



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0107/84

(22) Indleveringsdag: 10 jan 1984

(41) Alm. tilgængelig: 11 jul 1985

(44) Fremlagt: 14 dec 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(51) Int.Cl.5

A 61 K 37/64
 //(A 61 K 37/64,
 A 61 K 31:13)
 (A 61 K 37/64,
 A 61 K 31:34)
 (A 61 K 37/64,
 A 61 K 31:38)
 (A 61 K 37/64,
 A 61 K 31:44)

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: Joseph P. *Buyniski; US, Robert L. *Cavanagh; US, Maxwell *Gordon; US

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

(54) Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus på enhedsdosisform

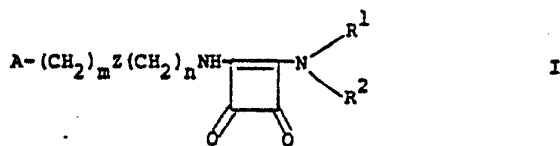
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 56973

(57) Sammendrag:

107-84

Et farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus indeholder pepstatin og en histamin H_2 -receptor antagonistisk med formlen



hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, og hvor R^2 endvidere, når R^1 betegner hydrogen, kan være allyl, propargyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl, cyclo(lavere)alkyl, cyano(lavere)alkyl, 2-fluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, hydroxy, 2,3-dihydroxypropyl,



hvor p er et helt tal fra 1 til 6 inklusive, q er et helt tal fra 1 til 6 inklusive, R^3 og R^4 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen, (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy eller halogen, og

fortsættes

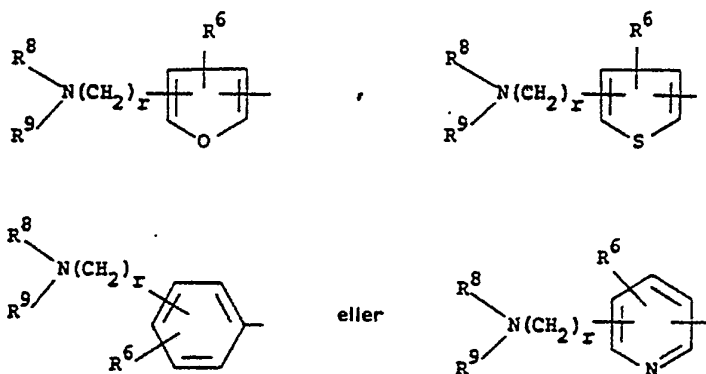
hvor R^4 endvidere, når R^3 betegner hydrogen, kan være trifluormethyl, eller R^3 og R^4 tilsammen betegner methylenedioxy, R^5 betegner hydrogen,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

Z er svovl, oxygen eller methylen, og

A betegner



hvor R^6 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy eller halogen,

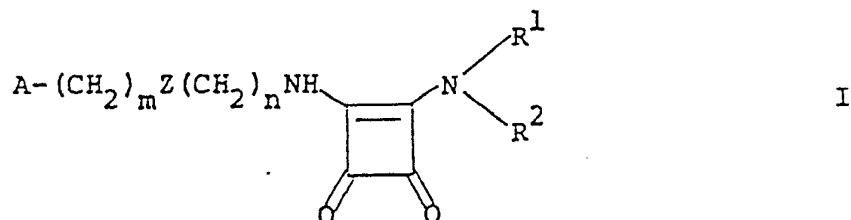
r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen, (lavere)alkyl, allyl, propargyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, hvori (lavere)alkoxy-delen er mindst to carbonatomer væk fra nitrogenatomet, cyclo(lavere)alkyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den forudsætning, at R^8 og R^9 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller at R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 3-pyrrolino, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

Den samtidige administrering af de to bestanddele reducerer den mængde histamin H_2 -receptor antagonist, som er nødvendig til behandling, hvorved bivirkningstilbøjeligheden formindskes.

Ved behandlingen af peptisk ulcus i varmblodede dyr har det vist sig, at den samtidige administrering af det pepsin-kompleksdannende middel pepstatin og en histamin H_2 -receptorantagonist med formlen

5

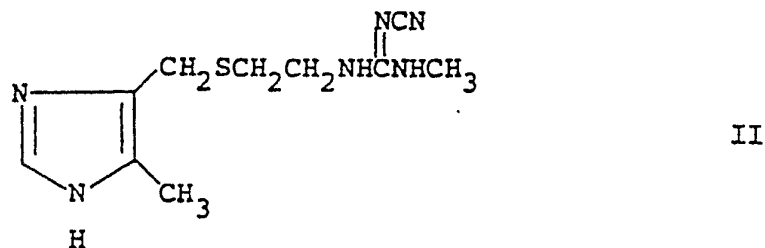


10

hvor A, m, Z, n, R¹ og R² har de nedenfor anførte betydninger, bevirker forhøjet anti-ulcus-aktivitet, reducerer mængden af forbindelser med formel (I), som er nødvendig til effektiv behandling, og herved reducerer bivirkningstilbøjeligheden af forbindelsen med formel (I). Opfindelsen tilvejebringer et farmaceutisk præparat indeholdende pepstatin og mindst én forbindelse med formel (I) til samtidig administrering af de to bestanddele for behandling af peptisk ulcus hos varmblodede dyr.

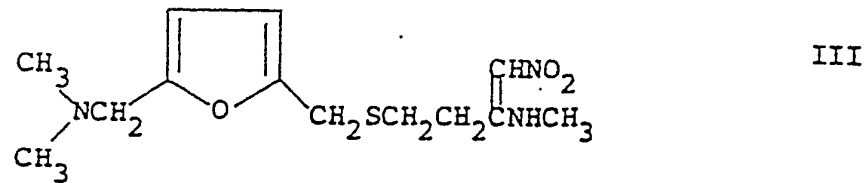
Den nøjagtige årsag til peptisk ulceration hos mennesker er ukendt, selvom mavesyre dog antages at være en af de essentielle faktorer i denne sygdoms ætiologi. Det blev fornylig opdaget, at mavesyresekretion medieres, i det mindste delvis, af histamin H_2 -receptorer, som er lokaliseret på parietale celler i den gastriske slimhinde, og at mavesyreafgivelse induceret af alle sekretagoger kunne antagoniseres ved hjælp af specifikke antagonist af disse receptorer [Black, J.W. et al., Nature, 236, 385-390 (1972); Brimblecombe, R.W. et al., J. Int. Med. Res., 3, 86-92 (1975)]. Den første succesfulde kommercielle histamin H_2 -receptor-antagonist, cimetidin (II),

30



35

er nu i udstrakt anvendelse som et anti-ulcusmiddel. En nyere indført histamin H-receptorantagonist, ranitidin (III),



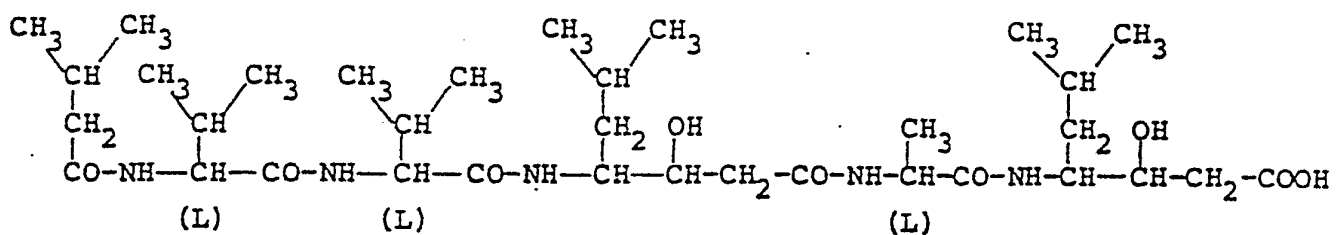
5

forhandles nu og bruges i adskillige lande i verden.

Rollen af det proteolytiske enzym pepsin i ætiologien af ulceration forstås ikke fuldtud. Pepsin er blevet vist at spille en væsentlig rolle i udviklingen af eksperimentelt inducerede ulcera i dyr, men dette kan
 10 skyldes læsionsforøgelse ved hjælp af pepsinfordøjelse af nekrotisk væv, snarere end ved forårsagelse af den initiale skade. Det er også muligt, at pepsin er fuldt ansvarlig for erosionerne, og at syren bevirker smerte og hæmmer heling.

Nedenfor gives en oversigt over kendt teknik inden for området.

- 15 1) H. Umezawa et al. omhandler i J. Antibiotics, 23, 259-262 (1970) pentapeptidet, pepstatin, som har strukturen



og som er et specifikt kompleksdannende middel for enzymet pepsin.

- 25 Pepstatin blev fundet at hindre dannelsen af maveulcera i den pylorus-afsnørrede (Shay)-rotte.

2) Miyawaki, et al. rapporterer i Nagano-ken Noygo Sogo Shikenjo Chikusan Shikenjo Kenkyu Hokoku, 14, 14-25 (1977) (som rapporteret i Chemical Abstracts, 90, 34373X (1979)), at tilsætningen af pepstatin til
 30 foderet i >50 dpm inhiberede pepsinaktivitet i mavesaften hos svin og hindrede forekomsten af ulcera.

- 3) O. Bonnevie et al. rapporterer i Gut, 20, 624-628 (1979) resultaterne af et dobbelt-blindforsøg med vilkårlig klinisk afprøvning af pepstatin i forhold til placebo i patienter med duodenale ulcera.
 35 Pepstatin administreredes i 100 mg doser én gang indgivet syv gange om dagen, hvilken dosis var tilstrækkelig til at inhibere den peptiske aktivitet af mavesaft i 18 timer om dagen. De fandt ingen signifikant forskel mellem pepstatin og placebo i helingen eller symptomatologien af

duodenal-ulcus.

4) L.B. Svendsen et al. rapporterer i Scand. J. Gastroent., 14, 929-932 (1979) resultaterne af et dobbelt-blindforsøg med vilkårlig klinisk afprøvning af pepstatin over for placebo i patienter med
5 gastrisk ulcus. Pepstatin administreredes i 100 mg doser syv gange om dagen. De var ikke i stand til at påvise nogen indflydelse af pepstatin, hverken på helingen eller på symptomatologien af gastrisk ulcus.

5) R.J. Strauss et al. beskriver i Surg. Forum, 28, 361-363 (1977), at to eller flere dages forbehandling med enten cimetidin eller carbe-
10 noxolon ved stress-ulcerationstests i rotter signifikant formindskede ulcusdannelse. Når de to midler blev indgivet sammen, fandtes signifikant ulcusreduktion efter kun en halv dags fordosering. Carbenoxolon er ikke et antisekretorisk eller antipepsinmiddel, men virker ved at stimulere maveslimsyntese.

6) E.Z. Dajani et al. beskriver i J. Pharmacol. Exp. Ther., 210, 373-377 (1979), at en kombination af cimetidin og propanthelin-bromid ved stress-ulcerationstests i rotter frembragte synergistisk anti-
15 ulcusaktivitet, og at en kombination af cimetidin og thiopropazat,hydrochlorid bevirkede additiv anti-ulcusaktivitet. Propanthelinbromid (et
20 anticholinergisk middel) og thiopropazat,hydrochlorid (et psyko-sedativt middel) virker begge ved at inhibere gastrisk sekretion.

7) British Medical Journal, 95-96 (1980) giver en oversigt over resultater opnået i et stort antal studier med forskellige nye anti-
25 ulcusmidler. Med hensyn til pepsinantagonister anføres (i dansk oversættelse):

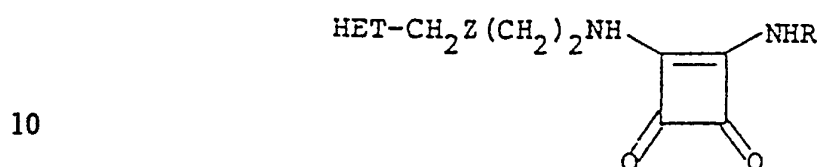
"Resultaterne ved anvendelse af pepsinantagonister har været ensartet skuffende. Amylopectin viste ingen signifikant fordel i
30 patienter med duodenal ulcus, og sucralfat viste ingen i sådanne med gastrisk ulcus. Selv pepstatin, som er den mest kraftige in vitro og in vivo pepsinantagonist, var ineffektiv i en formel kontrolleret undersøgelse til heling af duodenal ulcus og til
forhindring af genopstået blødning hos patienter, som lider af hæmatemesis og melæna."

35

8) USA-patentskrift nr. 4.101.650 beskriver langtidsvirkende pepstatin flydnings-minikapsler omfattende centralpartikler af natriumbicarbonat overtrukket med et vandopløseligt filmovertrækkende middel,

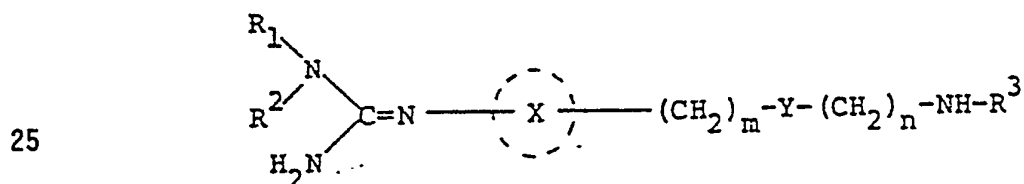
som yderligere er overtrukket med pepstatin, og et vandopløseligt film-overtrækkende middel. På grund af frigørelsen af carbondioxid i mavesaft flyder disse minikapsler i maven og bevirker pepsinundertrykkelse i 3-5 timer sammenlignet med ca. 1 time for almindelig pepstatin.

- 5 9) USA-patentskrift nr. 4.062.863 omhandler histamin H_2 -antagonister med formlen



hvor R er hydrogen, (lavere)alkyl eller $(\text{CH}_2)_2\text{Z}'\text{CH}_2\text{-HET}'$, Z og Z' hver er svovl eller methylen, og HET og HET' hver er en imidazolring, der eventuelt er substitueret med methyl eller brom, en pyridinring, der eventuelt er substitueret med hydroxy, methoxy, chlor eller brom, en thiazolring eller en isothiazolring og farmaceutisk acceptable syre-additionssalte deraf. USA-patentskrifter nr. 4.120.968, 4.120.973 og 4.166.857 er afdelte deraf og har i det væsentlige samme indhold.

