(19) DANMARK

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **168070 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **5343/85**

(22) Indleveringsdag: **19 nov 1985**

(41) Alm. tilgængelig: **21 maj 1986**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **31 jan 1994**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **20 nov 1984 US 673474**

(51) Int.Cl.5 **C 07 D 295/08**
C 09 D 295/155

(73) Patenthaver: ***BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS INC.; Ridgefield/Conn. 06877, US**

(72) Opfinder: **John P. *Devlin; US, Karl D. *Hargrave; US**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) Bis(arylpiperazinyl) svovlforbindelser samt et tropisk middel indeholdende en sådan forbindelse

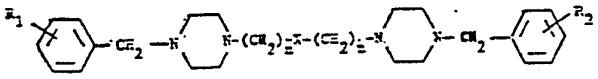
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 1601/84 (166022)

5343-85

(57) Sammendrag:

Bis(arylpiperazinyl)svovlforbindelser med formlen I



hvori R_1 og R_2 hver uafhængigt er hydrogen, lavere alkyl, fortrinsvis C_1-C_6-alkyl, halogen, nitril eller methylthio, m og n hver uafhængigt er 2 eller 3, og X er dithio, thio, sulfinyl eller sulfonyl, og ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte deraf, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne kan anvendes til forebyggelse af allergiske sygdomme, såsom astma, rhinitis, conjunctivitis, høfeber, nældefeber, fødemiddelallergier og lignende.

DK 168070 B1

Opfindelsen angår hidtil ukendte bis(arylpiperazinyl)svovlforbindelser og ikke-toksiske additionssalte deraf, og farmaceutiske præparater indeholdende disse som aktive bestanddele.

Den foreliggende opfindelse angår generelt området immunologi, især allergi og inflammation, og forbindelser, som er effektive til at modificere virkemåden af sådanne systemer og funktioner.

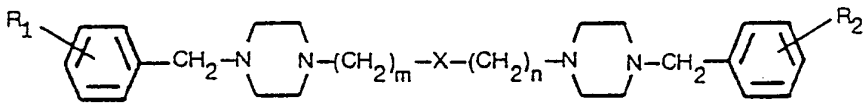
Adskillige faktorer er vigtige ved frembringelsen af den atopiske tilstand af allergiske individer. Disse faktorer inkluderer predispositionen for produktion af høje koncentrationer af IgE overfor visse antigener og ændret sensitivitet overfor de humorale mediatorer ved allergi. Nogle atopiske individer fremkalder en vedvarende IgE-reaktion, når de udsættes for visse antigener kaldet allergener. Det mest typiske kliniske resultat af antiallergen IgE-produktion er allergi. Allergi er en konsekvens af bindingen af IgE til basofiler og mastceller. Kombinationen af allergener og cytofilt IgE fører til celledegranulering og frigørelse af histamin såvel som andre mediatorer ved den allergiske reaktion. Se Thaler, et al., Medical Immunology, J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1977).

Den specifikke blokering af histamin(H_1)receptoren fremkaldt af visse medikamenter, antihistaminerne, er grundlaget for deres terapeutiske virkningsfuldhed ved forebyggelse og behandling af allergiske manifestationer af immediat-type hypersensitivitet.

Terapi, som har til hensigt at bekæmpe symptomerne af immediat hypersensitivitetsreaktioner med antihistaminer, er nyttig men kun delvis effektiv. En attraktiv og fordelagtig fremgangsmåde, enestående anvendelig til profylakse, er at hindre produktion eller frigørelse af mediatorer, såsom histamin, ved at inhibere reaktioner af sensibiliserede mastceller og basofiler overfor specifikke antigener. Adrenerge medikamenter og theo-

phyllin synes, foruden deres mange andre indvirkninger, at inhibere sådanne allergiske reaktioner. Dette kan bidrage til den kliniske anvendelse. En meget mere specifik inhibering kan imidlertid opnås med den type af antiallergisk medikament, som cromolyn-natrium er et eksempel på. Dette middel inhiberer antigen-induceret sekretion af histamin fra humane pulmonare mastceller og fra mastceller på visse andre steder. Skønt medikamentet er et værdifuldt supplement i den profylaktiske behandling af visse tilfælde af astma og visse andre atopiske tilstande, er anvendeligheden af cromolyn begrænset, da humane basofiler mærkværdigvis ikke er beskyttet. Goodman og Gilman (Eds.), Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed. MacMillan Publishing Co., Inc., N.Y. (1980).

