on emäksisiä alkyyliryhmiä. Esimerkiksi F. Gialdi et al., Il Farmaco, Ed. Sci. 16, 411 (1961), ovat tiedottaneet tällaisten aineiden erittäin vähäisestä sie- niä torjuvasta vaikutuksesta. Samat amidit on suojattu US-patentilla 3 574 858 heikkoina bakteerimyrkkyinä paperinvalmistuksen yhteydessä käytettäessä. DE-patentissa 1 147 947 ja R. Fischer'in ja H.Hurni'n julkaisussa Arzneimittelforsch. 14,

1301 (1964) mainitaan lyhyesti vaikutusilmoituksitta välituotteina saatavia muita emäksisesti alkyloituja ditiosalisyylihapoamideja. DE-hakemusjulkaisussa 2 310 572 mainitaan mm. emäksisesti substituoituja ditiosalisyylihapoamideja verensokeria vähentävinä aineina, joissa amidityyppiatomi vastaa toista ja emäksinen ryhmä toista 2-aminopyridiinin tai piperatsiinirenkään N-atomia. Emäksinen ryhmä voidaan muodostaa myös atsa-karbosyklisen aromaattisen tähteen avulla. amidityyppiatomin ollessa alisyklisen renkaan osana.

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten difenyylidisulfidi-2,2'-biskarboksylihapoamidien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I)



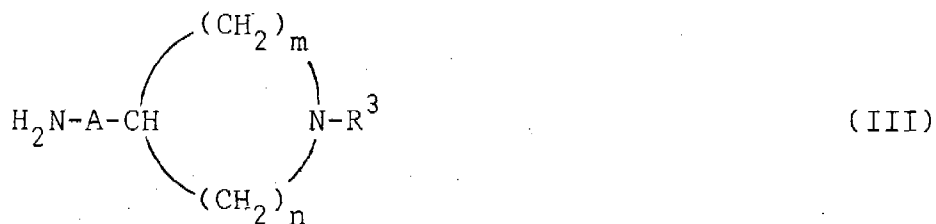
jossa R^1 on vety, halogeeni, 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, 1-4 C-atomia sisältävä alkoholi tai fenalkoksi tai naftalkoksi, joiden alkoksiosa sisältää 1-4 C-atomia, R^2 on vety, halogeeni, 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, 1-4 C-atomia sisältävä alkoksi tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä 2-5 C-atomia sisältävän alkyleeni- tai alkenyleeniketjun, R^3 on 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, A on yksinkertainen sidos tai 1-3 C-atomia sisältävä alkyleeniketju ja m ja n tarkoittavat kumpikin lukua 0-5, jolloin $m + n$ on 2-5, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Keksinnölle on tunnusomaista, että

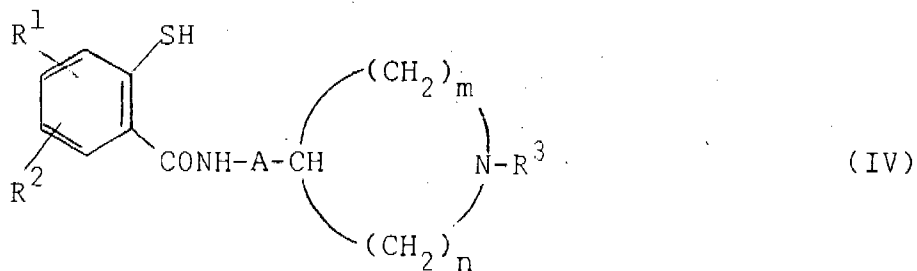
a) difenyylidisulfidikarboksyylihappohalogenidi, jonka yleinen kaava on (II)



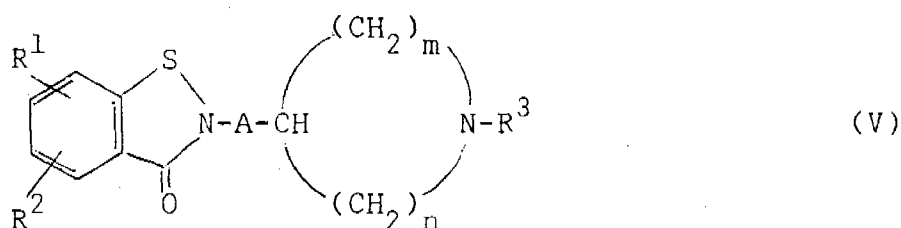
jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on (III)



jossa A, R^3 , m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, mahdollisesti inertin orgaanisen liuottimen ja happoa lohkaisevan aineen läsnäollessa lämpötilassa välillä -20 ja 110°C , tai
b) 2-merkaptobentsamidi, jonka yleinen kaava on (IV)



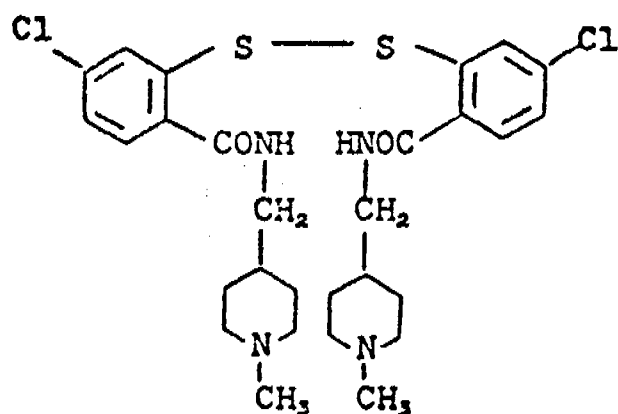
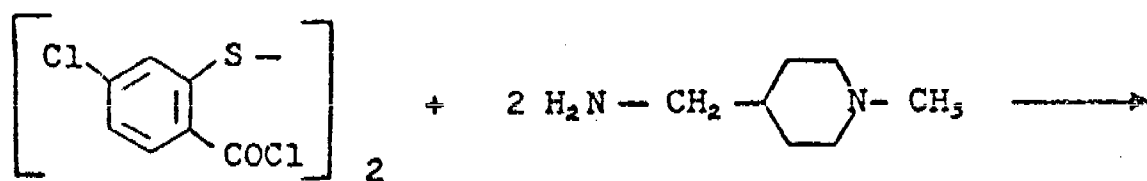
jossa R^1 , R^2 , A, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, saate-
taan reagoimaan ekvivalentin määrän kanssa bentsisotiatsol-3-
onia, jonka yleinen kaava on (V)