- 20 10) Offentliggjort europæisk patenansøgning nr. 30.092 omhandler histamin H_2 -antagonister med formlen



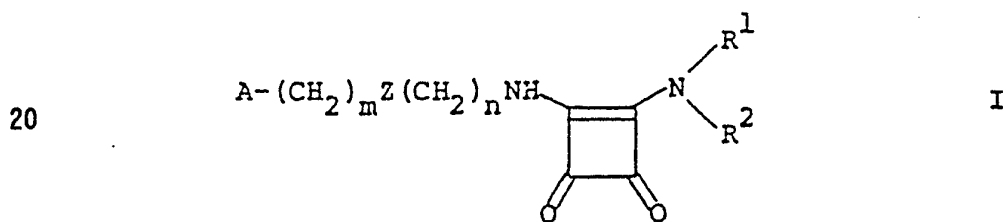
hvor R^1 og R^2 er hydrogen eller eventuelt halogen-substitueret alkyl, cycloalkyl eller cycloalkylalkyl under den forudsætning, at mindst den ene af R^1 og R^2 er halogen-substitueret alkyl, cycloalkyl eller cycloalkylalkyl,

X er en phenylring med 1 eller 2 valgfrie substituenten eller en 5- eller 6-leddet heterocyclisk aromatisk ring indeholdende 1, 2 eller 3 heteroatomer udvalgt blandt O, N og S, idet den heterocycliske ring om muligt har 1 valgfri substituent, hvilke valgfrie substituenten er halogen, alkyl, alkoxy, alkylthio, trifluormethyl, hydroxy og amino, Y er O, S, en direkte binding, methylen, cis- eller trans-vinylen, sulfinyl eller NR^4 , hvor R^4 er H eller alkyl, m er 0 til 4, og n er 1 til 5,

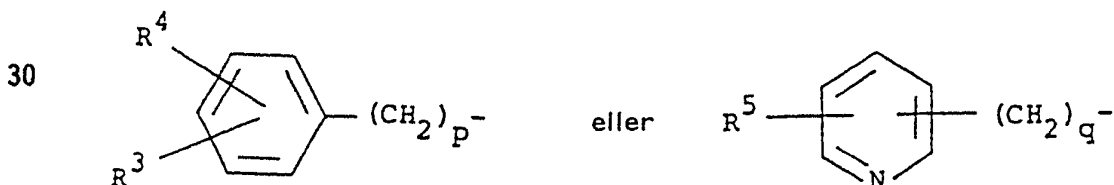
R^3 er inter alia AB, hvori A inter alia er en 3,4-dioxocyclobuten-1,2-diyl-gruppe, og B inter alia er gruppen NR^7R^8 , hvori R^7 og R^8 inter alia er hydrogen, alkyl, halogenalkyl, alkoxy-carbonyl, alkenyl, alkynyl, (primær hydroxy)alkyl eller (primær amino)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet ring, som eventuelt indeholder O eller NR^9 , hvori R^9 er H eller alkyl.

De under 9) og 10) ovenfor anførte patentskrifter fremdrages som illustrative for sådanne, der omhandler histamin H_2 -receptorantagonister indeholdende en 1,2-di(eventuelt substitueret)aminocyclobuten-3,4-dion-kerne. Andre sådanne patentskrifter findes, men ingen omhandler, at de pågældende forbindelser tilvejebringer forbedret anti-ulcus-aktivitet, når de administreres med pepstatin, og ingen omhandler de her anvendte forbindelser med formel (I).

Den foreliggende opfindelse vedrører et farmaceutisk præparat omfattende en blanding af det pepsin-inhiberende middel pepstatin og mindst én histamin H_2 -receptorantagonist med formlen



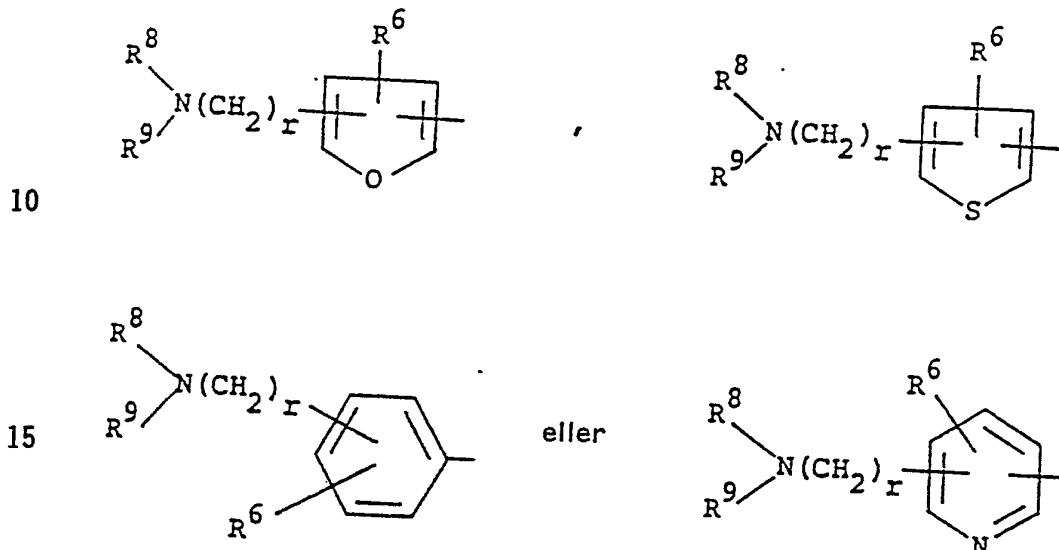
hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, og hvor R^2 endvidere, når R^1 betegner hydrogen, kan være allyl, propargyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl, cyclo(lavere)-alkyl, cyano(lavere)alkyl, 2-fluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, hydroxy, 2,3-dihydropropyl,



hvor p er et helt tal fra 1 til 6, inklusive, q er et helt tal fra 1 til 6, inklusive, R^3 og R^4 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen, (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy eller halogen, og hvor R^4 endvidere, når R^3 betegner hydrogen, kan være trifluormethyl, eller R^3 og R^4 tilsammen betegner methylenedioxy, R^5 betegner hydrogen,

(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy, hydroxy, amino eller halogen,
 m er et helt tal fra 0 til 2, inklusive,
 n er et helt tal fra 2 til 5, inklusive,
 Z er svovl, oxygen eller methylen, og

5 A betegner



hvor R^6 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy eller halogen,
 r er et helt tal fra 1 til 4, inklusive,

20 R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen,
 (lavere)alkyl, allyl, propargyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, hvori
 (lavere)alkoxy-delen er mindst to carbonatomer væk fra nitrogenatomet,
 cyclo(lavere)alkyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den forudsætning, at
 R^8 og R^9 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller at R^8 og R^9 sammen
 25 med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methyl-
 pyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperi-
 dino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methyl-
 piperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 3-pyrrolino, homopiperidino,
 heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]nonan,
 30 eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat
 eller solvat deraf.

Forbindelserne med formel (I) er ikke vor opfindelse, men er opfin-
 delsen af vore kollegaer, Aldo A. Algieri og Ronnie R. Crenshaw.

Forbindelserne med formel (I) er relativt non-toxiske stoffer, som
 35 påvist ved farmakologiske studier i dyr for nogle af disse forbindelser.
 Disse studier viste en toxicitetsprofil, som var i det væsentlige den
 samme som for den kommercielle H_2 -antagonist cimetidin. Selvom udstrakt
 human brug af cimetidin har vist, at det er et relativt sikkert læge-

midde1 med en lav forekomst af bivirkninger, ville det naturligvis være ønskeligt at reducere sådanne bivirkninger endnu mere. Forbindelserne med formel (I) er i forskellige dyrestudier blevet påvist at være fra ca. ligeså kraftige til ca. 150 gange kraftigere end cimetidin som inhi-
5 bitorer af mavesyresekretion, afhængig af dyremodellen og administre-
ringsmåden, idet de foretrukne forbindelser ifølge eksempel 1 og 9 var 20-25 gange kraftigere end cimetidin ved oral administrering. Baseret på styrkeforskellen ville den orale dosering af forbindelserne ifølge eksempel 1 og 9 være ca. 1/20 til 1/25 af doseringen af cimetidin, hvor-
10 ved man ville reducere den forventede forekomst af bivirkninger. Den sædvanlige orale dosis af cimetidin er 300 mg indgivet fire gange daglig, mens den sædvanlige dosis af forbindelserne ifølge eksempel 1 og 9 er ca. 12-15 mg indgivet fire gange daglig. Det var et formål med den foreliggende opfindelse yderligere at reducere den nødvendige dosis af
15 forbindelsen med formel (I) ved den samtidige administrering af en peptisk aktivitetssinhiberende mængde pepstatin. Som det vil blive vist nedenfor, bevirker en sådan samtidig administrering en ca. tredobbelt forøgelse i styrke sammenlignet med administreringen af samme mængde af forbindelsen med formel (I) alene, hvorved der muliggøres en yderligere
20 tredobbelt reduktion i doseringen af forbindelsen med formel (I).

Pepstatin er også ved farmakologiske studier i dyr blevet påvist at være et relativt non-toxisk stof. Dets LD₅₀-værdi oversteg 3000 mg/kg i alle studerede dyrearter [Svendsen, L.B. et al., Scand. J. Gastroent., 11, 459-463 (1976)]. Det absorberes i det væsentlige ikke ved oral admi-
25 nistrering, ingen bivirkninger iagttoges i humane patienter med ulcus-dyspepsi, som modtog daglige orale doser på 700 mg pepstatin i indtil tre måneder [Svendsen, L.B. et al. (1976) supra]. Pepstatin inhiberer ikke produktionen af pepsin, men inhiberer peptisk aktivitet ved at danne et 1:1 pepsin-pepstatinkompleks, som er uden proteolytisk akti-
30 vitet.

I patienter med ulcus dyspepsi er det blevet påvist, at pepstatin inhiberer gastrisk peptisk aktivitet, men ikke har nogen virkning på den gastriske aciditet [Svendsen, L.B. et al. Scand. J. Gastroent., 11, 459-463 (1976)]. I modsætning hertil er det påvist, at histamin H₂-receptor-
35 antagonist cimetidin antagoniserer både basal og stimuleret mavesyresekretion hos normale frivillige [Burland, W.L. et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 2, 481-486 (1975)] og i patienter med duodenal ulcus [Longstreth, G.F. et al., New England J. Med., 294, 801-804 (1976)], men

dets virkning på pepsinsekretion er mindre udpræget [Binder, H.J. og Donaldson Jr., R.M., Gastroenterology, 74, 371-375 (1978)]. Resultaterne af disse studier indikerer, at pepstatin og cimetidin virker ved hjælp af forskellige mekanismer. Den inhibitoriske virkning af forbindelsen med formel (I) på mavesyresekretion er også signifikant højere end på pepsin-aktivitet, og i denne henseende svarer den farmakologiske profil til cimetidins.

I de nedenfor beskrevne tests blev gastriske erosioner, frembragt i rotter ved oral inddrypning af 1,0 ml 0,75 N HCl, sammenlignet med erosioner fremkaldt hos rotter, som var blevet forbehandlet med den mest foretrukne forbindelse med formel (I) (ifølge eksempel 1) eller med denne forbindelse og pepstatin. Der er også vist sammenligningsforsøg, hvor der anvendes forbehandling med det nyere kommercielle produkt, ranitidin, og med ranitidin og pepstatin. Ranitidin er ca. 4 og 6 gange kraftigere end cimetidin til inhibering af mavesyresekretion ved oral administrering i hhv. rotter og hunde.

I det følgende beskrives de anvendte eksperimentelle metoder.

En modifikation af metoden ifølge Robert et al. [Gastroenterology, 77, 433-443 (1979)] anvendtes til at frembringe gastriske erosioner. Voksne Long Evans rotter af hankøn, som vejede 280-300 g (Blue Spruce Farms, Alton, New York) anvendtes. Dyrene anbragtes individuelt i bure, og foder og vand fjernedes hhv. 24 og 18 timer før testning. Den efterfølgende dag administreredes testforbindelsen oralt til dyrene 30 minutter før 1,0 ml 0,75 N HCl inddryppedes i maven med sonde. Dyrene, som behandledes med kombinationen af testforbindelsen og pepstatin, modtog testforbindelsen 30 minutter før og en fikseret mængde pepstatin (20 mg/kg p.o.) 10 minutter før saltsyren administreredes. Forudgående laboratoriestudier havde vist, at denne dosis pepstatin (20 mg/kg p.o.) fuldstændigt inhiberede pepsinaktivitet og antagoniserede ulcusdannelse i den 18 timer pylorus-afsnørede rotte. En time efter modtagelse af HCl-opløsningen dræbtes dyrene med en intraperitoneal injektion af 0,2 ml T-61®, en euthanasia-opløsning (National Laboratories Corp.).

Maverne fjernedes fra dyrene, blev opskåret langs den større curvature, åbnedes, skylledes med saltvand og udtrukket fladt i en standard position for makroskopisk undersøgelse og opregning af erosioner. Maverne fotograferedes med et Polaroid® Close Up kamera (Polaroid Corporation), og opregningen bestemtes ud fra fotografierne. Med henblik på opregningen toges kun læsioner med en minimallængde på 1 mm i betragt-

ning. Alvoren af gastrisk ulceration defineredes for hvert dyr som summen af de maksimale kontinuerte længder (i mm) af erosionerne, som tilfredsstillende de ovennævnte kriterier. Procentuel inhibering af læsionsdannelse defineredes som

5

$$\frac{(\text{mm erosion, vehikelkontrol}) - (\text{mm erosion, testmiddel})}{(\text{mm erosion, vehikelkontrol})} \times 100$$

Resultaterne analyseredes under anvendelse af t-testen for uparrede data, og ED₅₀-værdier beregnedes ud fra dosisreaktionsdata under anvendelse af probit-analyse [Finney, Probit Analysis, 3. udgave, University Press, Cambridge, England (1971)].

Forbindelsen ifølge eksempel 1 og ranitidin (syntetiseret af Medicinal Chemistry Research Department of Bristol Laboratories, Divison of Bristol-Myers Company) opløstes i et ækvivalent HCl og pH-værdien indstilledes på 5,5 med NaOH. En suspension af pepstatin (Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.) i vand fremstilledes ved at homogenisere forbindelsen med nogle få dråber Tween-80® (Atlas Chemical Industries). Hver af disse forbindelser administreredes oralt med sonde i et volumen på 2 ml/kg.

Testresultater

Inddrypningen af HCl i ubehandlede rotter bevirkede voldsomme gastriske erosioner bestående af forlængede bånd af en længde på 1-10 mm og en bredde på 1-3 mm. Disse erosioner var primært lokaliseret i corpus (den del af maven, som udskiller syre og pepsin), mens antrum ikke var så alvorligt angrebet, og ingen læsion iagttoges i formaven (den non-sekretoriske del). Disse resultater svarer til de af Robert et al. rapporterede i deres oprindelige beskrivelse af denne procedure.

Forbehandling af rotterne med en 25, 50 eller 75 mg/kg dosis af forbindelsen ifølge eksempel 1 før inddrypning af HCl formindskede dannelsen af gastriske erosioner på en dosis-relateret måde. Forbehandling af rotter med forbindelsen ifølge eksempel 1 plus 20 mg/kg pepstatin forbedrede signifikant den inhibitoriske virkning af forbindelsen ifølge eksempel 1 ved doser på 50 og 75 mg/kg. En forbedring blev også iagttaget ved 25 mg/kg, men forskellen var ikke statistisk signifikant (0,05 < p < 0,10). Figur 1 viser på grafisk form den procentuelle reduktion i gastriske erosioner i forhold til kontrolrotterne (ingen

forbehandling), som opnåedes ved hvert af dosisniveauerne for forbindelsen ifølge eksempel 1 alene og forbindelsen ifølge eksempel 1 plus pepstatin. Når de i figur 1 viste resultater analyseredes ved probit-analyse ifølge Finney, blev det påvist, at reaktionen på forbindelsen ifølge eksempel 1 var lineær med hensyn til den administrerede logaritmiske dosis, og at tilsætningen af pepstatin ændrede dosisreaktionen mod venstre på parallel måde. Disse resultater er vist i figur 2. Det kan ses af figur 2, at ED_{50} -værdierne for forbindelsen ifølge eksempel 1 alene og forbindelsen ifølge eksempel 1 plus pepstatin-kombinationen blev fundet at være hhv. 115 og 33 mg/kg, hvilket viser, at kombinationen havde mere end tre gange styrken af forbindelsen ifølge eksempel 1 alene.