Den foreliggende opfindelse angår nærmere angivet hidtil ukendte bis(arylpiperazinyl)svovlforbindelser med formlen I



I

hvori R_1 og R_2 hver uafhængigt er hydrogen, lavere alkyl, fortrinsvis C_1-C_6-alkyl, halogen, fortrinsvis chlor eller brom, nitril eller methylthio, m og n hver uafhængigt er 2 eller 3, og X er dithio, thio, sulfinyl eller sulfonyl, og ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

Indenfor subgeneriske aspekter omfatter opfindelsen følgende klasser af forbindelser, eller et ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabelt additionssalt deraf:

A. En forbindelse med formlen I, hvori R_1 og R_2 begge er i para-position, m og n har den ovennævnte betydning, og X er thio eller dithio, og farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

B. En forbindelse med formlen I, hvori R_1 og R_2 begge er i para-position, m og n har den ovennævnte betydning, og X er sulfonyl eller sulfinyl, og ikke-toksiske farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

C. Især foretrækkes en forbindelse med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver er chlor i para-positionen, m og n hver er 2, og X er dithio, f.eks. 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin] og ikke-toksiske farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

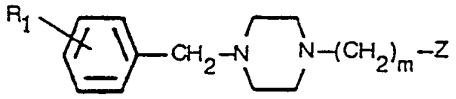
Det har overraskende vist sig, at forbindelserne med formlen I, i modsætning til de nært beslægtede forbindelser, der fremstilles i eksemplerne 10, 11 og 13,er i stand til in vitro at inhibere den immunologiske (IgE-medierede) og ikke-immunologiske frigørelse af histamin fra humane perifere blodleukocyter (basofiler), og er nyttige i varmblodede dyr til inhibering af den antigeninducerede cellefrigørelse af histamin og/eller andre mediatorer ved den allergiske reaktion. Disse forbindelser, især 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin], er også effektive ved blokering af den metaboliske omdannelse af arachidonsyre ved lipoxygenasereaktionsvejen. Forbindelserne ifølge opfindelsen er yderligere særlig fordelagtige, idet de kun udviser ringe cytolytisk virkning overfor de celler, som de vekselvirker med, f.eks. basofiler osv., op til opløselighedsgrænsen af forbindelserne, således at man undgår denne uønskede mulige årsag til mediatorfrigørelse.

Forbindelserne med formlen I kan anvendes til forebyggelse af allergiske sygdomme, såsom astma, rhinitis, konjunktivitis, høfeber, nældefeber, fødemiddelallergier og lignende. I kraft af deres evne til at inhibere cellulær mediatorfrigørelse kan forbindelserne også være nyttige til forebyggelse af inflammatoriske eller immunologiske sygdomme.

Skønt der i den følgende beskrivelse, for klarhedens skyld, anvendes specifikke udtryk, refererer de kun til den(de) specielle udførelsesform(er), som er udvalgt til illustration, og skal ikke begrænse opfindelsen.

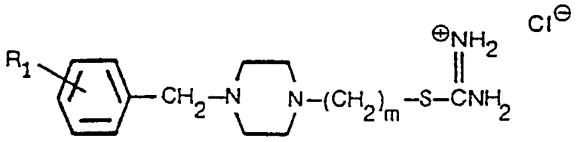
Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved forskellige fremgangsmåder, hvoraf nogle udvalgte beskrives nedenunder. Udgangsmaterialerne, som anvendes i eksemplerne, er kommercielt tilgængelige eller kan syntetiseres ved hjælp af velkendte publicerede fremgangsmåder ud fra kommercielt tilgængelige materialer, med mindre andet er fuldt beskrevet her. Der anvendes kemikalier af sædvanlig reagenskvalitet til disse fremstillinger og i nedenstående udførelseseksempler, med mindre andet er specifikt angivet.

Forbindelser med formlen I, hvori X er et dithioforbindelsesled, kan fremstilles ved en fremgangsmåde, ved hvilken en forbindelse med formlen II:



II

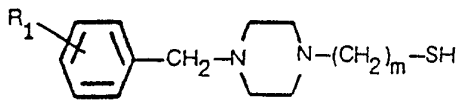
hvori R_1 og m er som tidligere defineret, og Z er en let fraspaltelig gruppe, såsom halogen, tosyl, svovlsyreester eller sulfonsyreester, behandles med thiourinstof til opnåelse af et isothiouroniumhalogenid med formlen III:



III

hvor R_1 og m har de ovenfor angivne betydninger.

Denne reaktion kan gennemføres på kendt måde i et inert organisk opløsningsmiddel,såsom ethanol, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid, eventuelt under tilstedeværelse af en base, såsom triethylamin, ved temperaturer fra omkring omgivelsestemperatur op til tilbagesvalingstemperaturen af opløsningsmidlet. Det herved opnåede isothiouroniumhalogenid hydrolyseres dernæst til dannelse af en thiol med formlen IV:



IV

hvor R_1 og m har de ovenfor angivne betydninger.