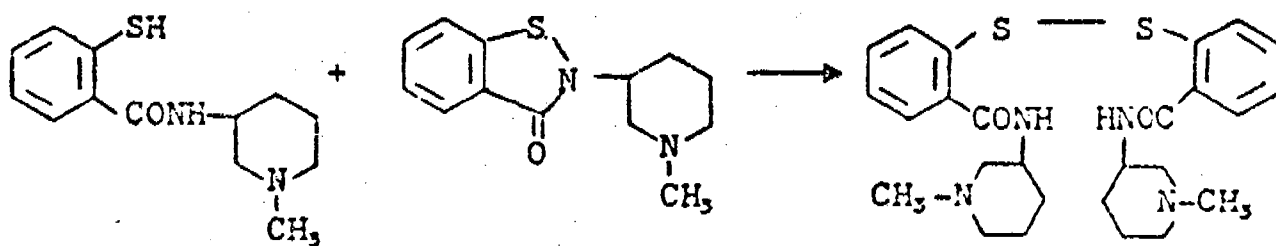
jossa R^1 , R^2 , R^3 , A, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, mah-
dollisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa lämpö-
tilassa välillä -20 ja 110°C , ja että saatu yhdiste haluttaes-
sa muutetaan happoadditiosuolaksi.

On yllättävää, että uusilla difenyylidisulfidi-2,2'-bis-
karboksyylihappoamideilla (I) on voimakkaita veritukoskasaumien
muodostumista ehkäiseviä, veritukoksien muodostumista ennakolta
ehkäiseviä ja veritukoksia hajottavia ominaisuuksia, koska ai-
kaisemman teknillisen tietämyksen perusteella mainituilla emäksi-
sillä ditiosalisyylihappoamideilla on tiedetty olevan vain ve-
rensokeria alentavat ja heikot mikrobeja tuhoavat ominaisuudet,
mutta ei minkäänlaisia veritukoksia torjuvia ominaisuuksia.
Tässä mielessä keksinnön mukaiset yhdisteet merkitsevät teknis-
tä edistysaskelta, ei ainoastaan uutuutensa vuoksi, vaan yhtä
hyvin myös uudentyyppisen käyttömahdollisuutensa perusteella.

Jos lähtöaineina käytetään 5,5'-diklooridifenyylidisul-
fidi-2,2'-dikarboksyylihappokloridia ja 1-metyylipiperidyyli-4-
aminometaania, suoritusmuodon a) osalta reaktion kulku voidaan
esittää seuraavan kaavion avulla:



Jos lähtöaineina käytetään 2-merkaptobentsoehappo-(1-metyylipiperidyyl-3)amidia (ks. J. Het. Chem. 10, 381 (1973) ja 2-(1-metyylipiperidyyl-3)-1,2-bentsisotiaatsoloni-3:a, suoritusmuodon b) mukainen reaktion kulku voidaan esittää seuraavan kaavion avulla:



Suoritusmuoto a) toteutetaan lähinnä neutraalien orgaanisten liuottimien, kuten alkoholien, erityisesti metanolin, etanolin tai butanolin, eetterien, erityisesti dietyylieetterin, tetrahydrofuraanin tai dioksaanin, nestemäisten hiilivetyjen, erityi-

sesti tolueenin, halogeenihiilivetyjen, erityisesti kloroformin tai tetrakloorimetaanin tai asetonin läsnäollessa ja lämpötilojen ollessa välillä -20 ja $+110^{\circ}\text{C}$, erityisesti välillä 0 ja $+70^{\circ}\text{C}$.

Happoa lohkaisevina aineina voidaan käyttää orgaanisia emäksiä, kuten amiiniyhdisteitä, erityisesti trietyyliamiinia tai epäorgaanisia emäksiä, kuten esim. alkali- tai maa-alkalimetallikarbonaatteja tai -oksiedeja.

Reaktio suoritetaan yleensä normaalipaineessa, mahdollisesti myös normaalia korkeammassa paineessa.

Myös suoritusmuoto b) toteutetaan lähinnä neutraalien orgaanisten liuottimien, kuten alkoholien, eetterien, nestemäisten hiilivetyjen, halogeenihiilivetyjen tai asetonin läsnäollessa ja samoissa lämpötiloissa kuin suoritusmuoto a).

Suoritusmuodon b) yhteydessä voidaan lisätä sopivaa orgaanista tai epäorgaanista happoa, joka muodostaa sitten kaavan (I) mukaisen emäksisten yhdisteiden kanssa farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Sopivista hapoista mainittakoon esimerkkeinä: suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, bromivetyhappo, fumaarihappo, maleiinihappo, viinihappo, sitruunahappo, p-tolueenisulfonihappo, naftaliini-1,5-disulfonihappo.

Keksinnön mukaisesti käytettävät kaavan (II) mukaiset difenyylidisulfididikarboksyylihappohalogenidit ovat osittain tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin (J. Chem. Soc. (London) 1926, 921; Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 1670 (1898)).

Esimerkkeinä kaavan (II) mukaisista yhdisteistä mainittakoon seuraavat difenyylidisulfididikarboksyylihappohalogenidit:

5,5'-dibromi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi
 4,5,4',5'-tetrakloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi

3,5,3',5'-tetrametoksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi

5,5'-dimetyyli-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi
 4,5,4',5'-tetrametyyli-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi

5,5'-dietyyli-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi
 5,5'-dietoksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi
 5,5'-dibutoksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi
 5,5'-dibentsyylioksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi

4,5,4',5'-bis-tetrametyyleeni-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyliahappokloridi.