Forbehandling af rotter med en 25, 50, 75 eller 100 mg/kg dosis af ranitidin før inddrypning af HCl formindskede på tilsvarende måde dannelsen af gastriske erosioner på en dosis-relateret måde. Ingen forbedring af den inhibitoriske virkning i forhold til den for ranitidin alene forekom, når pepstatin blev indgivet sammen med ranitidin. Figur 3 viser på grafisk form den procentuelle reduktion i gastriske erosioner i forhold til kontrolrotterne (ingen forbehandling), som opnåedes ved hvert af dosisniveauerne for ranitidin alene og ranitidin plus pepstatin. Når de i figur 3 viste data analyseredes ved probitanalyse ifølge Finney, blev det vist, at reaktionen på ranitidin var lineær med hensyn til den logaritmiske dosis af forbindelsen og at tilsætningen af pepstatin ændrede dosisreaktionen til venstre på parallel måde. Disse data er vist i figur 4. Det kan ses af figur 4, at ED_{50} -værdierne for ranitidin alene og for kombinationen af ranitidin-pepstatin blev fundet at være hhv. 123 og 104 mg/kg. Styrkeforholdet mellem kombinationen og ranitidin alene var 1,18, hvilket statistisk ikke var forskelligt fra én.

Resultaterne af disse forsøg er sammenfattet i tabel 1. Det kan ses, at ED_{50} -værdierne for forbindelsen ifølge eksempel 1 og ranitidin, indgivet alene, var i det væsentlige de samme. Når hver af disse forbindelser imidlertid administreredes med pepstatin, viste forbindelsen ifølge eksempel 1 en forbedring i beskyttelsen mod ulcus-dannelse (med en faktor på 3,5), mens ranitidin ikke viste nogen signifikant beskyttelsesforbedring. Styrken af forbindelsen ifølge eksempel 1 plus pepstatin var således ca. 3 gange styrken af ranitidin plus pepstatin.

Tabel I

Sammenligning af forbindelsen ifølge eksempel 1 og ranitidin til
inhibering af HCl-induceret dannelse af gastriske læsioner, alene eller
i kombination med pepstatin

5

10

15

ED ₅₀ (mg/kg) for inhibering af ulcusdannelse			
Forbindelse	Alene	med Pepstatin	Styrkeforhold ^a
Forbindelse ifølge eksempel 1	115	33	3,5
Ranitidin	123	104	1,18

^a Forhold mellem styrke (forbindelse alene) og styrke af kombination (forbindelse plus pepstatin).

Antagonisme af H₂-receptorer og den efterfølgende antisekretoriske virkning er formentlig ikke mekanismen for anti-ulcusvirkning i denne test, eftersom den tilføjes eksogent HCl. Pepstatin absorberes kun dårligt efter oral administrering, idet dyreforsøg har vist, at mere end 90% af forbindelsen udskilles i fæces inden for 72 timer. Derfor skyldes inhiberingen af proteolytisk aktivitet efter oral administrering af pepstatin primært en lokal virkning af denne forbindelse.

For at opnå den største fordel er det ønskeligt, at doseringen af pepstatin er en sådan, at der er i det væsentlige fuldstændig inhibering af gastrisk pepsinaktivitet i så langt et tidsrum af dagen som praktisk. Når pepstatin administreredes til ulcuspatienter i 100 mg-doser syv gange daglig (med måltider, to timer efter måltider og ved sengetid), inhiberedes pepsinaktivitet i 18 timer om dagen.

Doseringen af forbindelserne med formel (I), som skal administreres samtidigt med pepstatin, vil ikke blot afhænge af faktorer såsom patientens vægt, men også af den ønskede grad af mavesyreinhibering samt styrken af den bestemte forbindelse, som anvendes. Afgørelsen med hensyn til den bestemte dosis, som anvendes, er lægelig. I den nedenfor beskrevne "Heidenhain Pouch Dog"-test har cimetidin en oral ED₅₀-værdi på ca. 3,3 µmol/kg. Den sædvanlige orale dosis af cimetidin til en voksen person er 300 mg indgivet 4 gange daglig. De sædvanlige orale begyndelsesdoser for

voksne personer af forbindelserne med formel (I) (uden pepstatin) bestemmes let ud fra deres orale ED_{50} -værdi i samme test. Såfremt den orale ED_{50} -værdi af en bestemt forbindelse med formel (I) er 0,33 $\mu\text{mol/kg}$, vil den sædvanlige begyndelsesdosis (uden pepstatin) derfor
5 være ca. 30 mg indgivet 4 gange daglig, etc. Når forbindelsen administreres samtidig med pepstatin, vil den sædvanlige begyndelsesdosis være ca. 15 mg indgivet 4 gange daglig. Tilsvarende beregninger kan foretages for parenterale doseringer. Disse begyndelsesdoser (og antallet af administrerede gange per dag) kan naturligvis ændres ved titrering af dosen
10 efter de særlige omstændigheder hos den specifikke patient.

En fremgangsmåde til behandling af peptisk ulcus hos et varmblodet dyr med behov for sådan behandling, omfatter samtidig administrering til dyret af en peptisk aktivitetssinhiberende mængde pepstatin og en effektiv anti-ulcerogen mængde af mindst én forbindelse med formel (I) eller
15 et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf. Hos mennesker er den sædvanlige dosis af de foretrukne forbindelser med formel (I) fra ca. 2 til ca. 100 mg (og mest foretrukket fra ca. 4 til ca. 50 mg) indgivet tre eller fire gange (og mest foretrukket fire gange) daglig. Doseringen af den mest foretrukne forbindelse med formel
20 (I) (forbindelsen ifølge eksempel 1) er fra ca. 2 til ca. 15 mg, og fortrinsvis fra ca. 4 til ca. 10 mg. Den foretrukne dosis af pepstatin til mennesker er fra ca. 100 mg, når den administreres ca. syv gange daglig, til ca. 175 mg, når den administreres ca. 4 gange daglig. Den foretrukne dosis pepstatin, når pepstatinen er i form af pepstatin-
25 flydnings-minikapsler, er den mængde minikapsler, som indeholder ca. 100 mg pepstatin, administreret ca. fire gange daglig.

En forbedret fremgangsmåde til behandling af peptisk ulcus i varmblodede dyr, består i at der til dyret administreres en effektiv anti-ulcerogen mængde af mindst én forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, idet
30 den forbedrede fremgangsmåde omfatter en reduktion af den mængde af forbindelsen med formel (I), som er nødvendig til effektiv behandling ved samtidig administrering af en peptisk aktivitetssinhiberende mængde pepstatin. Den foretrukne dosis pepstatin og pepstatin-flydnings-minikapsler til mennesker er den i det foregående afsnit beskrevne.
35

Der tilvejebringes ved den foreliggende opfindelse et farmaceutisk præparat, som er nyttigt ved behandlingen af peptiske ulcera, i en enhedsdosisform, som omfatter en peptisk aktivitetssinhiberende mængde

pepstatin og en effektiv antiulcerogen mængde af mindst én forbindelse med formel (I), eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer. Ved en foretrukket udførelsesform indeholder enhedsdosisformen fra ca. 2 til

5 ca. 100 mg (og mest foretrukket fra ca. 4 til ca. 50 mg) af én af de foretrukne forbindelser med formel (I) og fra ca. 100 til ca. 175 mg pepstatin. Ved den mest foretrukne udførelsesform indeholder præparatet fra ca. 2 til ca. 15 (og mest foretrukket fra ca. 4 til ca. 10) mg af forbindelsen ifølge eksempel 1 plus fra ca. 100 til ca. 175 mg pep-

10 statin.

Som her anvendt betyder henvisning til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af en forbindelse med formel (I) mono- eller di-saltet med en non-toxisk farmaceutisk acceptabel organisk eller uorganisk syre. Sådanne syrer er velkendte og omfatter saltsyre, hydrogenbromidsyre,

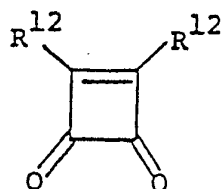
15 svovlsyre, sulfamsyre, phosphorsyre, salpetersyre, maleinsyre, fumar-syre, ravsyre, oxalsyre, benzoesyre, methansulfonsyre, ethandisulfon-syre, benzensulfonsyre, eddikesyre, propionsyre, vinsyre, citronsyre, kamfersulfonsyre, levulinsyre og lignende. Saltene fremstilles ved hjælp af kendte metoder.

20 Såfremt en fast bærer anvendes, kan præparaterne tabletteres, anbringes i en hård gelatinekapsel på pulver- eller pelletform eller i form af en troche eller pastil. Såfremt en flydende bærer anvendes, kan præparaterne være i form af en blød gelatinekapsel, sirup, emulsion, vandig eller ikke-vandig suspension, eller i tilfælde af forbindelserne

25 med formel (I) en steril opløsning eller suspension til injektion. Disse farmaceutiske dosisformer fremstilles ved hjælp af konventionel teknik.

Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ved hjælp af forskellige alternative fremgangsmåder, hvor der som udgangsmateriale

30 anvendes en forbindelse med formlen



IV

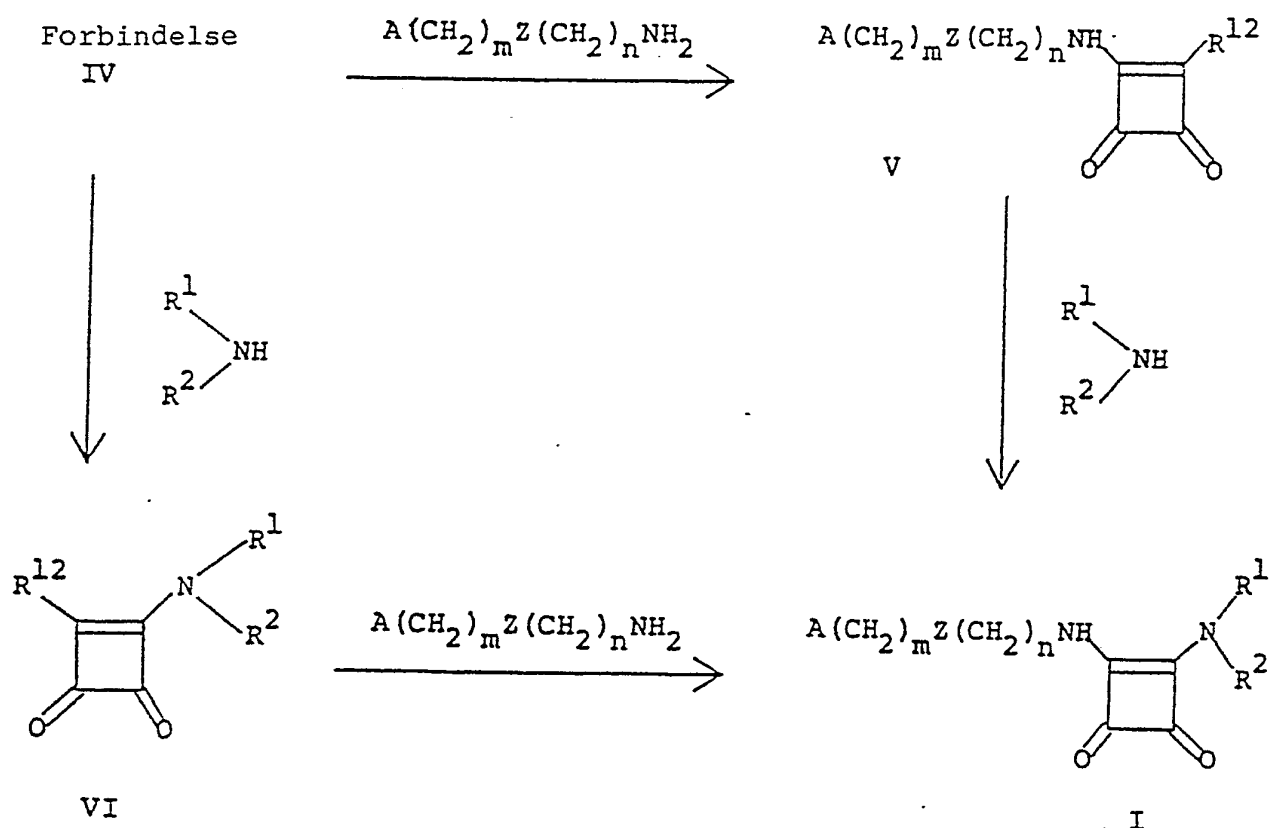
35

hvor R^{12} betegner en let fraspaltelig gruppe, såsom halogen, phenoxy,

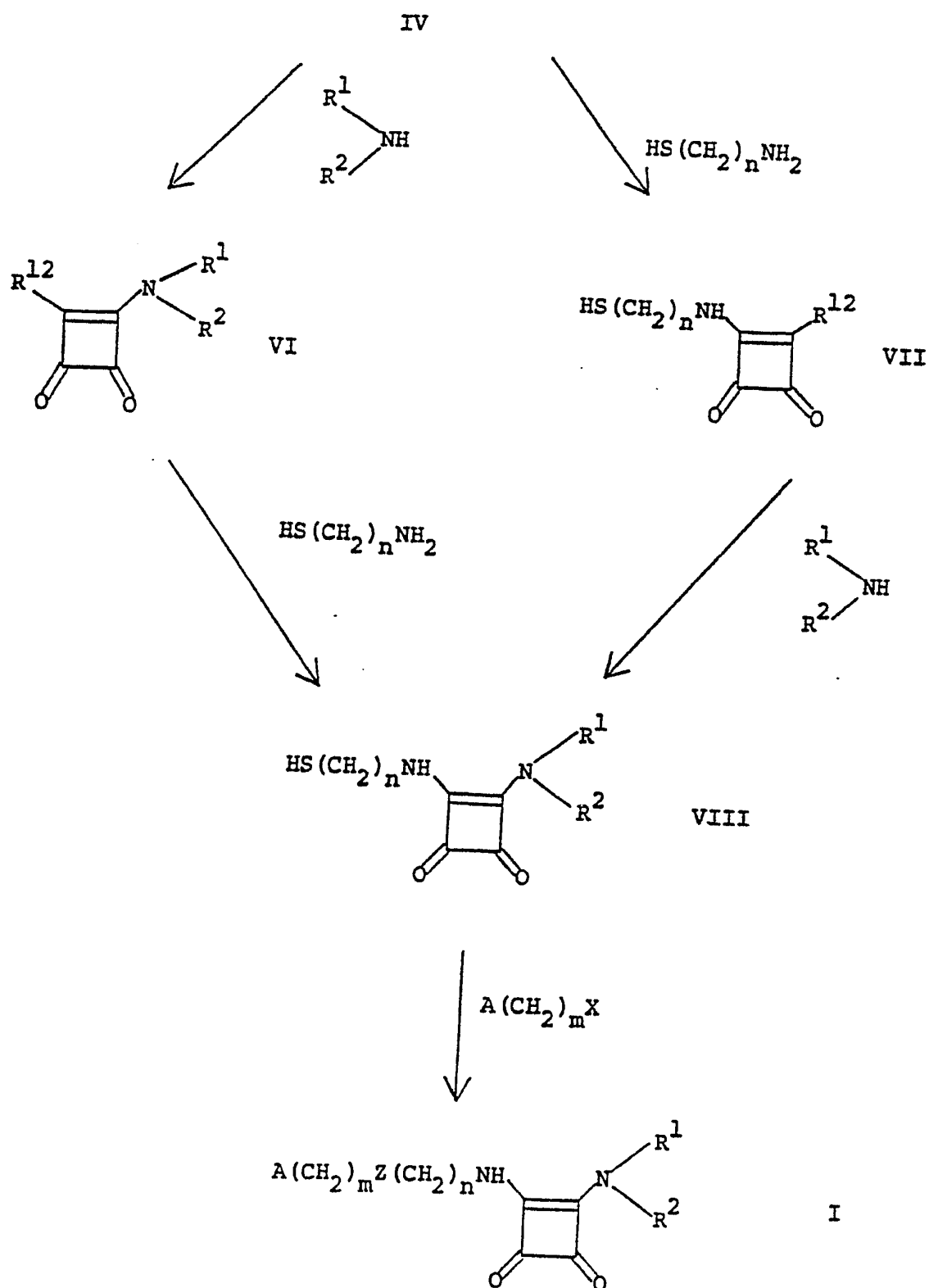
substitueret phenoxy, alkoxy eller lignende. Egnede fraspaltelige grupper er velkendte for fagmanden. Fortrinsvis er R^{12} (lavere)alkoxy, og især methoxy og ethoxy.

- Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ud fra en forbindelse 5 med formel (IV) ved hjælp af forskellige alternative reaktionsskemaer som vist nedenfor i reaktionsskemaerne 1 og 2.

Reaktionsskema 1

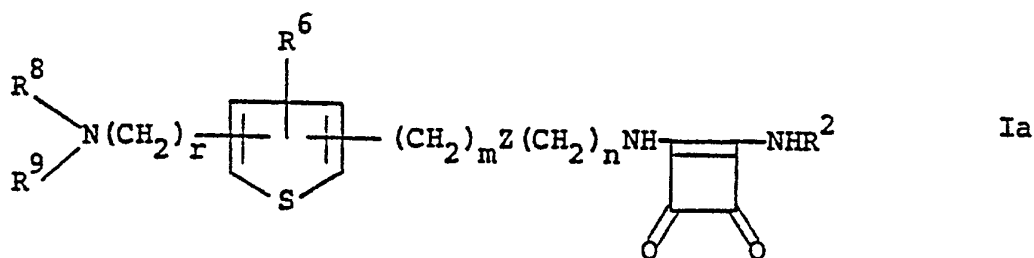


- Reaktionerne udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, methanol er et hensigtsmæssigt og let tilgængeligt opløsningsmiddel. Reaktions-
 30 temperaturen er ikke kritisk. De fleste udgangsmaterialer er temmelig reaktive og det foretrækkes at udføre reaktionen ved en temperatur under stuetemperatur, f.eks. 0-10°C. Med visse mindre reaktive forbindelser er det hensigtsmæssigt at udføre reaktionen ved stuetemperatur. Undertiden er det ønskeligt efterfølgende at hæve temperaturen for reaktionsblan-
 35 dingen (f.eks. til 50-60°C) for at fuldende reaktionen.

Reaktionsskema 2Forbindelse

I reaktionsskema 2 er X en konventionel fraspaltelig gruppe såsom fluor, chlor, brom, iod, $-O_3SR^{13}$, hvori R^{13} er (lavere)alkyl (fx. methansulfonat), aryl eller substitueret aryl (fx. benzensulfonat, p-brombensensulfonat eller p-toluensulfonat), $-O_3SF$, acetoxy eller 2,4-dinitrophenoxy. Af hensigtsmæssige og økonomiske grunde foretrækkes det at anvende en forbindelse, hvori X er chlor. Reaktionsbetingelserne for fremstillingen af forbindelserne med formel (VI), (VII) og (VIII) er som beskrevet for reaktionsskema 1. Omsætningen af forbindelsen med formel (VIII) med $A(CH_2)_mX$ kan udføres i ethvert inert organisk opløsningsmiddel såsom en alkanol, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetone eller lignende. Det foretrækkes at udføre reaktionen i en alkanol såsom methanol, ethanol eller isopropanol. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk; reaktionen kan udføres ved temperaturer fra ca. 0° til ca. $200^\circ C$. Ved lave temperaturer er reaktionen langsom, mens høje temperaturer normalt fører til mindre rene produkter som følge af dekomponering og dannelse af biprodukter. Det foretrækkes normalt at udføre reaktionen ved stuetemperatur. Omsætningen af forbindelsen med formel (VIII) med $A(CH_2)_mX$ til fremstilling af forbindelsen med formel (I) udføres fortrinsvis i nærværelse af en base, som letter reaktionen ved at virke som en syreacceptor. Egnede baser omfatter fx. NaOH, KOH, LiOH, triethylamin, dimethylanilin, natriumethoxid o.l.

I en foretrukket udførelsesform af opfindelsen fremstilles forbindelser med formel (I) med strukturen



hvori R^2 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

Z er svovl, oxygen eller methylen,

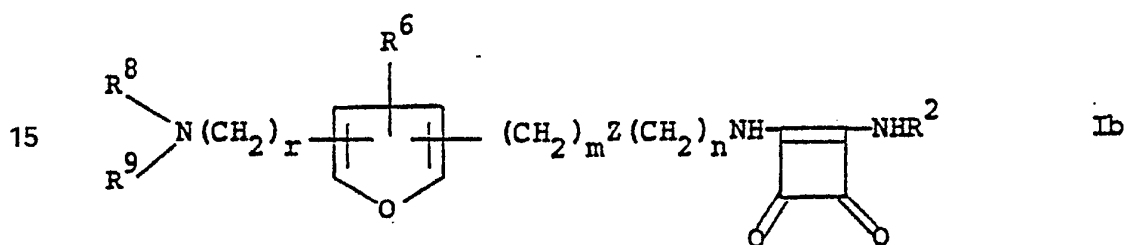
R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan,

eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

Ifølge en anden foretrukket udførelsesform af opfindelsen fremstilles forbindelser med formel (I) med strukturen



hvor R^2 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

Z er svovl, oxygen eller methylen,

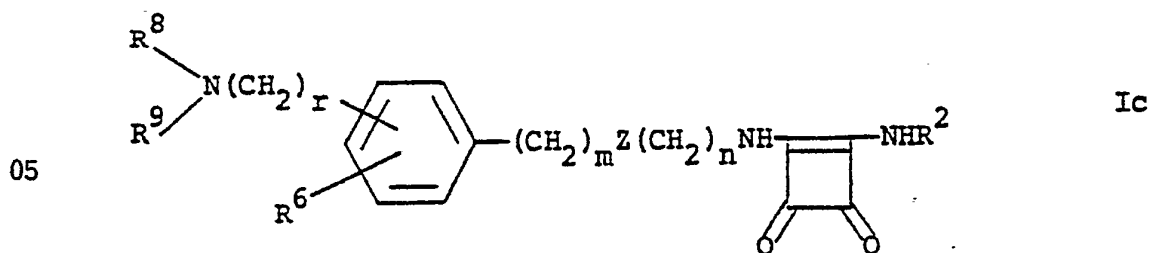
R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan,

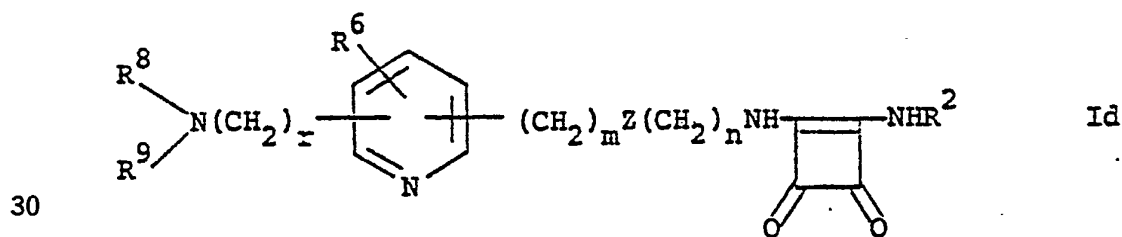
eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

Ifølge en anden foretrukket udførelsesform af opfindelsen fremstilles forbindelser med formel (I) med strukturen



hvor R^2 betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,
 10 m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,
 n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,
 Z er svovl, oxygen eller methylen,
 R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,
 r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og
 15 R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, 20 octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan,
 eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

25 Ifølge en anden foretrukket udførelsesform af opfindelsen fremstilles forbindelser med formel (I) med strukturen



hvor R^2 betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,
 35 m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,
 n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,
 Z er svovl, oxygen eller methylen,
 R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

10 Efter den nuværende opfattelse er særligt foretrukne forbindelser med formel (I)

a) 1-amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

15 b) 1-amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion-hydrochlorid.

c) 1-amino-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

20 d) 1-amino-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino}cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

e) 1-amino-2-{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino}cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

f) 1-amino-2-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

g) 1-amino-2-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

h) 1-amino-2-{3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamino}cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

i) 1-methylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

j) 2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-(2-propynyl-amino)cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

05 k) 2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-(3-pyridyl)-methylaminocyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

l) 1-amino-2-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxyl)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

10 m) 1-amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

n) 1-amino-2-[3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

15 o) 1-amino-2-[3-(3-octamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et ikke-toxisk farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

20 Udgangsmaterialerne med formel (II), som anvendes til fremstilling af de omhandlede forbindelser, er enten kendte eller kan fremstilles på i og for sig kendt måde. Se fx. den grundige oversigtsartikel af A.H. Schmidt i Synthesis, side 961-994 (december 1980) og de der anførte referencer.

25 Histamin H_2 -receptor antagonist er blevet påvist at være effektive inhibitorer af mavesyresekretion hos dyr og mennesker, Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 86 (1975). Klinisk vurdering af histamin H_2 -receptor antagonist cimetidin har vist, at den er et effektivt terapeutisk middel ved behandlingen af sygelig peptisk ulcus, Gray et al., Lancet, 1, 8001 (1977). To af standard-
30 dyremodellerne til bestemmelse af gastrisk antisekretorisk aktivitet af histamin H_2 -antagonister er "Gastric Fistula Rat" og "Heidenhain Pouch Dog". ED_{50} -værdierne for nogle af forbindelserne med formel (I) i disse to dyremodeller er givet i tabel II og III nedenfor.

35 Bestemmelse af gastrisk antisekretorisk aktivitet i "Gastric Fistula Rat"

Long Evans hanrotter, der vejer ca. 240-260 g på kanyleimplantationstidspunktet, anvendes. Udformningen og implantationen af den

rustfrie stålkanyle i den forreste væg af for-maven foretages i det væsentlige som beskrevet af Pare et al. (Laboratory Animal Science, 27, 244 (1977)). Fistel-komponenterne udformes og den operative procedure udføres nøjagtigt som beskrevet i ovennævnte reference.

05 Post-operativt anbringes dyrene individuelt i bure med fast bund med savsmuld og får adgang til foder og vand ad libitum under hele genvindingsperioden. Dyr anvendes ikke til testformål før mindst 15 dage efter operationen.

Dyrene fastes med adgang til vand ad libitum i 20 timer før testningsproceduren begynder. Umiddelbart før opsamling åbnes kanylen og maven vaskes mildt med 30-40 ml varmt saltvand eller destilleret vand til fjernelse af eventuelt residual-indhold. Kateteret skrues dernæst i kanylen i stedet for lukkeskruen og rotten anbringes i et klart rektangulært formstofbur, som måler 40 cm i længden, 15 cm i bredden og 13 cm i højden. Bunden af buret har en 15 slids af ca. 1,5 cm bredde og 25 cm længde, som forløber ned mod centret for at optage det derigennem hængende kateter. På denne måde begrænses rotten ikke og den kan bevæge sig frit omkring i buret under opsamlingsperioder. Den øvrige del af prøven udføres 20 som beskrevet af Ridley et al. (Research Comm. Chem. Path. Pharm., 17, 365 (1977)).

De i den første time efter vaskning af maven opsamlede mavesekretioner kasseres, da de kan være forurenede. Til oral vurdering fjernes kateteret dernæst fra kanylen og erstattes af lukkeskruen. 25 Vand (2 ml/kg) administreres oralt via gastrisk intubation og dyret returneres til buret i 45 minutter. Efter dette tidsrum fjernes lukkeskruen og erstattes af et kateter, hvortil et lille formstof-hætteglas er blevet fastgjort til opsamling af mavesekretionerne. En to timers prøve opsamles (dette repræsenterer kontrolsekretionen), 30 kateteret fjernes og erstattes af lukkeskruen. Forbindelsen, som skal testes, administreres nu oralt i et volumen på 2 ml/kg via gastrisk intubation. 45 minutter senere fjernes lukkeskruen igen, erstattes af kateteret fastgjort til et lille formstof-hætteglas og en yderligere 2 timers prøve opsamles. Sekretionerne i den anden prøve sammenlignes med de fra kontrolprøven for at bestemme virkningerne af 35 testforbindelsen.

Når testforbindelser skal vurderes parenteralt, injiceres dyret i.p. eller s.c. med testforbindelses-vehiklen i et volumen på 2 ml/kg umiddelbart efter kassering af den initiale 60 minutters opsamling.

05 En to timers prøve opsamles (kontrolsekretion) og dyrene injiceres enten i.p. eller s.c. med testforbindelsen i et volumen på 2 ml/kg. En yderligere 2 timers prøve opsamles og dens sekretioner sammenlignes med de for kontrolperioden til bestemmelse af forbindelsernes virkninger.

10 Prøverne centrifugeres og anbringes i et gradueret rør til volumenbestemmelse. Titrerbar surhed måles ved at titrere en 1 ml prøve til pH 7,0 med 0,02 N NaOH under anvendelse af en autoburette og et elektrometrisk pH-meter (radiometer). Titrerbar syreafgivelse beregnes i mikroækvivalenter ved at multiplicere volumenet i milliliter med syrekonzentrationen i milliækvivalenter per liter.

15 Resultaterne udtrykkes som procentuel inhibering i forhold til kontrolaflysninger. Dosis-reaktionskurver konstrueres og ED₅₀-værdier beregnes ved regressionsanalyse. Mindst tre rotter anvendes ved hver dosisniveau og et minimum af tre dosisniveauer anvendes til bestemmelse af én dosis reaktionskurve.

20

Bestemmelse af gastrisk antisekretorisk aktivitet i "Heidenhain Pouch Dog"

25 Før kirurgi opnås hæmatologi- og blodkemi-profiler og en vurdering foretages med hensyn til den almene helbredstilstand af udvalgte hundehunde. Hundene vaccineres med "Tissue Vax 5 (DHLP - Pitman-Moore) og anbringes i almene dyrekvarterer til 4 ugers observation, således at spirende sygdomme kan træde frem. Hundene fastes med vand ad libitum 24 timer før kirurgi.