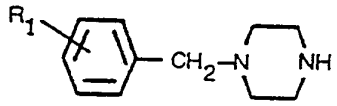
Hydrolysen kan gennemføres ved behandling af isothiouroniumsaltet med en base, såsom natriumhydroxid, fortrinsvis under opvarmning. Forbindelser med formlen IV og deres fremstilling er beskrevet i EP-offentliggørelsesskrift nr. 0 127 182. Den opnåede thiol oxideres på kendt måde ved behandling med et oxidationsmiddel, såsom iod eller hydrogenperoxid, til tilvejebringelse af en forbindelse med formlen I, hvori X er et dithioforbindelsesled. Oxidationen kan gennemføres ved vidt forskellige betingelser, herunder basiske betingelser, fortrinsvis i et vandigt miljø, med eller uden hydrogenperoxid, og ved omgivelsestemperatur eller forhøjede temperaturer.

Ved en anden fremgangsmåde, oxideres en mercaptoalkanol med formlen $HO(CH_2)_m$-SH (V) på kendt måde, såsom ved behandling med 30% hydrogenperoxid, til opnåelse af en forbindelse med formlen VI:

$$Z(CH_2)_m\text{-}S\text{-}S\text{-}(CH_2)_mZ \qquad VI$$

hvori m er som defineret ovenover, og Z er hydroxyl. Dette mellemprodukt kan omdannes på kendt måde til en

forbindelse med ovenstående formel VI, hvori Z er en reaktiv gruppe, som er i stand til at danne en carbon-nitrogenbinding ved reaktion med en arylpiperazin med formlen VII:



VII

hvori R_1 er som beskrevet ovenfor, til tilvejebringelse af en forbindelse med formlen I, hvori R_1, R_2, m og n er som beskrevet ovenfor, m er lig med n, og X er et dithioforbindelsesled. Passende reaktive grupper omfatter halogen eller en aktiveret estergruppe såsom tosyl, en svovlsyreester, sulfonsyreester eller lignende, fortrinsvis chlor, brom eller tosyl. Passende opløsningsmidler omfatter ethanol, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid under tilstedeværelse af kaliumhydroxid eller triethylamin, eventuelt med opvarmning.

De forbindelser med formlen I, hvor X er thio, kan fremstilles ved at behandle en thiol med formlen IV, hvori R_1 og m er som beskrevet ovenfor, med en forbindelse med formlen II, hvori R_1, m og Z er som ovenfor beskrevet. Passende opløsningsmidler er som ovenfor beskrevet. Behandling af dette thioprodukt med et mildt oxidationsmiddel, såsom natrium-meta-periodat, tilvejebringer en forbindelse med formlen I, hvori R_1, R_2, m og n er som beskrevet ovenfor, og X er sulfinyl. Dette kan udføres ved at anvende andre milde oxidationsmidler i passende opløsningsmidler såsom vand eller inerte organiske opløsningsmidler såsom alkohol eller eddikesyre ved eller under stuetemperatur.

Efterfølgende behandling af dette sulfinylprodukt, eller thio-precursoren, med et stærkere oxidationsmiddel, såsom kaliumpermanganat, tilvejebringer en sulfon med formlen I, hvori R_1, R_2, m og n er som be-

skrevet ovenfor, og X er en sulfonylgruppe.

De til fremstilling af sulfinylderivaterne anvendte betingelser er ligeledes egnede til fremstilling af sulfonylderivaterne, med det forbehold, at der anvendes stærkere oxidationsmidler og/eller længere reaktionstid.

Forbindelser med formlen I, hvori X er thio, kan også fremstilles ved behandling af forbindelser med formlen II med natriumsulfid i et passende inert opløsningsmiddel, såsom en alkohol, ved fra omgivelsestemperatur til opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Forhøjede temperaturer fortrækkes.

Forskere har bestemt graden af histaminfrigørelse fra blodbasofiler som værende meget betegnende for graden af allergisk sensitivitet hos celledonorpatienten. Se Lichtenstein L. M. og Osler H. G., "Studies on the Mecanism of Hypersensitivity Phenomena. Histamine Release from Human Leucocytes by Ragweed Pollen Antigen". J. Exp. Med., 120:507 (1964). Dette diskuteres generelt i Fudenberg H. H., et al. (Eds.). Basic & Clinical Immunology. Lange Medical Publications, Los Altos, CA (1976) på siderne 213-214, hvor histaminfrigørelse fra sensibiliserede leucokyter (basofiler) er karakteriseret som en praktisk in vitro miniature allergisk reaktion, der er vidt anvendt som en allergitest. Under udviklingen af den foreliggende opfindelse blev den ovenstående fremgangsmåde tilpasset til blandt andet at bestemme virkningen af forbindelserne ifølge opfindelsen på inhibering af histaminfrigørelse induceret af anti-IgE (basofil stabilisering). Detaljer i fremgangsmåden og opnåede data er angivet i eksempel 17.