Keksinnön mukaisesti käytettävät yleiskaavan (III) mukaiset amiinit ovat osittain tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin (J. Het. Chem. 10, 381 (1973); artikkelien J. Med. Chem. 12, 949 (1969) ja J. Het. Chem. 10, 381 (1973) mukaisesti; patentin DOS 2 506 515 mukaisesti).

Esimerkkeinä mainittakoon:

- 1-etyyli-3-amino-piperidiini
- 1-isobutyyli-3-amino-piperidiini
- 1-metyyli-4-amino-piperidiini
- 1-propyyli-4-amino-piperidiini
- 1-isobutyyli-4-amino-piperidiini
- 1-metyyli-piperidyyli-3-aminometaani
- 1-isopropyyli-piperidyyli-3-aminometaani
- 1-butyyli-piperidyyli-3-aminometaani
- 1-isobutyyli-piperidyyli-4-aminometaani
- 1-metyyli-pyrrolidyyli-2-aminometaani
- 1-etyyli-pyrrolidyyli-2-aminometaani
- 1-metyyli-2-aminometyyli-heksametyyleeni-imiini.

Lähtöaineina käytettävät kaavan (IV) mukaiset 2-merkaptobentsamidit eivät ole toistaiseksi tunnettuja, mutta niitä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla, pelkistämällä kaavan (V) mukaisia bentsisotiatsolinoneja (artikkelin J. Chem. Soc. (London) 1923, 3313 ja DE-hakemuskjulkaisun 2 310 572 mukaisesti) metallihydrideillä, esim. litiumaluminiumhydridillä tai natriumboorihydridillä.

Esimerkkeinä mainittakoon:

2-merkapt-4,5-dikloori-N-(1-butyylipiperidyyli-3)bentsamidi

2-merkapt-4,6-dimetyyli-N-(1-metyyli-heksametyleenimino-2)metyyli-bentsamidi

2-merkapt-4,6-dimetoksi-N-(1-propyylipiperidyyli-4)metyyli-bentsamidi

2-merkapt-4,5-tetrametyleenimino-N-(1-etyylipyrrolidyyli-2)metyyli-bentsamidi

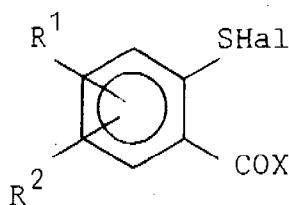
2-merkapt-4-butyli-N-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyli-bentsamidi

2-merkapt-4,6-dikloori-N-(1-etyylipiperidyyli-3)metyyli-bentsamidi

2-merkapt-4-isopropyli-N-(1-metyylipiperidyyli-4)(etyyli-1)-bentsamidi

2-merkapt-4-bentsyylioksi-N-(1-metyylipiperidyyli-3)metyyli-bentsamidi.

Lähtöaineena käytettävät kaavan (V) mukaiset bentsisotiatsolinonit eivät ole toistaiseksi tunnettuja, mutta niitä voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin (DRP 1 147 947) antamalla fenyyli-sulfonyylihalogenidien, joiden kaavan (VI) on



jossa R¹:llä ja R²:lla on jo mainittu merkitys, Hal vastaa klooria tai bromia ja X merkitsee poistuvaa ryhmää, kuten klooria, bromia tai alkoksia, reagoida amiinien kanssa, jotka ovat kaavan (III) mukaisia.

Esimerkkeinä mainittakoon:

2-(1-metyylipyrrolidyyli-3)metyyli-6-kloori-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyylipiperidyyli-4)(etyyli-1)-4,6-dimetyyli-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-isopropyylipiperidyyli-4)metyyli-4,6-dimetyyli-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-butyylipiperidyyli-4)metyyli-6-bentsyylioksi-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyyliheksametyyleeni-imino-2)metyyli-4,6-dimetyyli-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyli-6-etoksi-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyli-6-bromi-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyli-6-isopropyli-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyli-6-etyyli-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-etyylipiperidyyli-3)-6-bromi-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-isobutyylipiperidyyli-3)-5,6-dikloori-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyylipiperidyyli-3)-4,6-dimetyyli-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-propyylipiperidyyli-4)-6-kloori-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-butyylipiperidyyli-4)-6-butoksi-1,2-bentsisotiatsolinoni-3

2-(1-metyyliheksametyyleeni-imino-2)metyyli-6-bromi-1,2-bentsisotiatsolinoni-3.

Erityisen merkittäviä ovat difenyylidisulfidi-2,2'-biskarboksylihappoamidit, jotka ovat kaavan (I) mukaisia, jossa R vastaa vetyä, halogeenia, erityisesti klooria tai bromia, alkyylä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksia, jossa on 1-4 hiiliatomia, fenalkoksia tai naftalkoksia, jolloin alkoksiryhmässä on 1-4, erityisesti 1 tai 2 hiiliatomia, R^2 vastaa vetyä, halogeenia, erityisesti klooria tai bromia, alkyylä, jossa on 1-4 hiiliatomia, alkoksia, jossa on 1-4

hiiliatomia tai muodostaa yhdessä substituentin R^1 kanssa alkyleeni- tai alkenyleeniketjun, jossa on 2-5 hiiliatomia, R^3 vastaa alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia, A vastaa yksinkertaista sidosta tai alkyleeniketjua, jossa on 1-3 hiiliatomia ja m ja n vastaavat kumpikin lukua 0-5, jolloin m:n ja n:n summan arvo on 2-5.