30 Anæstesi induceres med natriumpentothal (Abbott), 25-30 mg/kg i.v. Efterfølgende anæstesi opretholdes med methoxyfluran (Pitman-Moore). Et midterlinie linea alba indsnit fra xipoid til umbilicus giver god eksponering og lukkelighed. Maven trækkes op i det operative område, den større krumning strækkes ud på flere steder og klemmer anbringes langs den valgte indsnitslinie. Posen laves fra mavens korpus, således at sand parietal cellesaft opnås. Ca. 30% af korpus-

35 volumenet resekteres. Kanylen fremstilles af letvægts-, biologisk inert materiale såsom nylon eller Delrin med dimensioner og fastgø-

relser efter DeVito og Harkins (J. Appl. Physiol., 14, 138 (1959)).
Post-operativt behandles hundene med antibiotika og et analgetikum.
De får 2 til 3 måneder til rekonstituering. Forsøg udføres på følgen-
de måde: Hundene fastes natten over (~18 timer) med vand ad libi-
tum før hvert forsøg. Hundene anbringes i en slynge og en saphenøs
05 vene kanyleforbindes til administrering af en aktiv forbindelse.
Histamin som basen (100 µg/kg/hr) og chlorpheniraminmaleat (0,25
mg/kg/hr) infuseres kontinuert (i et volumen på 6 ml/hr) med en
Harvard infusionspumpe.

10 90 minutters infusion forløber, således at hundene når en stabil
tilstand for syreafgivelse. På dette tidspunkt administreres den akti-
ve forbindelse eller normalt saltvand (kontrol) samtidig med sekreta-
gogen i et volumen på 0,5 ml/kg over et tidsrum af 30 sekunder.
Når orale studier skal udføres, administreres den aktive forbindelse
15 via gastrisk strubesonde i et volumen på 5 ml/kg. Infusion af sekre-
tagogen fortsættes og 15 minutters prøver af mavesaften udtages i
4,5 timer. Hver prøve måles til nærmeste 0,5 ml og titrerbar surhed
bestemmes ved titrering af en 1 ml prøve til pH-værdi 7,0 med 0,2
N NaOH under anvendelse af en autoburette og et elektrisk pH-me-
20 ter (radiometer). Titrerbar syreafgang beregnes i mikroækvivalenter
ved at multiplicere volumenet i milliliter med syrekoncentrationen i
milliækvivalenter per liter.

Resultaterne udtrykkes som procentuel inhibering i forhold til
kontrolaflysninger. Dosisreaktionskurver konstrueres og ED₅₀-vær-
25 dier beregnes ved regressionsanalyse. Fra 3 til 5 hunde anvendes
ved hver dosisniveau og et minimum af tre dosisniveauer anvendes
til bestemmelse af en dosisreaktionskurve.

30

35

Tabel II

Gastrisk antisekretorisk aktivitet af forbindelser med formel (I) i
"Gastric Fistula Rat"

05	Forbindelse	ED ₅₀ s.c. (μmol/kg)	Styrkeforhold (cimetidin = 1,0)
	Cimetidin	3,8 (2,3-5,5)*	1,0
	Forbindelse i eksempel 1	0,023 (0,011-0,037)	162 (77-328)*
10	Forbindelse i eksempel 2	<1	>4
	Forbindelse i eksempel 3	~4	~1
	Forbindelse i eksempel 9	0,055 (0,016-0,14)	61 (20-204)
	Forbindelse i eksempel 10i	0,08 (0,04-0,16)	48 (21-97)
	Forbindelse i eksempel 10j	0,044 (0,019-0,09)	88 (36-211)
15	Forbindelse i eksempel 10m	0,7 (0,36-1,4)	5,4 (2,1-12)
	Forbindelse i eksempel 11	0,067 (0,02-0,18)	50 (15-169)
	Forbindelse i eksempel 12	0,094 (0,046-0,17)	44 (22-90)
	Forbindelse i eksempel 14d	0,031 (0,016-0,056)	124 (62-243)

20

* Antal i parentes er 95% sandsynlighedsgrænser

25

30

35

Tabel III

Gastrisk antisekretorisk aktivitet af forbindelser med formel (I) i
"Heidenhain Pouch Dog"

05	Forbindelse	ED ₅₀ (μmol/kg)	Styrkeforhold (cimetidin = 1,0)
	(INTRAVENØS)		
	Cimetidin	2,18 (1,48-2,95)*	1,0
10	Forbindelse i eksempel 1	0,024 (0,019-0,029)	87 (62-117)*
	Forbindelse i eksempel 2		~20
	Forbindelse i eksempel 9		~40
	Forbindelse i eksempel 10i		>40
15	(ORAL)		
	Cimetidin	3,29 (1,05-5,19)	1,0
	Forbindelse i eksempel 1	0,16 (0,10-0,22)	25 (14-40)
	Forbindelse i eksempel 9		~20

20

* Antal i parentes er 95% sandsynlighedsgrænser

Som anvendt heri og i kravene, betyder udtrykkene "(lavere) alkyl" og "(lavere)alkoxy" ligekædede eller forgrenede alkyl- eller alkoxygrupper indeholdende fra 1 til 6 carbonatomer. Fortrinsvis indeholder disse grupper fra 1 til 4 carbonatomer og mest foretrukket indeholder de 1 eller 2 carbonatomer. Betegnelsen "cyclo(lavere) alkyl" som anvendt heri og i kravene betyder en cycloalkylring indeholdende fra 3 til 7 carbonatomer og fortrinsvis fra 3 til 6 carbonatomer.

30

CELITE er et registreret varemærke for Johns-Manville Products Corporation for diatoméjord.

I de efterfølgende eksempler er alle temperaturer angivet i grader Celsius.

35

Eksempel 11-amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion

05 En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (fra dihydrochloridet, 4,46 g, 13,9 mmol) (fremstillet iht. offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2.023.133) i 40 ml methanol sættes på én gang til en opløsning af 1,2-dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,97 g, 13,9 mmol) i 40 ml methanol, som var blevet afkølet til 5° i et is-vandbad. Efter 2 timer ved omgivelsernes temperatur afkøledes opløsningen til 5° og overskydende vandfri ammoniak bobledes til opløsningen i 5 minutter. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 4,35 g produkt.

15 Produktet (4,20 g, 12,2 mmol) suspenderedes i 40 ml 95% vandig ethanol og 6,11 ml (12,2 mmol) vandig 2,0 N HCl tilsattes under omrøring. Opløsningen filtreredes gennem CELITE, afkøledes til 0° i 17 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 4,33 g af titelforbindingen som dens hydrochloridsalt, smp. 254-257°.

20 Analyse beregnet for $C_{19}H_{26}ClN_3O_3$: C, 60,08; H, 6,90; N, 11,06; Cl, 9,33.
Fundet (korr. for 0,28% H_2O): C, 59,73; H, 6,97; N, 11,14; Cl, 9,36.

25 Eksempel 21-amino-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethyl-amino}cyclobuten-3,4-dion

30 En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,89 g, 13,5 mmol) (fremstillet iht. til fremgangsmåden, som er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 857.388) i 30 ml methanol sættes dråbevis over et tidsrum på 30 minutter til en kold (5°) omrørt opløsning af 1,2-dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,92 g, 13,5 mmol) i 50 ml methanol. Efter 3 timer ved omgivelsernes temperatur afkøledes opløsningen til 5° og overskydende vandfri ammoniak bob-

ledes i opløsningen i 5 minutter. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 2,48 g af titelforbindelsen, smp. 227-230⁰ (dek.).

05 En analytisk prøve fremstilledes ved omkrystallisation fra 95% vandig ethanol og dernæst fra methanol og tørredes i vakuum over P₂O₅ i 18 timer til opnåelse af titelforbindelsen som et usprødt, klæbende fast stof; NMR-spektret (100 MHz) i d₆-dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,2 mol methanol.

10 Analyse beregnet for C₁₄H₁₉N₃O₃S·0,2 CH₄O: C, 54,01; H, 6,32;
N, 13,31; S, 10,15.
Fundet (korr. for 0,54% H₂O): C, 53,72; H, 6,07;
N, 14,01; S, 10,51.

15 Ekempel 3

1-amino-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethyl-amino}cyclobuten-3,4-dion

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamin (2,06 g, 8,94 mmol) (fremstillet iht. til fremgangsmåden, 20 som er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 867.105) i 20 ml methanol sættes på én gang til en kold (5⁰) opløsning af 1,2-dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,27 g, 8,94 mmol) i 20 ml methanol. Efter 3½ timer ved omgivelsernes temperatur afkøledes opløsningen til 5⁰ og overskydende vandfri ammoniak bobledes i opløsningen i 5 minutter. 25 Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 2,66 g produkt. Omkrystallisation fra 95% vandig ethanol gav titelforbindelsen, smp. 240-243⁰ (dek.).

30 Analyse beregnet for C₁₄H₁₉N₃O₂S₂: C, 51,67; H, 5,88;
N, 12,91; S, 19,70.
Fundet: C, 51,60; H, 5,76;
N, 12,97; S, 19,69.

Ekempel 4

35 2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamino}-1-methylaminocyclobuten-3,4-dion

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-

ethylamin (2,89 g, 13,5 mmol) i 30 ml methanol sættes på én gang til en kold (5°) opløsning af 1,2-dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,92 g, 13,5 mmol) i 50 ml methanol. Efter 3 timer ved omgivelsernes temperatur afkøledes opløsningen til 5° og overskydende vandfri ammoniak bobledes i opløsningen i 5 minutter. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer, indampedes under reduceret tryk, tritureredes dernæst med acetonitril og filtreredes til opnåelse af 2,9 g rå produkt. Produktet anbragtes på 40 g silicagel (230-400 mesh) og kromatograferedes ved flash-kromatografi under anvendelse af en gradient-elution af methanol-acetonitril. De passende fraktioner indampedes, kombineredes dernæst i methanol, behandledes med trækul, filtreredes og indampedes til næsten tørhed. Det faste stof tritureredes med acetonitril og filtreredes til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 176-177,5°.

15

Analyse beregnet for $C_{15}H_{21}N_3O_3S$: C, 55,71; H, 6,54;
N, 12,99; S, 9,91.
Fundet (korr. for 1,86% H_2O): C, 55,46; H, 6,39;
N, 13,14; S, 10,30.

20

Ekempel 5

2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamino}-1-methylaminocyclobuten-3,4-dion

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamin (1,32 g, 5,73 mmol) i 20 ml methanol sættes til en kold (5°) opløsning af 1,2-dimethoxycyclobuten-3,4-dion (814 mg, 5,73 mmol) i 15 ml methanol. Efter 3½ timer ved omgivelsernes temperatur afkøledes opløsningen til 5° og overskydende vandfri methylamin bobledes i opløsningen i 5 minutter. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 70 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 1,38 g produkt. Omkrystallisation fra ethanol gav titelforbindelsen, smp. 185-187°.

30

35

Analyse beregnet for $C_{15}H_{21}N_3O_2S_2$: C, 53,07; H, 6,23;
N, 12,38; S, 18,89.
Fundet: C, 53,18; H, 6,21;
N, 12,25; S, 16,94.

Ekempel 61-amino-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamino}cyclobuten-3,4-dion

05 En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)-methylthio]ethylamin (3,0 g, 12,3 mmol) (fremstillet iht. fremgangs-

måden, som er beskrevet i offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2.063.875) og 1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,56 g, 12,3 mmol) i 50 ml methanol omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 3,72 g produkt. Omkry-

10 stallisation fra 95% vandig ethanol gav 3,1 g af titelforbindelsen.

Produktet (3,1 g, 9,13 mmol) suspenderedes i 40 ml methanol og 1,52 ml vandig 6,0 N HCl tilsattes under omrøring. Blandingen filtreredes og det faste stof omkrystalliseredes fra vandig methanol til opnåelse af titelforbindelsen som dens hydrochloridsalt, smp.

15 202-205⁰.

	Analyse beregnet for $C_{15}H_{21}N_3O_2S_2HCl$:	C, 47,93; H, 5,90;
		N, 11,18; S, 17,06,
		Cl, 9,43.
20	Fundet (korr. for 0,38% H_2O):	C, 47,74; H, 5,79;
		N, 11,41; S, 17,21,
		Cl, 9,42.

Ekempel 7

25 1-amino-2-{2-[(5-piperidinomethyl-4-methyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamino}cyclobuten-3,4-dion

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 6 gentoges med undtagelse af, at den deri anvendte 2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)methylthio]ethylamin erstattedes af en ækvimolær mængde

30 af 2-[(5-piperidinomethyl-4-methyl-2-thienyl)methylthio]ethylamin (fremstillet iht. fremgangsmåden, som er beskrevet i offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2.063.875). Produktet (3,64 g, 9,6 mmol) suspenderedes i 50 ml ethanol og 4,8 ml vandig 2,0 N HCl tilsattes under omrøring. Blandingen filtreredes og det faste stof

35 omkrystalliseredes fra vandig ethanol til opnåelse af titelforbindelsen som dens hydrochloridsalt, smp. 150-157⁰.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{25}N_3O_3S_2HCl$: C, 51,97; H, 6,30;
N, 10,10; S, 15,41,
Cl, 8,53.

05 Fundet (korr. for 1,58% H_2O): C, 52,05; H, 6,33;
N, 10,37; S, 15,24,
Cl, 8,16.

Ekempel 8

10 1-amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion

En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (fra dihydrochloridet, 43,37 g, 0,135 mol) i 250 ml methanol sættes til en suspension af 1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (17,16 g, 0,135 mol) i 350 ml methanol og omrøres ved omgivelsernes temperatur.

15 Efter 22 timer filtreres blandingen til opnåelse af 38,0 g produkt.

Produktet (38,0 g, 0,111 mol) suspenderes i 375 ml vandig 95% ethanol og 55,3 ml vandig 2,0 N HCl tilsættes under omrøring. Blandingen filtreres til opnåelse af 40,5 g af titelforbindelsen som dens hydrochloridsalt, hvilket er identisk med det i eksempel 1
20 fremstillede produkt.

Produktet renses yderligere ved opløsning i 30% vandig ethanol, filtreres dernæst gennem en pude af silicagel og carbon, indampes, og det faste stof omkrystalliseres fra vandig ethanol til opnåelse af et farveløst hydrochloridsalt af titelforbindelsen, smp.
25 257-259°.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}N_3O_3HCl$: C, 60,08; H, 6,90;
N, 11,06; Cl, 9,33.

30 Fundet: C, 59,82; H, 7,10;
N, 10,87; Cl, 9,47.

Ekempel 9

35 1-amino-2-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion

En blanding af 3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamin (1,41 g, 6,77 mmol) (fremstillet iht. fremgangsmåden, som er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 867.106) og 1-amino-2-methoxy-

cyclobuten-3,4-dion (0,86 g, 6,77 mmol) i 40 ml methanol omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 20 timer og filtreredes dernæst til opnåelse af 1,95 g af titelforbindelsen.

05 Produktet (1,95 g, 6,43 mmol) suspenderedes i 35 ml ethanol og 3,21 ml 2,0 N vandig HCl tilsattes under omrøring. Blandingen filtreredes og det faste stof omkrystalliseredes fra vandig ethanol til opnåelse af hydrochloridsaltet af titelforbindelsen, smp. 205-207°.

10 Analyse beregnet for $C_{16}H_{21}N_3O_3HCl$: C, 56,55; H, 6,52;
N, 12,37; Cl, 10,34.
Fundet: C, 56,25; H, 6,56;
N, 12,36; Cl, 10,27.

Eksempel 10

15 Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 9 gentages med undtagelse af, at den deri anvendte 3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)-propylamin erstattes af en ækvimolær mængde af hhv.