Som antiallergiske præparater til farmaceutiske formål administreres forbindelserne ifølge opfindelsen topisk til huden eller fortrinsvis til slimhinden i øjet, næsen, eller åndedrætsvejene i almindelige farmaceutiske præparater, dvs. præparater, som omfatter en

inert farmaceutisk bærer og en effektiv mængde af den aktive bestanddel.

Opfindelsen angår således også et topisk antiallergisk eller antiinflammatorisk middel, der er ejendommeligt ved det i krav 7's kendetegnende del angivne, og et topisk antiallergisk middel, der er ejendommeligt ved det i krav 9's kendetegnende del angivne.

Til administration til åndedrætssystemet kan forbindelserne administreres som en aerosol eller som en opløsning, der udspredes fra en forstøver, eller som et mikrofint pudder til insufflation, alene eller i kombination med en inert bærer såsom lactose. Hvor det er hensigtsmæssigt kan der inkorporeres små mængder af andre antiallergiske og antiastmatiske broncho-dilatatorer, f.eks. sympatomimetiske aminer såsom isoprenalin, isoetharin, metaproterenol, salbutamol, phenylephrin, fenoterol og ephedrin, xanthinderivater såsom theophyllin og aminophyllin, og kortikosteroider såsom prednisolon og adrenale stimulanser såsom ACTH.

Til administration på huden kan forbindelserne administreres som en salve, creme, lotion, gel eller aerosol. Opløsninger til topisk anvendelse til næsen kan hensigtsmæssigt administreres som nasalsprays eller dråber. Endvidere kan præparater til anvendelse til øjet omfatte dråber, emulsioner eller salver.

Topiske præparater til næsen og øjet kan, foruden forbindelserne ifølge denne opfindelse, indeholde passende puffere, tonicitetjusterende midler, mikrobielle konserveringsmidler, antioxidanter og viskositets-øgende midler i et vandigt bæremedium. Eksempler på midler, som anvendes til at øge viskositeten, er polyvinylalkohol, cellulosederivater, polyvinylpyrrolidon, polysorbater eller glycerol. Tilsatte mikrobielle konserveringsmidler kan omfatte benzalkoniumchlorid, thimerosal, chlorbutanol eller phenylethylalkohol. Topiske præparater til øjet kan også fremstilles som salver i et passende inert

grundlag, som består af en mineralolie, vaseline, polyethylenglycoler eller lanolinderivater, med eller uden mikrobielle konserveringsmidler.

Præparater til topisk administration af forbindelserne med formlen I til inhalation, eller til øjet eller næseslimhinden, kan fortrinsvis indeholde fra 0,005 vægt% til omkring 1% af det aktive bestanddel, afhængig af opløseligheden af den specielle forbindelse og opløsningens ønskede pH.

Salver til topisk administration på huden eller til øjet kan fortrinsvis indeholde fra omkring 0,1% til omkring 5 vægt% af det aktive bestanddel.

De topiske præparater, som indeholder de aktive bestanddele, kan administreres efter behov, afhængig af arten og styrken af den allergiske sygdom,som behandles. Almindeligvis kan præparaterne tilføres topisk fra en til fire gange pr. dag.

Forbindelser med formlen I kan anvendes på almindelig vis til behandling af allergiske sygdomme, f.eks. astma, rhinitis, konjunktivitis, høfeber, nældefeber og fødemiddelallergier.

Den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler, hvor eksemplerne 10, 11 og 13 beskriver fremstillingen af sammenlignings-forbindelser.

Eksempel 1

1,1'-(Dithiodi-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin].

Først blandes 1-(4-chlorbenzyl)piperazin (20,0 g) med dimethylsulfoxid (100 ml), kaliumhydroxid (15,0 g) og 1-brom-3-chlorpropan (15,0 g) ved stuetemperatur i 3

timer. Vand tilsættes til den opnåede opløsning, og reaktionsproduktet ekstraheres med ether og tørres (magnesiumsulfat),og saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af 25,1 g 1-(4-chlorbenzyl)-4-(3-chlorpropyl)-piperazin-dihydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof.

Dernæst reageres det således fremstillede 1-(4-chlorbenzyl-4-(3-chlorpropyl)piperazin-dihydrochlorid (25,2 g) med thiourinstof (6,0 g) og triethylamin (8,7 g) i reagensethanol (200 ml).

Blandingen tilbagesvales i 8 timer. Efter tilsætningen af en opløsning af natriumhydroxid (5,0 g) i vand (50 ml), tilbagesvales den opnåede blanding i yderligere 4 timer. Ethanolen fjernes i vakuum og vand tilsættes til resten, som ekstraheres med methylenchlorid og tørres (natriumsulfat). Saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af 16,6 g 3-[4-(4-chlorbenzyl)-piperazin-1-yl]propanthiol-dihydrochlorid som et næsten hvidt krystallinsk faststof, smp. 257-260°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 47,13;	H 6,22;	N 7,85
Fundet:	C 46,92;	H 6,24;	N 7,74

Monomeren dimeriseres dernæst ved oxidation under anvendelse af den samme fremgangsmåde som beskrevet i eksempel 14.