Suorituseseimerkeissä mainittujen yhdisteiden ohella erityisen mielenkiintoisia keksinnön mukaisia aineita ovat seuraavat:

5,5'-dimetyyli-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-piperidyyli-4)metyyliamidi

3,3',5,5'-tetrametoksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-piperidyyli-4)metyyliamidi

3,3',5,5'-tetrametoksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-2-(1-metyyli-piperidyyli-2)metyyliamidi

5,5'-di-isopropyyli-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-heksametyyleeni-imino-2)metyyliamidi

5,5'-di-isopropyyli-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-pyrrolidyyli-2)metyyliamidi

3,3',5,5'-tetrakloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-piperidyyli-4)metyyliamidi

3,3',5,5'-tetrakloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-pyrrolidyyli)metyyliamidi

3,3'-5,5'-tetrakloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-heksametyyleeni-imino-2)metyyliamidi

5,5'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-heksametyyleeni-imino-2)metyyliamidi

4,5,4',5'-bis-tetrametyyleeni-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-piperidyyli-2)metyyliamidi

4,5,4',5'-bis-tetrametyyleeni-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-piperidyyli-3)amidi

4,5,4',5'-bis-tetrametyyleeni-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-heksametyyleeni-imino-2)metyyliamidi

5,5'-bis-bentsyylioksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-piperidyyli-4)metyyliamidi

5,5'-bis-bentsyylioksi-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyyli-pyrrolidyyli-2)metyyliamidi.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat lääkeaineina käytettäviä aineita. Suun kautta tai parenteraalisesti käytettynä niillä on

voimakas veritukoskasaumia ja veritukosten erittymistä vähentävä vaikutus ja sen vuoksi niitä voidaan käyttää veritukossairauksien hoitoon ja ennalta ehkäisyyn.

Uudet vaikutusaineet voidaan muuttaa tunnetulla tavalla tavanomaisiksi reseptiseoksiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi, draageiksi, emulsioiksi, suspensioiksi ja liuoksiksi käyttämällä neutraaleja, myrkyttömiä, farmaseuttisesti sopivia kantaja-aineita tai liuottimia. Terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä on tällöin oltava läsnä noin 0,5 - 90 paino-% seoksen kokonaispainosta, so. määrin, jotka riittävät ilmoitetun annosalueen saavuttamiseen.

Reseptiseoksia valmistetaan esimerkiksi laimentamalla vaikutusaineita liuottimilla ja/tai kantaja-aineilla, mahdollisesti käyttämällä emulgointiaineita ja/tai dispergointiaineita, jolloin siinä tapauksessa, että laimentimena käytetään vettä, apuliuottimina voidaan tarvittaessa käyttää orgaanisia liuottimia.

Esimerkkeinä apuaineista mainittakoon:

vesi, myrkyttömät orgaaniset liuottimet, kuten paraffiinit (esim. maaöljyfraktiot), kasvisöljyt (esim. maapähkinä/seesamöljy), alkoholit (esim. etyylialkoholi, glyseriini), glykolit (esim. propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli), kiinteät kantaja-aineet, kuten esim. mineraalijauheet (esim. kaoliinit, savimaat, talkki, liitu), synteettiset mineraalijauheet (esim. erittäin hienojakoinen piihappo, silikaatit), sokeri (esim. ruoko-, maito- ja rypälesokeri), emulgointiaineet, kuten ionittomat ja anioniset emulgaattorit (esim. polyetyleenirasvahappo-esterit, polyoksietyleenirasvaalkoholi-eetterit, alkyylisulfonaatit ja aryylisulfonaatit), dispergointiaineet (esim. ligniini, metyyliiselluloosa, tärkkelys ja polyvinyylipyrrolidoni) ja luistoaineet (esim. magnesiumstearaatti, talkki, steariinihappo ja natriumlauryylisulfaatti).

Lääkeanto tapahtuu tavalliseen tapaan, lähinnä suun kautta tai parenteraalisesti.

Oraalisesti käytettäessä tabletit voivat luonnollisesti sisältää mainittujen kantaja-aineiden ohella myös lisäaineita, kuten natriumsitraattia, kalsoiumkarbonaattia ja kalsiumfosfaattia yhdessä erilaisten täyteaineiden, kuten tärkkelyksen, lähinnä perunatärkkelyksen, gelatiinin ja näiden kaltaisten aineiden kanssa. Tabletoinnissa voidaan edelleen käyttää luistoaineita, kuten mag-

nesiumstearaattia, natriumlauryylisulfaattia ja talkkia. Kun kysymyksessä ovat vesisuspensiot ja/tai eliksiirit, jotka on ajateltu käytettäväksi oraalisesti, vaikutusaineet voivat edellä mainittujen apuaineiden ohella sisältää erilaisia makua parantavia aineita tai väriaineita.

Kun kysymyksessä on parenteraalinen käyttö, voidaan käyttää vaikutusaineiden liuoksia käyttämällä sopivia nestemäisiä kantajaineita. Parenteraalista käyttöä silmällä pitäen on osoittautunut erityisen edulliseksi se tosiasia, että keksinnön mukaiset yhdisteet liittyvät sopivassa liuottimessa yhteen ekvimolaarisen määrän kanssa myrkytöntä epäorgaanista tai orgaanista happoa.

Sellaisilla suoloilla voi olla keksinnön mukaisia yhdisteitä suun kautta annettaessakin entistä suurempi merkitys, koska ne toivomuksesta riippuen jouduttavat tai hidastavat imeytymistä.

Yleensä on osoittautunut edulliseksi, että parenteraalisesti aplikoitaessa vaikuttavien tulosten saavuttamiseksi annettavat määrät ovat välillä noin 0,01 - 100 mg/kg, lähinnä noin 0,1 - 10 mg kehon painon kiloa kohden päivässä, ja suun kautta annettaessa annostus on noin 0,1 - 100 mg/kg, lähinnä 1,0 p 50 mg kehon painon kiloa kohden päivässä.

Tarvittaessa voi kuitenkin olla välttämätöntä poiketa mainituista määristä, riippuen paitsi koe-eläimen kehon painosta tai aplikointitavasta, myös riippuen eläinlajista ja niiden yksilöllisestä suhtautumisesta lääkkeeseen tai sen formulointitapaan ja annon ajankohdista tai antointervalleista. Siten eräissä tapauksissa voidaan riittävän hyvin tulla toimeen edellä mainittuja vähimmäismääriä pienemmilläkin annoksilla, kun taas toisissa tapauksissa mainitut ylärajat joudutaan ylittämään. Suurehkoja määriä annettaessa voi olla suositeltavaa, että nämä jaetaan useiksi päivän kuluessa annettaviksi erillisiksi annoksiksi.