- (a) 3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamin,
- 20 (b) 3-[3-(2-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamin,
- (c) 3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamin,
- (d) 3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin,
- (e) 3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamin,
- (f) 3-[3-(4-hydroxypiperidino)methylphenoxy]propylamin,
- 25 (g) 3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin,
- (h) 3-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)methylphenoxy]propylamin,
- (i) 3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)propylamin,
- (j) 3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy)propylamin,
- (k) 4-(3-piperidinomethylphenoxy)butylamin,
- 30 (l) 5-(3-piperidinomethylphenoxy)pentylamin,
- (m) 3-(3-octamethyleniminomethylphenoxy)propylamin,
- (n) 3-[3-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)methylphenoxy]propylamin og
- (o) 3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propylamin,

35 og der fremstilles derved hhv.

(a) 1-amino-2-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion som dens hydrochloridsalt, smp. 192,5-195⁰.

Analyse beregnet for C₁₈H₂₃N₃O₃HCl: C, 59,10; H, 6,61;
N, 11,49; Cl, 9,69.
Fundet (korr. for 0,55% H₂O): C, 58,92; H, 6,73;
N, 11,61; Cl, 9,41.

(b) 1-amino-2-3-[3-(2-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamino-
10 cyclobuten-3,4-dion som dens hydrochloridsalt, smp. 210-212°.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}N_3O_3HCl$: C, 60,08; H, 6,90;
N, 11,06; Cl, 9,33.
Fundet: C, 59,97; H, 6,92;
N, 10,88; Cl, 9,46.

(c) 1-amino-2-{3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamino}-cyclobuten-3,4-dion som dens hydrochloridsalt, smp. 184,5-187⁰.

20 · Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}N_3O_3HCl$: C, 60,08; H, 6,90;
N, 11,06; Cl, 9,33.
Fundet (korr. for 0,26% H_2O): C, 60,43; H, 7,02;
N, 11,03; Cl, 9,31.

25 (d) 1-amino-2-{3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamino}-
cyclobuten-3,4-dion,

(e) 1-amino-2-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion,

(f) 1-amino-2-{3-[3-(4-hydroxypiperidino)methylphenoxy]propylamino}-
30 cyclobuten-3,4-dion,

(g) 1-amino-2-{3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamino}-cyclobuten-3,4-dion,

(h) 1-amino-2-{3-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)methylphenoxy]-propylamino}cyclobuten-3,4-dion, smp. 213-215⁰ (dek.),

35 (i) 1-amino-2-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion som dens hydrochloridsalt, smp. 200-202°.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{27}N_3O_3HCl$: C, 60,98; H, 7,16;
N, 10,67; Cl, 9,00.

Fundet (korr. for 0,28% H_2O): C, 61,25; H, 7,14;
N, 10,55; Cl, 8,61.

05

(j) 1-amino-2-[3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion, smp. ubestemt, gradvis dekomponering ~ 200 - 240° .

10

Analyse beregnet for $C_{21}H_{29}N_3O_3$: C, 67,90; H, 7,87; N, 11,31.
Fundet: C, 66,44; H, 7,74; N, 11,33.

(k) 1-amino-2-[4-(3-piperidinomethylphenoxy)butylamino]cyclobuten-3,4-dion,

15

(l) 1-amino-2-[5-(3-piperidinomethylphenoxy)pentylamino]cyclobuten-3,4-dion,

(m) 1-amino-2-[3-(3-octamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion, smp. ubestemt.

20

Analyse beregnet for $C_{22}H_{31}N_3O_3$: C, 68,54; H, 8,11; N, 10,90.
Fundet: C, 68,42; H, 8,42; N, 11,10.

(n) 1-amino-2-{3-[3-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)methylphenoxy]propylamino}cyclobuten-3,4-dion som dens hydrochloridsalt, smp. 162 - 164° , og

25

(o) 1-amino-2-{3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propylamino}cyclobuten-3,4-dion.

Eksempel 11

30

1-methylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion

En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (fra dihydrochloridet, 3,21 g, 10,0 mmol) i 40 ml methanol sættes til en opløsning af 1,2-dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,42 g, 10,0 mmol) i 40 ml methanol. Efter 1 time ved 10° og 30 minutter ved omgivelses-
nes temperatur afkøledes opløsningen til 5° og den overskydende vandfrie methylamin bobledes i opløsningen i 5 minutter. Blandingen

35

omrørtes i 17 timer ved omgivelsernes temperatur og filtreredes dernæst til opnåelse af 2,77 g produkt.

Produktet (2,77 g) suspenderedes i 40 ml ethanol og 4,07 ml (8,1 mmol) vandig 2,0 N HCl tilsattes under omrøring til opnåelse af hydrochloridsaltet af titelforbindelsen, smp. 194-198⁰.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$: C, 60,99; H, 7,16; N, 10,67.
Fundet (korr. for 1,35% H_2O): C, 60,63; H, 6,96; N, 10,71.

10 Eksempel 12

2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-(3-pyridyl)methylaminocyclobuten-3,4-dion

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 11 gentoges med undtagelse af, at den deri anvendte methylamin erstattedes af 1,08 g (10,0 mmol) 3-aminomethylpyridin. Det rå produkt anbragtes på 65 g silicagel (230-400 mesh) og kromatograferedes ved flash-kromatografi under anvendelse af en gradient-elution af methanol-methylenchlorid indeholdende 1% NH_4OH . De passende fraktioner kombineredes, inddampedes og det faste stof omkrystalliseredes fra methanol til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 174-178,5⁰.

Analyse beregnet for $C_{25}H_{30}N_4O_3$: C, 69,10; H, 6,96; N, 12,89.
Fundet (korr. for 0,52% H_2O): C, 68,80; H, 7,03; N, 12,74

25 Eksempel 13

2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-propylaminocyclobuten-3,4-dion

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 11 gentoges med undtagelse af, at den deri anvendte methylamin erstattedes af 4,0 ml (48,7 mmol) propylamin. Det rå produkt anbragtes på 60 g silicagel (230-400 mesh) og kromatograferedes ved flash-kromatografi under anvendelse af en gradient-elution af methanol-methylenchlorid. De passende fraktioner kombineredes og den faste remanens omkrystalliseredes fra methanol til opnåelse af titelforbindelsen, smp. 158-160⁰.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{31}N_3O_3$: C, 68,54; H, 8,11; N, 10,90.
Fundet: C, 68,11; H, 8,25; N, 11,21.

Eksempel 14

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 12 gentages med undtagelse af, at den deri anvendte 3-aminomethylpyridin erstattes af en overskydende molær mængde af hhv.

05

- (a) ethylamin,
- (b) n-butylamin,
- (c) allylamin,
- (d) propargylamin,

10

- (e) benzylamin, og
- (f) 6-methyl-3-aminomethylpyridin,

og der fremstilles derved hhv.

15

- (a) 1-ethylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion,
- (b) 1-butylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion,
- (c) 1-allylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion, smp. 158-159,5°.

20

Analyse beregnet for $C_{22}H_{29}N_3O_3$: C, 68,90; H, 7,62; N, 10,96.
Fundet: C, 68,81; H, 7,70; N, 10,72.

25

- (d) 2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-(2-propynylamino)cyclobuten-3,4-dion, smp. 158-160°.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{27}N_3O_3$: C, 69,27; H, 7,13; N, 11,02.
Fundet: C, 69,26; H, 7,25; N, 10,78.

30

- (e) 1-benzylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion-hydrochlorid, smp. 136-140°.

Analyse beregnet for $C_{26}H_{31}N_3O_3HCl$: C, 66,44; H, 6,86;
N, 8,94; Cl, 7,54.
Fundet: C, 65,41; H, 7,08;
N, 8,83; Cl, 7,67.

35

og

(f) 1-(6-methyl-3-pyridyl)methylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphen-
oxy)-propylamino]cyclobuten-3,4-dion.

05

Eksempel 15

1-amino-2-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]cyclo-
buten-3,4-dion

A. 2-chlor-6-piperidinomethylpyridin

10

Til 2-chlor-6-methylpyridin (50,0 g, 0,392 mol) i 393 ml carbon-
tetrachlorid sættes N-bromsuccinimid (87,2 g, 0,49 mol) og 1,0 g
benzoylperoxid. Blandingen omrørtes under tilbagesvaling i 22 timer,
afkøledes til 10⁰ og filtreredes. Det afkølede filtrat behandledes der-
næst langsomt med piperidin (83,5 g, 0,98 mol) og henstod under
15 omrøring ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Efter fjernelse af
piperidinhydrobromidet ved filtrering koncentreredes filtratet til ca.
halv volumen og ekstraheredes med 6 N HCl (65 ml) og 3 N HCl (40
ml). De sure ekstrakter gjordes basiske med 40% natriumhydroxid og
produktet ekstraheredes i methylenchlorid. Opløsningsmidlet inddam-
20 pedes og remanensen destilleredes til opnåelse af 41% af titelfor-
bindelsen som en farveløs olie, kgp. 101-103⁰/ 0,45 mm Hg.

Analyse beregnet for C₁₁H₁₅ClN₂: C, 62,71; H, 7,18; N, 13,29;
Cl, 16,82.

25

Fundet: C, 61,71; H, 7,31; N, 13,63;
Cl, 17,20.

B. N-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]formamid

30

3-aminopropanol (12,84 g, 0,171 mol) sættes til en suspension
af 50% natriumhydrid i mineralolie (7,96 g, 0,166 mol) i 180 ml tør
DMP og blandingen opvarmedes til 80-83⁰. En opløsning af 2-chlor-
6-piperidinomethylpyridin (34,0 g, 0,161 mol) (fremstillet i trin A) i
180 ml tør DMF tilsættes dernæst dråbevis og efter endt tilsætning
hævedes temperaturen til 125-128⁰ i 3 timer efterfulgt af 17 timer
35 ved omgivelsernes temperatur. De udfældede salte fjernedes ved fil-
trering og opløsningsmidlet blev afdrevet under vakuum. Den olieag-
tige remanens opløstes i methylenchlorid, vaskedes med vand, tørre-

des og opløsningsmidlet inddampedes. Remanensen genopløstes i acetonitril og ekstraheredes med skelly B. Efter fjernelse af opløsningsmidlet rensedes den rå olie ved flash-kromatografi på 270 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af en gradient-elution af methanol-methylenchlorid og inddampedes til opnåelse af titelproduktet som en gul olie, 21,63 g (48,4%).

C. 3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamin

N-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]formamid (19,6 g, 70,7 mmol) (fremstillet i trin B) sættes til en opløsning af 85% kaliumhydroxid-kugler (18,63 g, 0,332 mol) opløst i 180 ml methanol og opløsningen opvarmedes under svag tilbagesvaling i 20 timer. Opløsningsmidlet blev afdrevet i vakuum og remanensen rensedes delvis ved genopløsning i ca. 180 ml 20% methanol-methylenchlorid og passeret gennem en pude af 38 g silicagel. Silicaen vaskedes med yderligere 120 ml elueringsmiddel og de kombinerede filtrater inddampedes til en ravgul olie. Endelig rensning tilvejebragtes ved flash-kromatografi på 120 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af en gradient-elution af methanol-methylenchlorid indeholdende 0,5% NH_4OH . Titelforbindelsen opnåedes som en gul olie med et udbytte på 63%.

D. 1-amino-2-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

En blanding af 3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamin (2,5 g, 10 mmol) (fremstillet i trin C) og 1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,27 g, 10 mmol) i 35 ml methanol omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer og filtreredes til opnåelse af 2,71 g produkt.

Produktet (2,71 g, 7,78 mmol) suspenderedes i 35 ml absolut ethanol og 7,87 ml vandig 6,0 N HCl tilsattes under omrøring. Efter 64 timer ved 0° opsamledes saltet ved filtrering og omkrystalliseredes fra vandig ethanol til opnåelse af hydrochloridsaltet af titelforbindelsen, smp. $255-258^\circ$.

Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{HCl}$: C, 56,77; H, 6,61;
N, 14,71; Cl, 9,31.

Fundet: C, 56,41; H, 6,80;
N, 14,41; Cl, 9,98.

Eksempel 16

05 1-amino-2-[3-(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]- 10 cyclobuten-3,4-dion

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 15 gentoges med undtagelse af, at den i trin A anvendte piperidin erstattedes af et overskud af vandfri dimethylamin. Produktet (2,26 g, 7,43 mmol)
10 suspenderedes i 40 ml 95% ethanol og 7,43 ml vandig 2,0 N HCl til-sattes under omrøring. Efter inddampning af størstedelen af opløs-ningsmidlet tritureredes remanensen under isopropylalkohol og om-krystalliseredes fra vandig ethanol til opnåelse af hydrochloridsaltet af titelforbindelsen, smp. 230-234⁰ (dek.).

15 Analyse beregnet for C₁₅H₂₀N₄O₃HCl: C, 52,87; H, 6,21;
N, 16,44; Cl, 10,40.
Fundet: C, 51,52; H, 5,98;
N, 16,64; Cl, 10,88.

Eksempel 17

20 1-amino-2-[2-(3-piperidinomethylthiophenoxy)ethylamino]cyclobuten- 3,4-dion

A. m-dithiobenzoylchlorid

25 En blanding af m-dithiobenzoesyre (20,8 g, 67,9 mmol) (frem-stillet iht. til fremgangsmåden beskrevet i J. Chem. Soc., London, 119, 1792 (1921)) og thionylchlorid (200 ml) tilbagesvales i fire timer, filtreres og den overskydende SOCl₂ fjernes i vakuum.

30 B. Diethiobis-3,3'-N,N-di(piperidino)benzencarboxamid

Det rå produkt fra trin A, opløst i 100 ml tetrahydrofuran, sattes dråbevis ved 3⁰ til en opløsning af piperidin (25,1 g, 0,29 mol) i 500 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrørtes ved omgivelser-nes temperatur i 76 timer og hældtes i 1500 ml fortyndet HCl (ca.
35 2N). Efter én time ekstraheres produktet i ether og vaskedes i rækkefølge med vand, vandig 1N NaOH og vand. Opløsningsmidlet inddampedes til opnåelse af 26,4 g af titelforbindelsen.

C. 3-(piperidinomethyl)thiophenol

Til en suspension af lithiumaluminiumhydrid (45,3 g, 1,19 mol) i 2200 ml ether sattes dråbevis under nitrogen en opløsning af di-thiobis-3,3'-N,N-di(piperidino)benzencarboxamid (141,5 g, 0,32 mol) (fremstillet i trin B) i 2200 ml ether og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 20 timer. Blandingens dekomponeredes ved tilsætning af mættet natriumsulfatopløsning og filtreredes. Filterkagen omrørtes med 3000 ml vand og en opløsning af citronsyremonohydrat (550 g, 2,62 mol) i 550 ml vand tilsattes. Opløsningens pH-værdi indstilledes til ca. 2 med 12 N HCl og dernæst til pH 8 med koncentreret ammoniumhydroxid. Opløsningen ekstraheredes grundigt med ether til opnåelse af 120 g produkt.

En portion af titelforbindelsen omkrystalliseredes fra isopropylalkohol, smp. 121-123⁰; massespektrum 206 (M⁺).

Analyse beregnet for C₁₂H₁₇NS: C, 69,56; H, 8,21;
N, 6,76; S, 15,46.
Fundet: C, 69,02; H, 8,21;
N, 6,67; S, 15,06.