Eksempel 2

1,1'-(Dithio-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin].

Først tilsættes dråbevis 30% hydrogenperoxid (168 g) til 2-mercaptoethanol (kraftig exoterm reaktion) under fastholdelse af temperaturen på 50-60°C. Efter endt tilsætning henstår blandingen i 2 timer, og vandet fjernes i vakuum. Koncentreret saltsyre (950 ml) tilsættes, og blandingen varmes i et dampbad 1½ time. Det vandige

lag dekanteres, og det organiske lag vaskes med vand, og tørres (natriumsulfat), og produktet destilleres i vakuum til opnåelse af 211,4 g bis(2chlorethyl)disulfid.

Bis(2-chlorethyl)disulfid (80 g) tilsættes langsomt til en opvarmet blanding (80°C) af 4-chlorbenzylpiperazin (178 g), dimethylsulfoxid (500 ml) og kaliumhydroxid (56 g). 15 Minutter efter endt tilsætning hældes blandingen ud over is, og produktet ekstraheres med ether, tørres (natriumsulfat) og koncentreres. Produktet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af 161,3 g produkt. Adskillige rekrystallisationer med vand/acetone giver 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 270-273°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 45,56;	H 5,88;	N 8,17
Fundet:	C 45,27;	H 5,69;	N 8,09

Eksempel 3

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(2-methylbenzyl)piperazin]

Først tilsættes 2-chlorbromethan (48 g) til en opløsning af 2-methylbenzylpiperazin (12g) og triethylamin (32g). Den opnåede blanding tilbagesvales i 30 minutter, dernæst tilsættes vand og produktet ekstraheres med ether, tørres (magnesiumsulfat) og koncentreres i vakuum til opnåelse af en olie, der renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 9:1). Den opnåede olie opløses i ether og saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af 9,2 g 1-(2-chlorethyl)-4-(2-methylbenzyl)piperazin-dihydrochlorid som farveløse krystaller.

En blanding af 1-(2-chlorethyl)-4-(2-methylbenzyl)piperazin-dihydrochlorid (14g), thiourinstof (6,5 g), triethylamin (8,7 g) og ethanol (200 ml) tilbage-

svales i 6 timer og omrøres natten over ved stuetemperatur. En opløsning af natriumhydroxid (6 g) i vand (50 ml) tilsættes og blandingen tilbagesvales i yderligere 4 timer. Ethanolen fjernes i vakuum og vand tilsættes til resten. Produktet ekstraheres dernæst med methylenchlorid, tørres (natriumsulfat) og koncentreres i vakuum til opnåelse af en olie, der renses på en silicagelkolonne (ethylacetat: ethanol: ammoniumhydroxid, 50:5:1) og behandles med etherisk saltsyre til opnåelse af 6,4 g af saltet. Rekrystallisation med vandig ethanol giver 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(2-methylbenzyl)piperazin] tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 249-251°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 52,17;	H 7,19;	N 8,69
Fundet:	C 52,28;	H 7,36;	N 8,82

Eksempel 4

{2-[4-(4-Chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl}{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}sulfid

En blanding af 3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propanthiol-dihydrochlorid (2 g), natriumhydroxid (0,3 g), vand (10 ml) og ethanol (100 ml) tilbagesvales i 15 minutter, og dernæst tilsættes en opløsning af 1-(2-chlorethyl)-4-(4-chlorbenzyl)piperazin (1,9 g) i ethanol (20 ml). Den opnåede blanding tilbagesvales i 2 timer og ethanolen fjernes i vakuum. Vand tilsættes til resten og produktet ekstraheres med methylenchlorid, tørres (magnesiumsulfat) og koncentreres. Den opnåede olie renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 9:1) og opløses dernæst i ether. Produktet udfældes med etherisk saltsyre og rekrystalliseres med vandig ethanol til opnåelse af 1,2 g {2-[4-(4-chlorben-

zyl)piperazin-1-yl]ethyl}{3-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}sulfid-tetrahydrochlorid som farveløse krystaller, smp. 292-295°C.