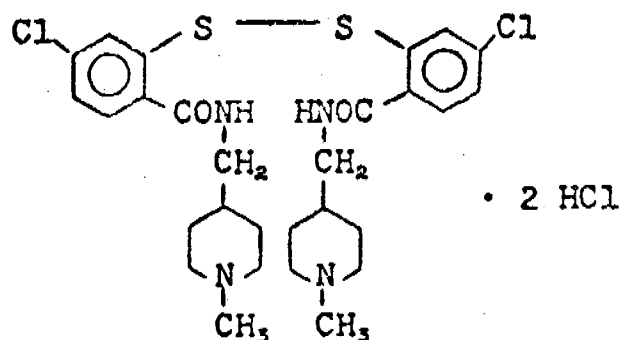
Nämä ohjeet soveltuvat keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttämiseksi sekä eläinten että myös ihmisten lääkintään.

Formulointia selvennettäköön seuraavalla esimerkillä:

500 g 5,5'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappobis-N-(1-metyyli-piperidyyli-4)metyyliamidi-dihydrokloridia hie-
nonnetaan jauheeksi, sekoitetaan 300 g:n kanssa laktoosia ja 200 g:n kanssa perunatärkkelystä, ja vesipitoisella gelatiini-liuoksel-

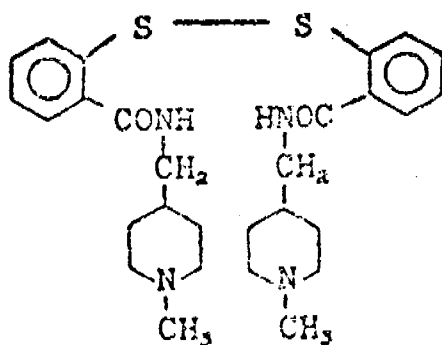
la kostuttamisen jälkeen granuloidaan seulan läpi. Kuivauksen jälkeen lisätään 60 g talkkia ja 5 g natriumlauryylisulfaattia ja seos puristetaan 10 000:ksi tabletti, joiden kunkin vaikutusainepitoisuus on 50 mg.

Esimerkki 1



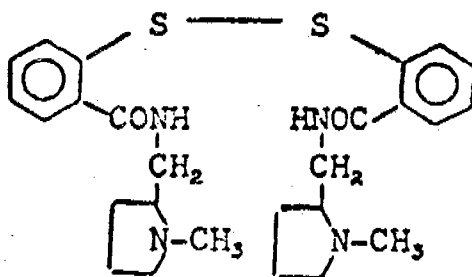
Liuokseen, jossa on 20,6 g 5,5'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-bis-karboksyylihappokloridia 75 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania tiputetaan 0-10°C:ssa liuos, jossa on 12,8 g 1-metyylipiperidyyli-4-aminometaania liuotettuna 75 ml:aan alkoholia. Muodostunut hydrokloridi suodatetaan erilleen muutaman tunnin kuluttua ja pestään sen jälkeen kylmällä seoksella, jossa on yhtä suuret tilavuudet tetrahydrofuraania ja alkoholia. Kahdesti alkoholista suoritettun uusintakiteytyksen jälkeen saadaan 5,7 g 5,5'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyylipiperidyyli-4)-metyyliamidi-dihydrokloridia, jonka sp. on 195-196°C.

Esimerkki 2

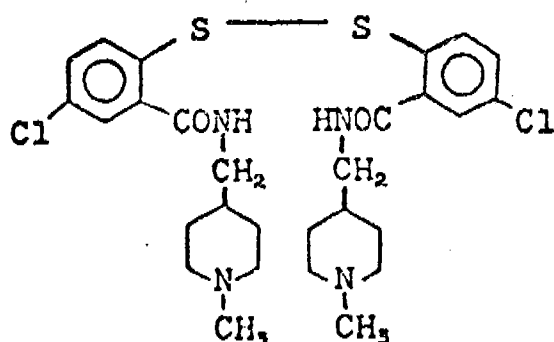


Liuokseen, jossa on 17,2 g difenyylidisulfidi-2,2'-biskarboksyylihappokloridia 75 ml:ssa tolueenia 70°C:ssa, tiputetaan tolueeniliuos, jossa on 12,8 g 1-metyylipiperidyyli-4-aminometaania ja sekoitetaan viisi tuntia 70°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut suola suodatetaan erilleen, liuotetaan veteen, vesiliuos selkeytetään luuhiilellä ja tehdään alkaliseksi kaliumkarbonaatilla. Reaktiotuote uutetaan tolueeni-butanoli-seoksella 1:1, orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan natriumsulfaatilla, haihdutetaan kuiviin ja haihdutusjäännös digeroidaan asetonin kanssa. Suodattamisen jälkeen saadaan 11,5 g difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis(1-metyylipiperidyyli-4)metyyliamidia, jonka sp. on 214-215°C.

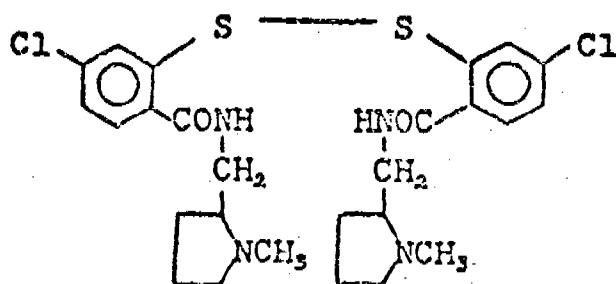
Esimerkki 3



Jos difenyylidisulfidi-2,2'-biskarboksyylihappokloridin annetaan reagoida 1-metyylipiperidyyli-4-aminometaanin asemesta ekvivalenttimäärän kanssa 1-metyylipyrrolidyyli-2-aminometaania, esimerkin 2 mukaisen työtavan jälkeen, reaktiolämpötilan oltua 28-30°C, saadaan difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-(1-metyylipyrrolidyyli-2)metyyliamidia 42 %:n saannoin, joka etikkaesteristä uudelleen kiteytettynä sulaa 162-163°C:ssa.