D. N-{2-[3-(piperidinomethyl)thiophenoxy]ethyl}phthalimid

En blanding af 3-(piperidinomethyl)thiophenol (2,07 g, 10 mmol) (fremstillet i trin C) og N-(2-bromethyl)phthalimid (2,41 g, 9,5 mmol) i 10 ml tør DMF omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 84 timer. Opløsningsmidlet inddampedes under reduceret tryk og den rå olie flash-kromatograferedes på 100 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af 2,5% methanol i methylenchlorid med 0,2% NH₄OH som elueringsmiddel. De passende fraktioner kombineredes og inddampedes til opnåelse af en olie, der krystalliserede under ether. Omkrystallisation fra acetonitril gav 1,2 g af hydrobromidsaltet af titelforbindelsen, smp. 180-181,5⁰.

Analyse beregnet for C₂₂H₂₄N₂O₂SHBr: C, 57,26; H, 5,46;
N, 6,07; Br, 17,32;
S, 6,95.
Fundet: C, 56,98; H, 5,43;
N, 6,30; Br, 17,51;
S, 7,10

E. 2-(3-piperidinomethylthiophenoxy)ethylamin

Vandfrit hydrazin (1,79 g, 56,0 mmol) sættes til en suspension af N-{2-[3-piperidinomethyl]thiophenoxy}ethyl}phthalimidhydrobromid (5,17 g, 11,2 mmol) (fremstillet i trin D) i 200 ml 95% ethanol, omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer og filtreredes. Filtratet blev afdrevet og den halvfastremanens omrørtes med flere portioner ether. Inddampning af opløsningsmidlet gav 2,8 g af titelforbindelsen som en gul olie.

F. 1-amino-2-[2-(3-piperidinomethylthiophenoxy)ethylamino]cyclobuten-3,4-dion

Den i trin E fremstillede rå amin (1,4 g, 4,05 mmol) i 40 ml methanol sættes til en suspension af 1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (0,515 g, 4,05 mmol) i 100 ml methanol. Blandingen omrørtes i 20 timer ved omgivelsernes temperatur og filtreredes dernæst til opnåelse af 0,8136 g produkt. En anden portion opnåedes fra den koncentrerede modervæske og de kombinerede portioner omkrystalliseredes fra methanol til opnåelse af 0,786 g (56%) af titelforbindelsen, smp. 228-230° (dek.).

Analyse beregnet for $C_{18}H_{23}N_3O_2S$:	C, 62,56; H, 6,71; N, 12,16; S, 9,28.
Fundet:	C, 62,17; H, 6,36; N, 12,59; S, 9,60.

Ekempel 181-amino-2-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dionA. N-{3-[3-(piperidinomethyl)thiophenoxy]propyl}phthalimid

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 17, trin B, gentoges med undtagelse af, at det deri anvendte N-(2-bromethyl)-phthalimid erstattedes med en ækvimolær mængde af N-(3-brompropyl)-phthalimid. Det kromatograferede produkt omkrystalliseredes fra isopropylalkohol til opnåelse af titelforbindelsen som dens hydrobromidsalt, smp. 188-192°.

Analyse beregnet for $C_{23}H_{26}N_2O_2SHBr$: C, 58,10; H, 5,72;
N, 5,89; Br, 16,81.
Fundet: C, 57,79; H, 5,41;
N, 5,73; Br, 16,80.

05

B. 3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamin

Til en opløsning af N-{3-[3-(piperidinomethyl)thiophenoxy]-propyl}phthalimidhydrobromid (58,0 g, 0,12 mol) (fremstillet i trin A) i 1650 ml 95% ethanol sættes hydrazinhydrat (26,9 g, 0,54 mol)
10 og reaktionsblandingen opvarmedes til 45° i 4,5 timer. Blandingen fortyndedes med 500 ml ether, filtreredes og filtratet inddampedes til tørhed til opnåelse af titelforbindelsen som en ravgul olie (14,1 g). Én portion destilleredes til en farveløs olie, kgp. 154-155°/0,15 mm Hg.

15

Analyse beregnet for $C_{15}H_{24}N_2S$: C, 68,13; H, 9,15; N, 10,59.
Fundet: C, 67,37; H, 9,07; N, 10,94.

20

C. 1-amino-2-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,20 g, 9,5 mmol) sættes til en opløsning af den i trin B fremstillede rå amin (2,50 g, 9,5 mmol) i 75 ml methanol og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Bundfaldet filtreredes til opnåelse af
25 2,82 g rå produkt.

Det rå faste stof (2,82 g, 7,84 mmol) suspenderedes i 30 ml 95% ethanol og 4,0 ml vandig 2,0 n HCl tilsattes under omrøring. Efter ca. 15 minutter tilsattes 40 ml acetone og blandingen henstod ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Bundfaldet omkrystalliseredes fra vandig ethanol til opnåelse af 1,64 g af hydrochloridsaltet af titelforbindelsen, smp. 236-237,5°.

30

35

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}N_3O_3S \cdot HCl$: C, 57,64; H, 6,62;
N, 10,61; S, 8,10;
Cl, 8,95.
Fundet: C, 57,72; H, 6,56;
N, 10,66; S, 8,49;
Cl, 8,88.

Eksempel 191-amino-2-{2-[(5dimethylaminomethyl-thienyl)methylthio]ethylamino}-
cyclobuten-3,4-dion

En blanding af 2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]-
 05 ethylamin (2,11 g, 8,68 mmol) (fremstillet iht. til fremgangsmåden,
 som er beskrevet i offentliggjort europæisk patentansøgning nr.
 27.744) og 1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,10 g, 8,68
 mmol) i methanol omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer
 og filtreredes. Det rå produkt omkrystalliseredes fra 2-methoxy-
 10 ethanol til opnåelse af 1,30 g af titelforbindelsen som et farveløst
 fast stof, smp. 234-236^o.

Analyse beregnet for C₁₄H₁₉N₃O₂S₂: C, 51,66; H, 5,88;
 N, 12,91; S, 19,71.

15 Fundet: C, 51,53; H, 5,64;
 N, 12,62; S, 19,91.

Eksempel 201-amino-2-{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamino}-
20 cyclobuten-3,4-dion

Den generelle fremgangsmåde fra eksempel 19 gentoges med
 undtagelse af, at den deri anvendte 2-[(5-dimethylaminomethyl-3-
 thienyl)methylthio]ethylamin erstattedes af en ækvimolær mængde af
 2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]ethylamin (fremstillet iht.
 25 til fremgangsmåden, som er beskrevet i offentliggjort europæisk pa-
 tentansøgning nr. 27.744). Det rå faste stof omkrystalliseredes fra
 2-methoxyethanol til opnåelse af titelforbindelsen (1,27 g), smp.
 236-238^o.

30 Analyse beregnet for C₁₇H₂₃N₃O₂S₂: C, 55,86; H, 6,34;
 N, 11,50; S, 17,54.

Fundet: C, 55,59; H, 6,23;
 N, 11,75; S, 17,62.

Eksempel 211-amino-2-[3-(5-dimethylaminomethyl-3-thienyloxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion

05 En ækvimolær blanding af 4-[3-(amino)propoxy]-N,N-dimethyl-
2-thiophenmethanamin (fremstillet iht. til fremgangsmåden, som er
beskrevet i offentliggjort europæisk patentansøgning nr. 27.744) og
1-amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion omsættes iht. den generelle
fremgangsmåde i eksempel 19 til opnåelse af titelforbindelsen.

10

15

20

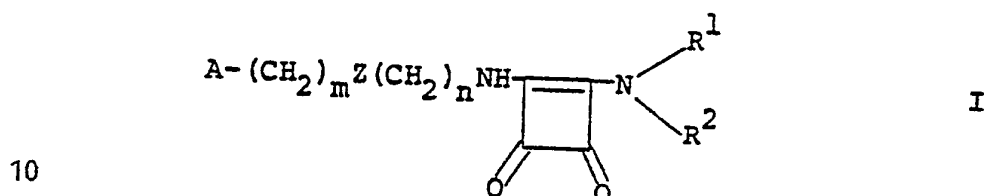
25

30

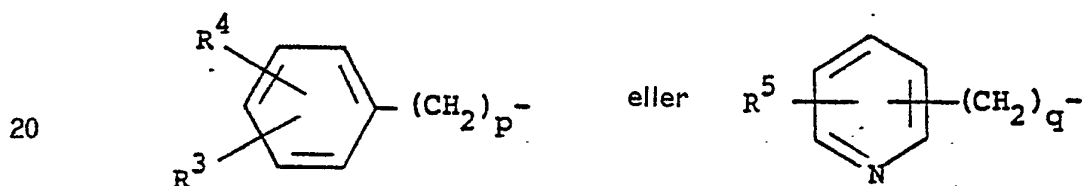
35

PATENTKRAV

1. Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus, på
enhedsdosisform, KENDETEGNET ved, at det omfatter en peptisk
aktivitetsinhiberende mængde pepstatin og en effektiv anti-ulcerogen
05 mængde af en forbindelse med formlen

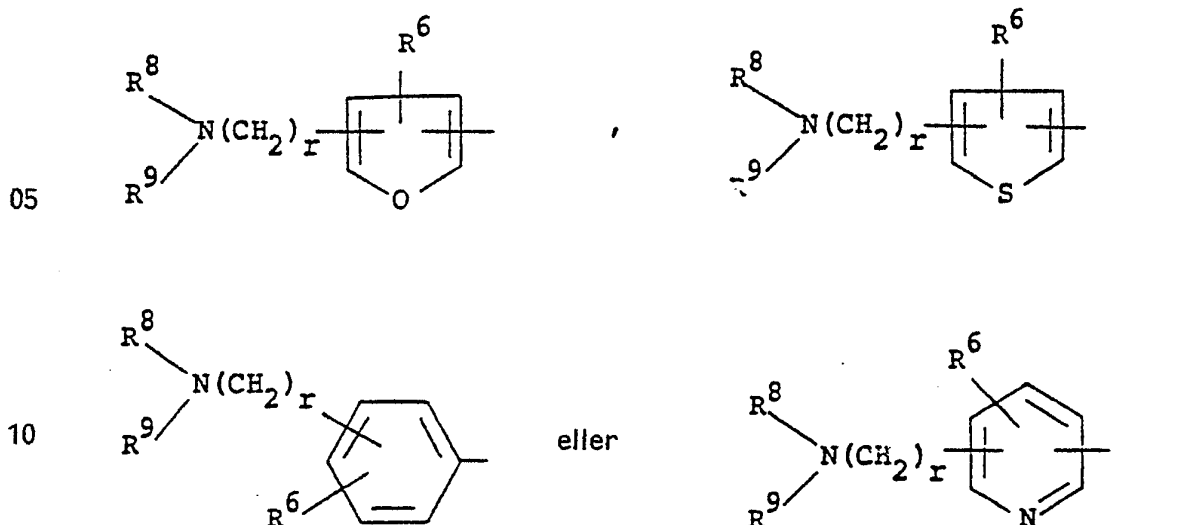


hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, betegner hy-
drogen eller (lavere)alkyl, og hvor R^2 endvidere, når R^1 betegner
hydrogen, kan være allyl, propargyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)al-
15 kyl, cyclo(lavere)alkyl, cyano(lavere)alkyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-tri-
fluorethyl, hydroxy, 2,3-dihydroxypropyl,



hvor p er et helt tal fra 1 til 6 inklusive, q er et helt tal fra 1 til
6 inklusive, R^3 og R^4 , som kan være ens eller forskellige, betegner
25 hydrogen, (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy eller halogen, og
hvor R^4 endvidere, når R^3 betegner hydrogen, kan være trifluor-
methyl, eller R^3 og R^4 tilsammen betegner methylenedioxy, R^5 betegner
hydrogen,

30 m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,
 n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,
 Z er svovl, oxygen eller methylen, og
 A betegner

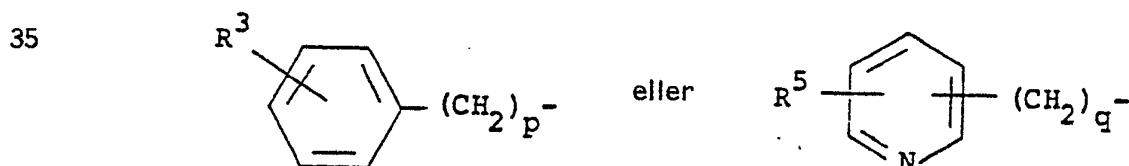


15 hvori R^6 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy eller halogen,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen, (lavere)alkyl, allyl, propargyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, hvori (lavere)alkoxy-delen er mindst to carbonatomer væk fra nitrogenatomet, cyclo(lavere)alkyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den
20 forudsætning, at R^8 og R^9 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller at R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino,
25 hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 3-pyrrolino, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

30 2. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at R^1 og R^2 hver for sig uafhængigt betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, og at R^2 , når R^1 er hydrogen, endvidere kan betegne allyl, propargyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl,



hvor p og q hver for sig er et helt tal fra 1 til 6 inklusive, og R^3 og R^5 , hver for sig betegner hydrogen, (lavere)alkyl eller (lavere)-alkoxy,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

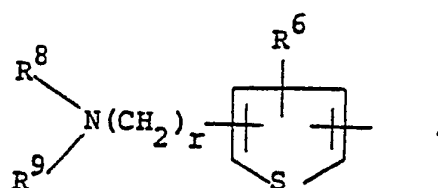
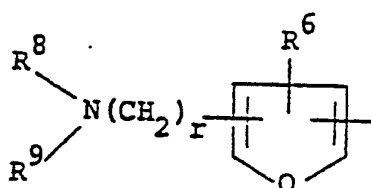
05

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

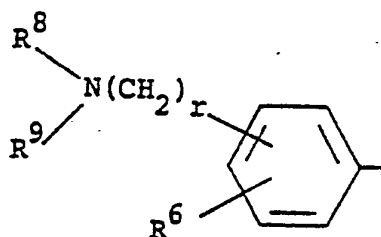
Z er svovl, oxygen eller methylen, og

A betegner

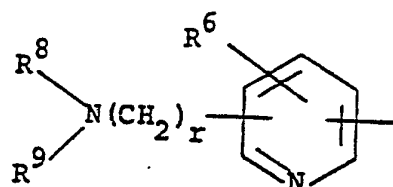
10



15



eller



20

hvor R^6 betegner hydrogen, (lavere)alkyl eller (lavere)alkoxy,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 hver for sig betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet,

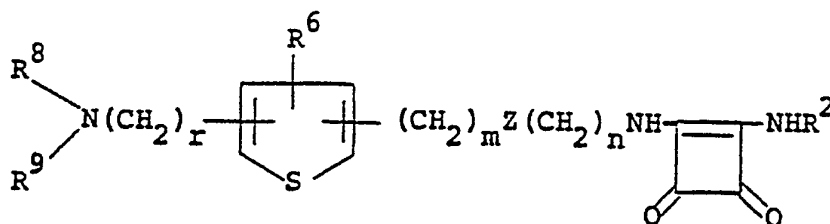
25

kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

30

3. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

35



Ia

hvor R^2 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

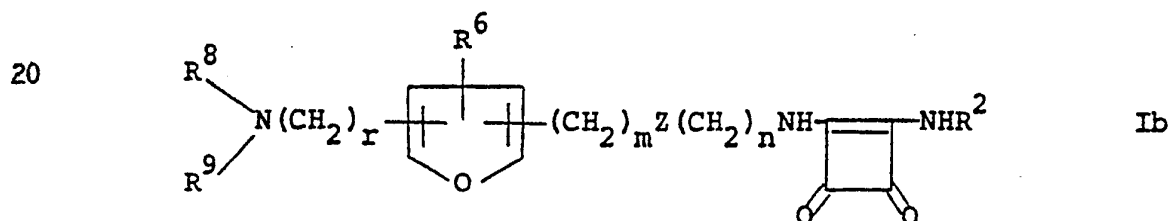
05 Z er svovl, oxygen eller methylen,

R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

4. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, forbindelsen med formel (I) har strukturen