Elementær analyse:

Beregnet:	C 48,59;	H 6,34;	N 8,39
Fundet:	C 48,29;	H 6,17;	N 8,29

Eksempel 5

1,1'-(Thio-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]

En opløsning af 1-(3-chlorpropyl)-4-(4-chlorbenzyl)piperazin (10,0 g) i ethanol (60 ml) tilsættes dråbevis til en tilbagesvalende opløsning af natriumsulfid-nonahydrat (8,4 g) i ethanol (150 ml). Efter at tilsætningen er fuldstændig, tilbagesvales opløsningen yderligere 1½ time og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Vand tilsættes til resten og produktet ekstraheres med methylenchlorid, tørres (magnesiumsulfat) og koncentreres. Den opnåede olie opløses i ether og saltet udfældes med etherisk saltsyre og rekrystalliseres med vandig ethanol til opnåelse af 8,5 g 1,1'-(thio-3,1-propandiyl)bis-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 288-292°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 49,35;	H 6,51;	N 8,22
Fundet:	C 49,34;	H 6,43;	N 8,09

Eksempel 6

1,1'-(Sulfinyl-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]

En opløsning af natriummetaperiodat (1,95 g) i vand (30 ml) tilsættes dråbevis til en iskold blanding af 1,1'-(thio-3,1-propandiyl)-bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin (4,5 g) i methanol (75 ml). Blandingen omrøres i 4 timer ved 0°C, hvorefter methanolen fjernes i vakuum og vand tilsættes til resten. Produktet ekstraheres med methylenchlorid, tørres (magnesiumsulfat) og koncentreres til opnåelse af en olie, der opløses i ether, og saltet udfældes med etherisk saltsyre. Rekrystallisation med vandig ethanol tilvejebringer 3,5 g 1,1'-(sulfinyl-3,1- propandiyl)bis-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 259-263°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 48,22;	H 6,36;	N 8,03
Fundet:	C 48,20;	H 6,23;	N 8,15

Eksempel 7

1,1'-(Sulfonyl-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin].

En opløsning af kaliumpermanganat (0,5 g) i vand (40 ml) tilsættes dråbevis til en iskold opløsning af 1,1'-(sulfinyl-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid (1,5 g) i 50% eddikesyre (50 ml). Efter at blandingen er omrørt i 1 time, bobles svovldioxid i blandingen, indtil opløsningen bliver farveløs. Dernæst tilsættes vand, og produktet ekstraheres med methylenchlorid, tørres (magnesiumsulfat) og koncentreres. Den opnåede olie opløses i ether, og saltet udfældes med etherisk saltsyre og rekrystalliseres med vandig ethanol til opnåelse af 0,47 g 1,1'-(sufonyl-3,1-

propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piprazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 275-278°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 46,64;	H 6,38;	N 7,76
Fundet:	C 46,26;	H 6,03;	N 7,61

Eksempel 8

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-cyanbenzyl)piperazin].

En blanding af 4-cyanbenzylpiperazin (4,0 g), bis(2-chlorethyl)disulfid (1,9 g), kaliumhydroxid (5,0 g) og dimethylsulfoxid (50 ml) opvarmes til 80°C, indtil opløsningen får en lyserød farve. Dernæst fjernes varmekilden, og reaktionsblandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Opløsningen fortyndes med vand, og produktet ekstraheres med ether, tørres og koncentreres til opnåelse af 4,4 g af en olie, der renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid:methanol, 98:2). Den opnåede lysebrune olie opløses i ether, og saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af, efter rekrystallisation med vandig ethanol, 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-cyanbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 272-275°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 50,45;	H 6,04;	N 12,60
Fundet:	C 50,34;	H 6,08;	N 12,49

Eksempel 9

1,1'-(Dithiodi-3,1-propandiyl)bis(4-benzylpiperazin).

En opløsning af iod (4,8 g) i acetone tilsættes dråbevis til en opløsning af 3-(4-benzylpiperazin-1-yl)-propanthiol (9,7 g), natriumhydroxid (4,8 g) og acetone/vand (1:2), og den opnåede blanding omrøres natten over ved stuetemperatur. Acetonen fjernes i vakuum, og produktet ekstraheres med ether, tørres og koncentreres til

opnåelse af en olie, hvilken renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid:methanol, 9:1). Den opnåede olie (4,1 g) opløses i ethanol, og saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af, efter rekrystallisation med vandig ethanol, 1,1'-(dithiodi-3,1-propandiyl)bis-(4-benzylpiperazin)tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 273-276°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 52,16;	H 7,19;	N 8,69
Fundet:	C 52,17;	H 7,09;	N 8,61

Eksempel 10

1,1'-(Dithiodi-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorphenethyl)-piperazin].

Fremgangsmåden som beskrevet i eksempel 9 følges, idet der anvendes 3-[4-(4-chlorphenethyl)piperazin-1-yl]propanthiol (1,7 g), natriumhydroxid (0,7 g) og iod (0,9 g). Oparbejdningen som beskrevet ovenfor tilvejebringer 1,3 g af den frie base, der behandles med etherisk saltsyre og rekrystalliseres med vand/acetone og dernæst med ethanol/vand til opnåelse af 1,1'-(dithiodi-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorphenethyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 290-300°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 48,58;	H 6,52;	N 7,55
Fundet:	C 48,28;	H 6,48;	N 7,41

Eksempel 11

1,1'-(Dithiodi-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin]

En blanding af 3-[4-(4-chlorbenzyl)homopiperazin-1-yl]propanthiol (4,0 g) og 2N natriumhydroxid (50 ml)

omrøres ved stuetemperatur i 8 dage. Produktet ekstraheres med ether, tørres og koncentreres til opnåelse af en gul olie, der renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 95:5). Den opnåede gule olie (1,5 g) opløses i ether og saltet udfældes med etherealsk saltsyre. Rekrystallisation med ethanol tilvejebringer 1,1'-(dithiodi-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)-homopiperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. >170°C(dek.).