Esimerkki 4

Jos 4,4'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-bis-karboksyylihappokloridin annetaan reagoida esimerkin 1 mukaisesti ekvivalenttimäärän kanssa 1-metyylipiperidyyli-4-aminometaania THF/etanoli-seoksessa, saadaan 4,4'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyliamidi-dihydrokloridia, joka muutetaan esimerkin 2 mukaisesti emäkseksi ja sulaa etanoli/eetteri-seoksesta uudelleen kiteytettynä 233-234°C:ssa. Saanto 25 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 5

Jos 5,5'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-bis-karboksyylihappokloridin annetaan reagoida ekvivalenttimäärän kanssa 1-metyylipyrrolidyyli-2-aminometaania, reaktiolämpötilan ollessa 5-10°C, esi-

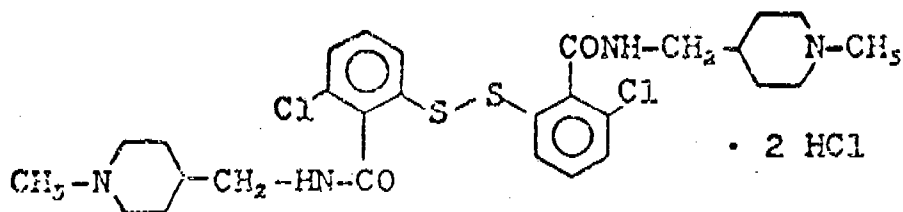
merkin 2 mukaisesti suoritettun käsittelyn jälkeen saadaan noin 45 %:n saannoin 5,5'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyyli-happo-bis-(1-metyylipyrrolidyyli-2)metyyliamidia, joka etanolista uudelleen kiteytettynä sulaa 200°C:ssa.

Esimerkki 6 (Suoritusmuoto b)

Liuokseen, jossa on 11 g 2-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyli-6-kloori-1,2 bentsisotiatsoloni-3:a (sp. 144-145°C) 135 ml:ssa etanolia, lisätään annoksittain 1.75 g natriumboraattihiydriidiä, jolloin lämpötilan annetaan kohota 30°C:seen asti. Usean tunnin kulluttua liuos tehdään kongohappameksi väkevällä suolahapolla, sekoitetaan jonkin aikaa, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuu- missa. Lisäämällä natriumvetykarbonaattiliuosta, saostuu sakka, joka suodatetaan ja kuivataan vakuuissa sekä kiteytetään uude- leen dimetyyliformamidista. Saanto kiteytysemänesteen jatkokäsit- telyn jälkeen 9,9 g 2-merkpto-4-klooribentsoehappo-(1-metyylipi- peridyyli-4)metyyliamidia, jonka sp. on 248-249°C.

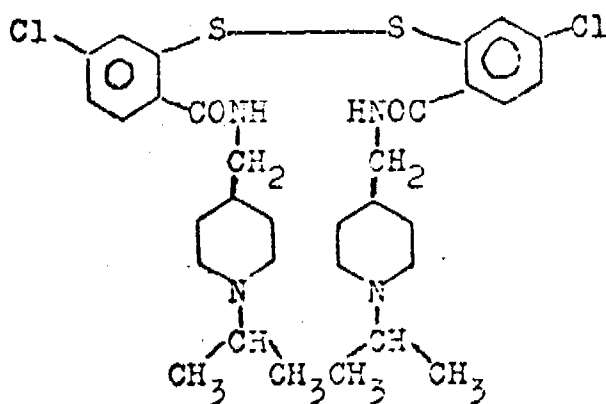
Lämpimään liuokseen, jossa on 2,96 g 2-(1-metyylipiperidyy- li-4)-metyyli-6-kloori-1,2-bentsisotiatsoloni-3:a 15 ml:ssa tetra- hydrofuraania ja 10 ml:ssa etanolia, lisätään nopeasti 2,98 g hie- noksi jauhettua 2-merkpto-4-klooribentsoehappo-(1-metyylipiperi- dyyli-4)metyyliamidia ja lämmitetään ulkopuolelta vielä jonkin ai- kaa 50°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen muodostunut 5,5'-dikloori-di- fenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-metyylipiperidyyli- 4)metyyliamidi (esimerkin 1 emäs) suodatetaan erilleen, digeroi- daan pienen asetonimäärän kanssa, suodatetaan vielä kerran ja kui- vataan. Saanto 5,2 g; sp. 234-235°C.

Esimerkki 7

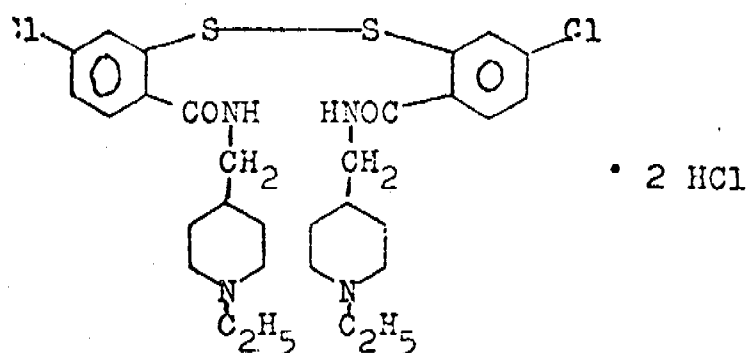


3,3'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-bis-karboksyylihappokloridista ja 1-metyylipiperidyyli-4-aminometaanista saadaan esimerkin 1 mukaisesti 3,3'-dikloori-difenyylidisulfidi-2,2'-bis-N-(1-metyylipiperidyyli-4)metyyliamidia, jonka hydrokloridista muodostuu 90-%:isesta alkoholista uudelleen kiteyttämisen jälkeen värittömiä prismoja, joiden sp. on 280°C . Saanto 30 % teoreettisesta määrästä.