25 hvor R^2 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

Z er svovl, oxygen eller methylen,

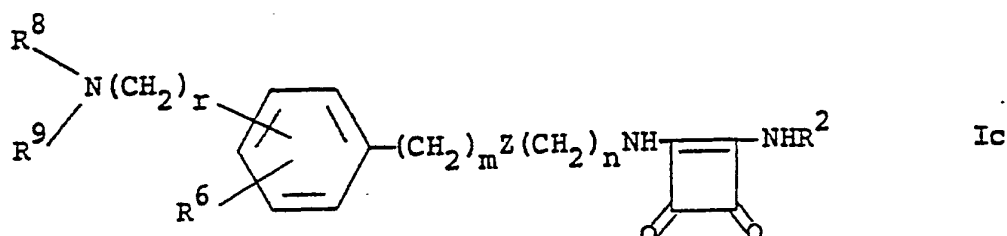
30 R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan eller et non-

toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

5. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen



hvor R^2 betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

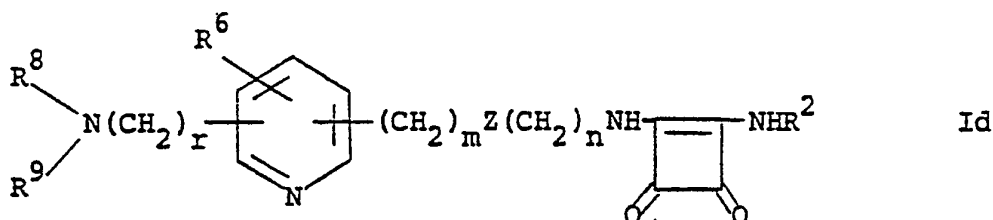
Z er svovl, oxygen eller methylen,

R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

6. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen



hvor R^2 betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, allyl, propargyl, 3-pyridylmethyl eller 6-methyl-3-pyridylmethyl,

m er et helt tal fra 0 til 2 inklusive,

n er et helt tal fra 2 til 5 inklusive,

Z er svovl, oxygen eller methylen,

R^6 er hydrogen eller (lavere)alkyl,

05 r er et helt tal fra 1 til 4 inklusive, og

R^8 og R^9 , som kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^8 og R^9 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er bundet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiper-
 10 azino, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, homopiperidino, heptamethylenimino, octamethylenimino eller 3-azabicyclo[3.2.2]-nonan eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

7. Præparat ifølge krav 5, KENDETEGNET ved, at R^2 er hydrogen.
 15

8. Præparat ifølge krav 1-7, KENDETEGNET ved, at dosis af pepstatin er fra ca. 100 til ca. 175 mg, og at dosis af forbindelsen med formel (I) er fra ca. 2 til ca. 100 mg.

9. Præparat ifølge krav 8, KENDETEGNET ved, at dosis af forbindelse (I) er fra ca. 4 til ca. 50 mg.
 20

10. Præparat ifølge krav 8 eller 9, KENDETEGNET ved, at pepstatinet er i form af flydende pepstatin-minikapsler.

11. Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus, på enhedsdosisform, KENDETEGNET ved, at det omfatter fra ca. 100 til
 25 ca. 175 mg pepstatin og fra ca. 2 til ca. 15 mg 1-amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

12. Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus, på
 30 enhedsdosisform, KENDETEGNET ved, at det omfatter fra ca. 100 til ca. 175 mg pepstatin og fra ca. 2 til ca. 15 mg 1-amino-2-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer.

35

13. Farmaceutisk præparat ifølge krav 11 eller 12, KENDETEGNET ved, at pepstatinet er i form af flydende pepstatin-minikapsler.

5

10

15

FIG. 1

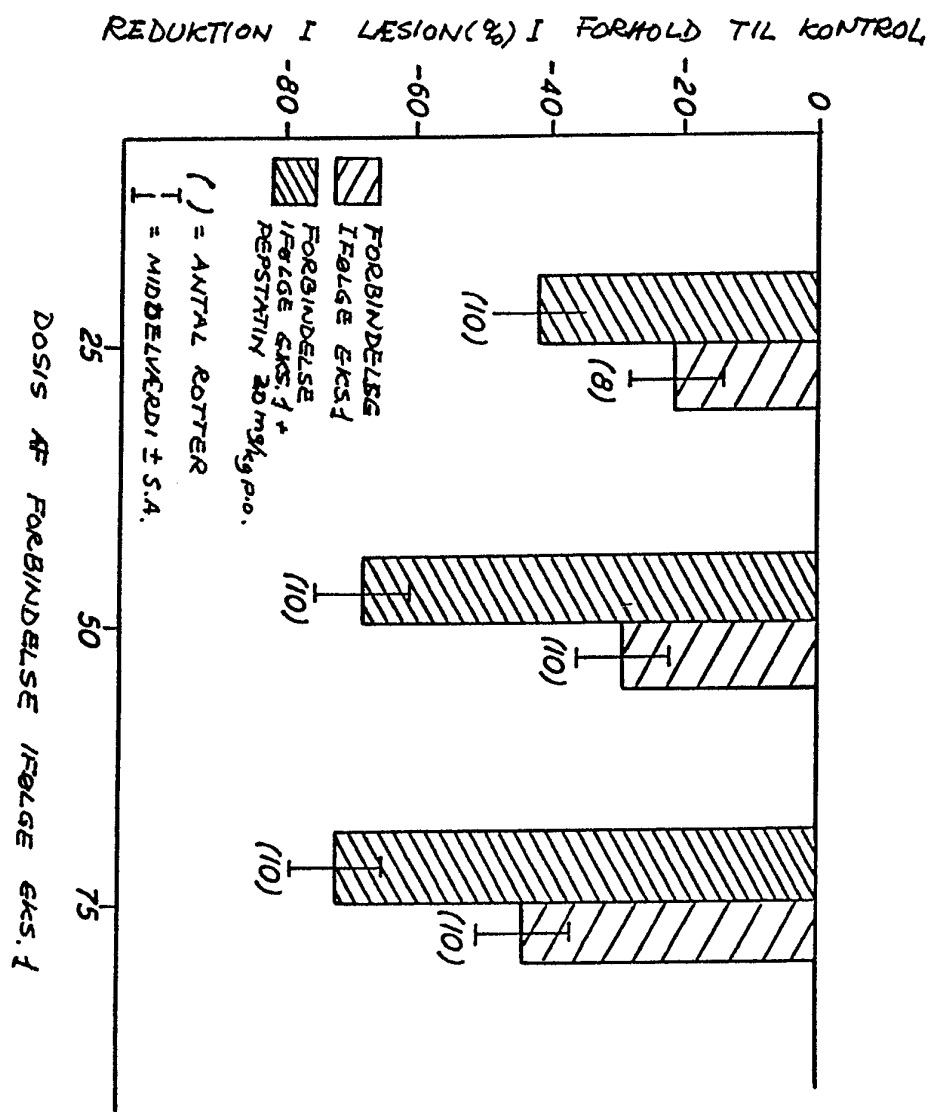


FIG. 2

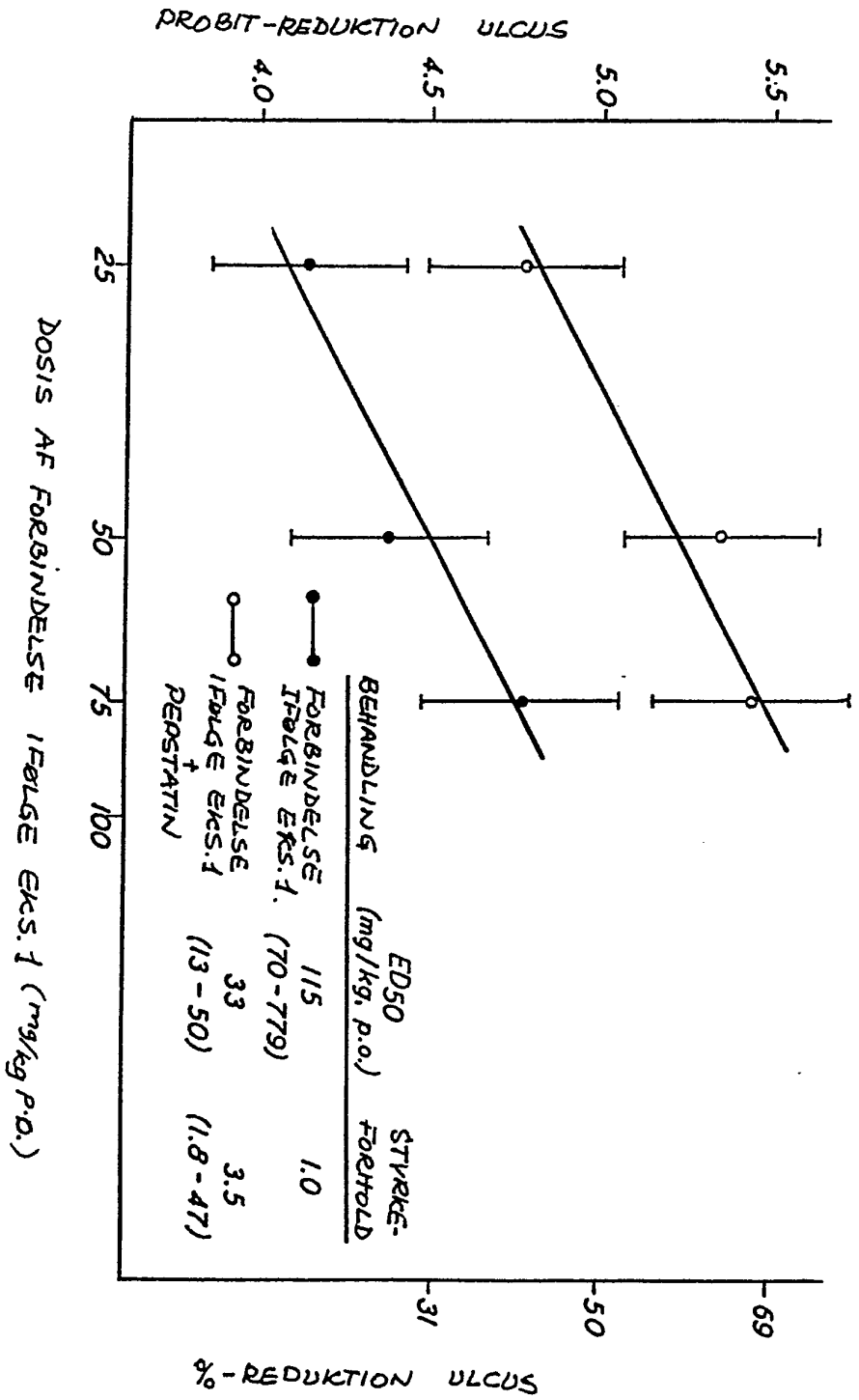


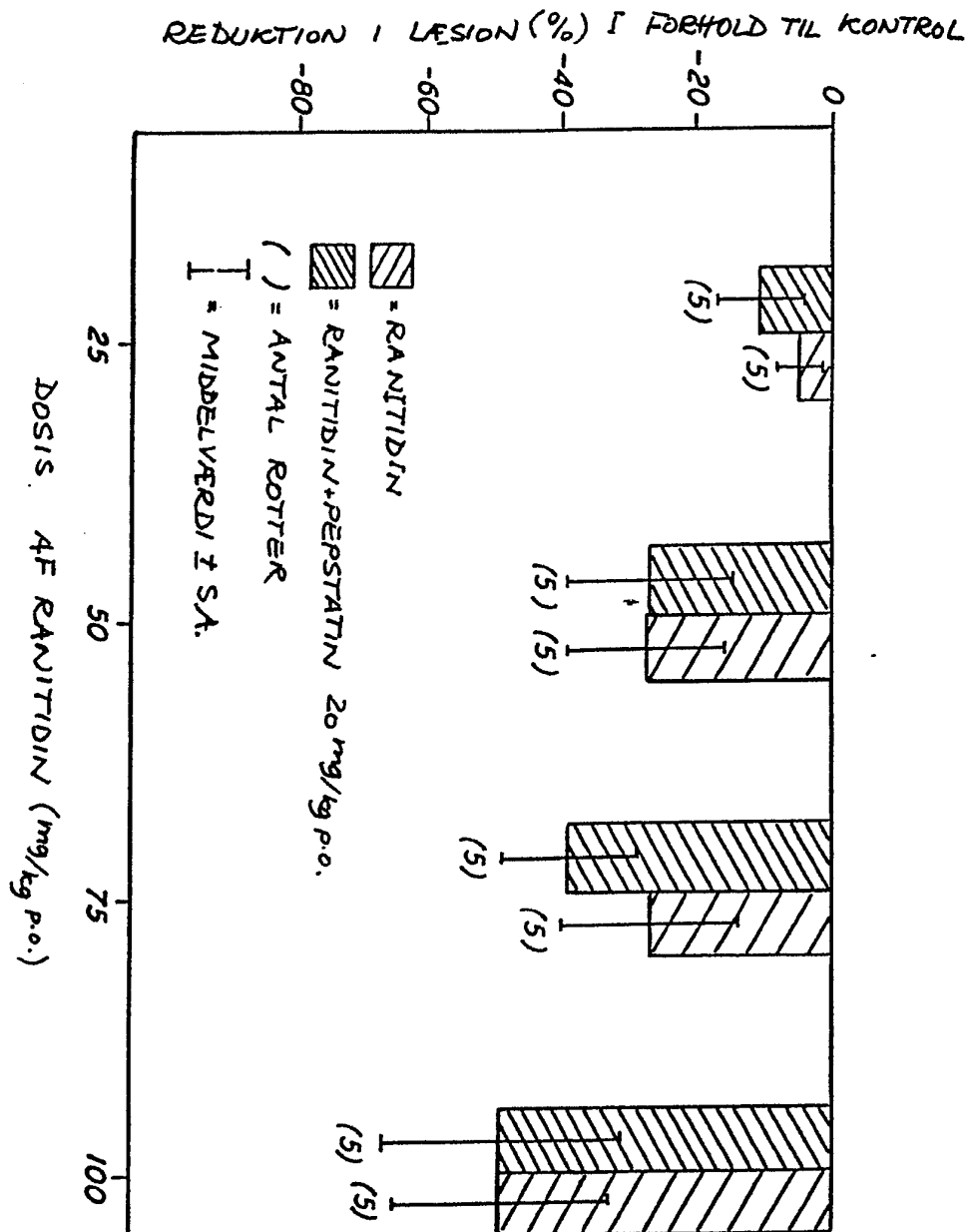
FIG. 3

FIG. 4