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 46,88;	H 6,68;	N 7,28
Fundet:	C 46,72;	H 6,83;	N 7,17

Eksempel 12

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-methylbenzyl)piperazin]

En opløsning af bis(2-chlorethyl)disulfid (2,9 g) i dimethylsulfoxid (5 ml) tilsættes dråbevis til en opvarmet blanding af (4-methylbenzyl)piperazin (5,7 g), kaliumhydroxid (5,0 g) og dimethylsulfoxid (55 ml). Den opnåede blanding omrøres yderligere 4 timer, hvorefter den hældes ud over is/vand og produktet ekstraheres med methylenchlorid, tørres og koncentreres. Den opnåede olie (6,5 g) renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 95:5), og saltet udfældes med etherisk saltsyre for at tilvejebringe, efter rekrystallisation med ethanol/vand, 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)-bis[4-(4-methylbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 280-282°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 52,16;	H 7,19;	N 8,69
Fundet C	C 51,87;	H 7,37;	N 8,63

Eksempel 13

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis{4-[3-(4-chlorphenyl)-propyl]piperazin}

Fremgangsmåden som beskrevet i eksempel 12 følges, idet der anvendes 1-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin (4,8 g), bis(2-chlorethyl)disulfid (1,9 g), kaliumhydroxid (5,0 g), og dimethylsulfoxid (50 ml). Oparbejdningen som beskrevet i eksempel 12 tilvejebringer en olie, hvilken renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 9:1). Den opnåede olie (1,5 g) udfældes med etherisk saltsyre og rekrystalliseres med vand/ethanol til opnåelse af 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis{4-[3-(4-chlorphenyl)propyl]piperazin}tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 284-286°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 47,43;	H 6,63;	N 7,37
Fundet:	C 47,44;	H 6,76;	N 7,30

Eksempel 14

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis{4-[4-(methylthio)benzyl]piperazin}

En opløsning af thionylchlorid (47,6 g) i methylenchlorid tilsættes langsomt til en opløsning af 4-(methylthio)benzylalkohol (50,0 g) i pyridin (37,2 g) således at temperaturen aldrig overstiger 25°C. Efter endt tilsætning omrøres blandingen i yderligere 2 timer ved stuetemperatur, vaskes dernæst med vand og tørres, og opløsningsmidlerne fjernes. Den opnåede røde olie blandes med hexan, som dekanteres og afdampes til opnåelse af 49,6 g 4-(methylthio)benzylchlorid som en gul olie, der er egnet til anvendelse i den næste, nedenfor beskrevne reaktion.

En blanding af 4-(methylthio)benzylchlorid (28,6 g), 1-(2-hydroxyethyl)piperazin (21,6 g), triethylamin (16,8 g) og ethanol (250 ml) omrøres ved stuetemperatur i 5 timer. Ethanolen fjernes dernæst i vakuum og vand tilsættes til resten. Produktet ekstraheres med ether og tørres, og etheren afdampes til opnåelse af 31,6 g 1-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(methylthio)benzyl]piperazin som en orange olie, der er egnet til anvendelse i den næste reaktion.

En opløsning af thionylchlorid (21,2 g) i methylenchlorid (100 ml) tilsættes til en iskold opløsning af 1-(2-hydroxyethyl)-4-[4-(methylthio)benzyl]piperazin (31,6 g) i methylenchlorid (250 ml). Triethylamin (12,0 g) i methylenchlorid (100 ml) tilsættes dernæst og den opnåede blanding tilbagesvales i 1 time og omrøres dernæst natten over ved stuetemperatur. Blandingen vaskes dernæst med vand og gøres basisk, og produktet ekstraheres med ether. Etheropløsningen tørres og koncentreres til opnåelse af en olie (21,6 g), der renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 9:1) til opnåelse af 1-(2-chlorethyl)-4-[4-(methylthio)-benzyl]piperazin som en olie.