Esimerkki 8



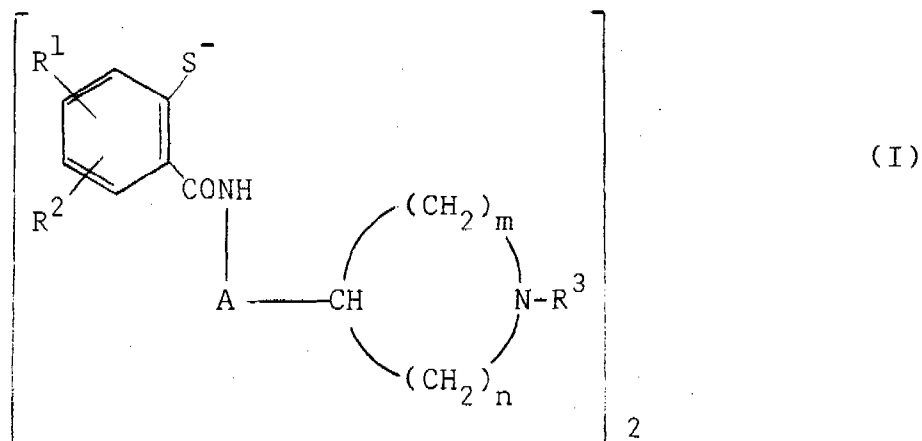
Ekvivalenttimääristä yhdisteitä 2-(1-isopropyyli-piperidyyli-4)metyyli-6-kloori-1,2-bentsisotiatsolinoni-3, (sp. $134 - 135^{\circ}\text{C}$ asetonista kiteytettynä) ja 2-merkapto-4-klooribentsoehappo-(1-isopropyyli-piperidyyli-4)metyyliamidi (sp. $242-243^{\circ}\text{C}$) saadaan THF:n ja etanolin seoksessa esimerkin 6 mukaisesti 5,5'-diklooridifenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-isopropyyli-piperidyyli-4)metyyliamidia, jonka sp. on $216-217^{\circ}$ etanolista kiteytettynä.

Esimerkki 9

5,5'-dikloorifenyylidisulfidi-2,2'-bis-karboksyylihappokloridista ja 1-etyylipiperidyyli-4-aminometaanista (kp. ¹⁵ 90-92°, valmistettu artikkelin T. Singh ym., J. Med. Chem. 12, 949 (1969) ja L.M. Werbel ym. mukaisesti 4-asetyyliaminometyyli-pyridiinistä ja etyylikloridista) saadaan esimerkin 1 mukaisesti 5,5'-diklooridifenyylidisulfidi-2,2'-dikarboksyylihappo-bis-N-(1-etyylipiperidyyli-4)metyyliamidi-dihydrokloridia, jonka sp. on 238-240° kiteiseksi muuttamisen jälkeen. Kiteytettiin uudelleen metanoli/asetoni-seoksesta.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten difenyyli-disulfidi-2,2'-biskarboksyylihappoamidien valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I)

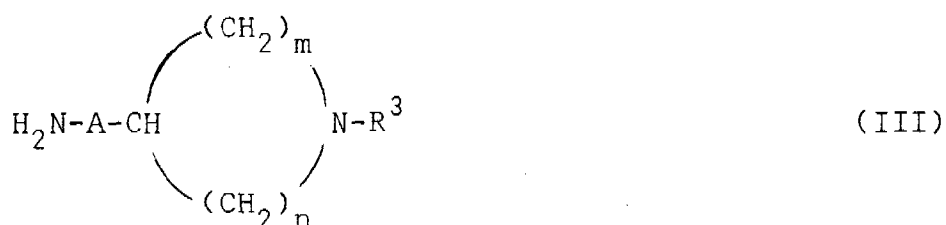


jossa R^1 on vety, halogeeni, 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, 1-4 C-atomia sisältävä alkoholi tai fenalkoksi tai naftalkoksi, joiden alkoksiosa sisältää 1-4 C-atomia, R^2 on vety, halogeeni, 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, 1-4 C-atomia sisältävä alkoksi tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä 2-5 C-atomia sisältävän alkyleeni- tai alkenyleeniketjun, R^3 on 1-4 C-atomia sisältävä alkyyli, A on yksinkertainen sidos tai 1-3 C-atomia sisältävä alkyleeniketju ja m ja n tarkoittavat kumpikin lukua 0-5, jolloin $m + n$ on 2-5, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

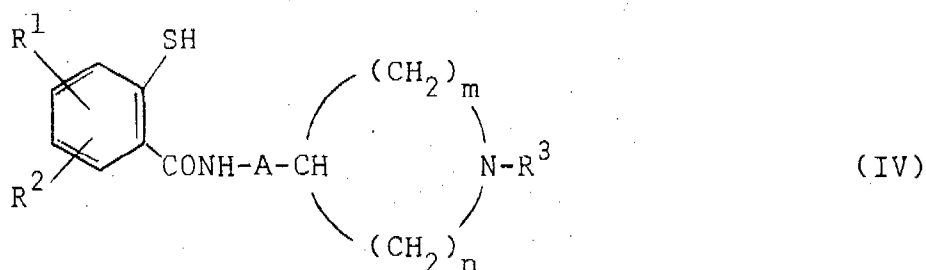
a) difenyylidisulfidikarboksyylihappohalogenidi, jonka yleinen kaava on (II)



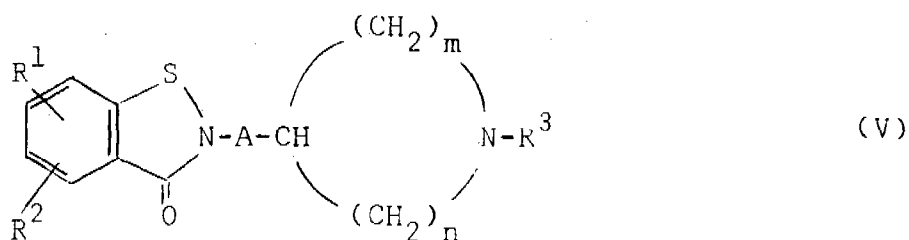
jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on (III)



jossa A, R^3 , m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, mahdollisesti inertein orgaanisen liuottimen ja happoa lohkaisevan aineen läsnäollessa lämpötilassa välillä -20 ja 110°C , tai
b) 2-merkaptobentsamidi, jonka yleinen kaava on (IV)



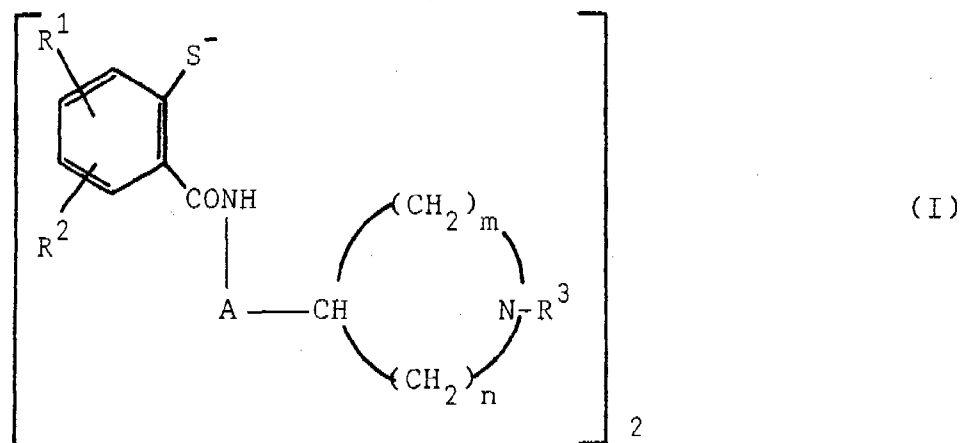
jossa R^1 , R^2 , A, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan ekvivalentin määrän kanssa bentsisotiatsool-3-onia, jonka yleinen kaava on (V)



jossa R^1 , R^2 , R^3 , A, m ja n tarkoittavat samaa kuin edellä, mahdollisesti inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa lämpötilassa välillä -20 ja 110°C , ja että saatu yhdiste haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara difenyldisulfid-di-2,2'-biskarboxyl syraamider med den allmänna formeln (I)

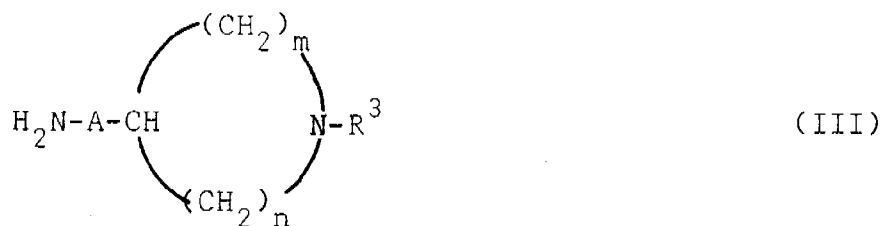


vari R^1 är väte, halogen, alkyl med 1-4 C-atomer, alkoxi med 1-4 C-atomer, eller fenoxi eller naftalkoxi med 1-4 C-atomer i alkoxidelen, R^2 är väte, halogen, alkyl med 1-4 C-atomer, alkoxi med 1-4 C-atomer eller R^1 och R^2 bildar tillsammans en alkylen- eller alkenylenkedja med 2-5 C-atomer, R^3 är alkyl med 1-4 C-atomer, A är en enkelbindning eller en alkylkedja med 1-3 kolatomer och m och n betecknar vardera ett tal 0-5, varvid $m + n$ är 2-5, och deras farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att

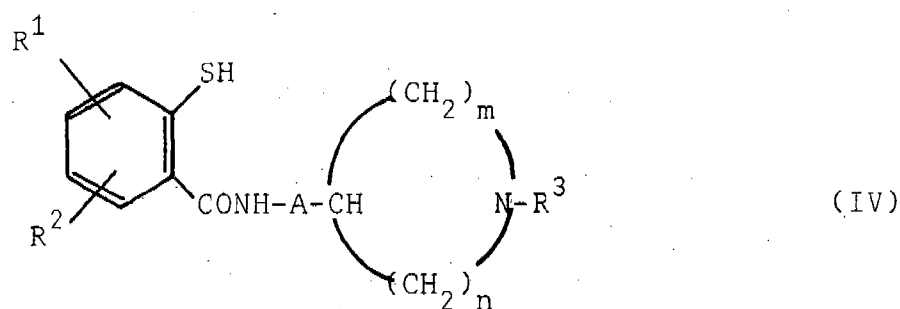
a) en difenyldisulfidkarboxylsyrahalogenid med den allmänna formeln (II)



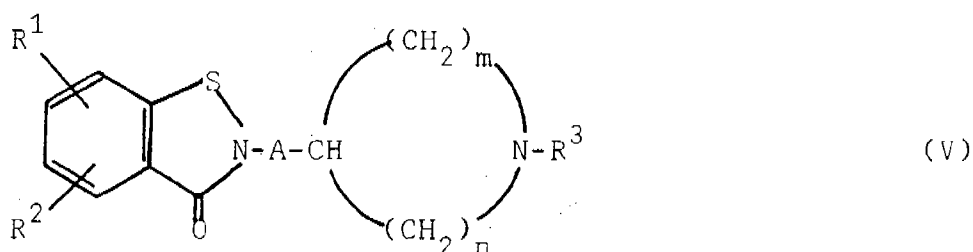
vari R^1 och R^2 har ovan angiven betydelse och X är halogen, omsätts med en amin med den allmänna formeln (III)



vari A, R³, m och n har ovan angiven betydelse, eventuellt i närvaro av ett inert organiskt lösningsmedel och ett syra-avspaltande medel vid en temperatur mellan -20 och 110°C eller b) en 2-merkaptobensamid med den allmänna formeln (IV)



vari R¹, R², A, m och n har ovan angiven betydelse, omsätts med en equivalent mängd av en bensisotiazol-3-on, med den allmänna formeln (V)



vari R¹, R², R³, A, m och n har ovan angiven betydelse, eventuellt i närvaro av ett inert organiskt lösningsmedel vid en temperatur mellan -20 och 110°C, och att, om så önskas, den erhållna föreningen omvandlas till ett syraadditionssalt.