Thiourinstof (2,0 g) tilsættes til en opløsning af 1-(2-chlorethyl)-4-[4-(methylthio)benzyl]piperazin (6,7 g) i ethanol (200 ml) og den opnåede blanding tilbagesvales i 30 minutter. Opløsningen fortyndes dernæst med ekstra ethanol (150 ml) og afkøles i et isbad. En opløsning af natriumhydroxid (2,8 g) i vand (10 ml) tilsættes langsomt, efterfulgt af jod (3,3 g) i 12 ml ethanol/acetone (1:2). Reaktionsblandingen fortyndes med vand og produktet ekstraheres med ether og tørres og saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af 6,85 g af produktet. Adskillige rekrystallisationer med vand/ethanol tilvejebringer 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis{4-[4-methylthio)benzyl]piperazin}tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 274-276°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 47,44;	H 6,54;	N 7,90
Fundet:	C 47,56;	H 6,55;	N 7,96

Eksempel 15

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(3-chlorbenzyl)piperazin]

Fremgangsmåden som beskrevet i eksempel 14 følges, idet der startes fra den kommercielt tilgængelige 3-chlorbenzylchlorid. Det sidste trin udføres som følger: En blanding af 1-(2-chlorethyl)-4-(3-chlorbenzyl)-piperazin (24,0 g), thiourinstof (10,0 g) og ethanol (200 ml) tilbagesvales i 45 minutter. Blandingen afkøles derefter i et isbad i en opløsning af natriumhydroxid (10,6 g) i vand (50 ml), der tilsættes dråbevis. Når tilsætningen er fuldstændig, tilsættes en opløsning af jod (13,4 g) i 100 ml ethanol/acetone (1/1) dråbevis til den afkølede opløsning, der omrøres i yderligere 30 minutter ved stuetemperatur. Ethanolen fjernes i vakuum og saltvand tilsættes til resten. Produktet ekstraheres med ether, tørres og koncentreres til opnåelse af en olie, der renses på en silicagelkolonne (methylenchlorid: methanol, 95:5) og saltet udfældes med etherisk saltsyre til opnåelse af 10,1 g (33% udbytte). Rekrystallisation med vand/ethanol tilvejebringer 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(3-chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid som et hvidt krystallinsk faststof, smp. 275-282°C.

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 45,56;	H 5,88;	N 8,17
Fundet:	C 45,53;	H 5,99;	N 7,98

Eksempel 16

1,1'-(Dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-brombenzyl)piperazin]

Fremgangsmåden som beskrevet i eksempel 15 følges, idet der anvendes 1-(2-chlorethyl)-4-(4-brombenzyl)piperazin (20 g) og thiourinstof (7,2 g) i ethanol (200 ml), efterfulgt af natriumhydroxid (7,6 g) i vand (50 ml) og dernæst jod (9,6 g) i ethanol/acetone (100 ml) (1:1). Oparbejdningen som beskrevet ovenfor tilvejebringer 9,6 g produkt, hvilket rekrystalliseres med vand/ethanol til opnåelse af 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis-[4-(4-brombenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid hemihydrat som et hvidt krystallinsk faststof, smp. >275°C(dek.).

Elementæranalyse:

Beregnet:	C 39,86;	H 5,27;	N 7,15
Fundet:	C 39,67;	H 5,10;	N 7,05

Eksempel 17

Ved forsøgene, beskrevet i dette eksempel, bedømmes forbindelser ifølge opfindelsen, for at bestemme deres evne til at inhibere den IgE-medierede frigørelse af histamin fra sensibiliserede perifere leukocyter (basofiler).

Human basofil prøve

Separation af leukocyter udføres ved en modificeret udførelse af den metode, der er beskrevet af L. Lichtenstein og A. Osler, J. Exp. Med. 120: 507 (1964). Hepariniseret humant blod (80-100 ml) blandes med 20 ml salin (0,2%), som indeholder 0,6 g dextrose og 1,2 g dextran i propylencentrifugeglas. Blandingen holdes ved omgivelsestemperatur i 60-90 minutter, for at tillade separationen af erythrocyter fra det blodplade-leukocyt-

rige supernat. Supernatet fjernes og centrifugeres i 8 minutter ved 10 x g i kulde. Leukocytpelletten vaskes 2 gange med Tris puffer og suspenderes tilsidst i 150-180 ml Tris-ACM puffer med 1-2 x 10^6 celler/ml.

Reaktionen gennemføres i 12 x 75 mm plastrør med et totalt volumen på 1,23 ml. Reaktionsmediet indeholder 0,05 ml kanin anti-human IgE, 0,2 ml af testforbindelsen i Tris-ACM puffer ved koncentrationer i området fra 10-1000 µM og 1,0 ml af leukocytsuspensionen. Reaktionsblandingen inkuberes i et 37°C cirkulationsvandbad i 60 minutter. Efter endt reaktion centrifugeres glassene og supernatanterne samles. Proteinet fjernes fra supernatanterne ved udfældning med 0,2 ml 8% perchlorsyre.

Histaminfrigørelse måles ved hjælp af den automatiserede fluorometriske metode, der er beskrevet af W. Siraganin og W. Hook i kapitel 102 i Manual of Clinical Immunology. 2nd Edition, redigeret af R. Rose og H. Friedman, publiceret af American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1980. Den procentiske inhibering beregnes som følger:

$$\frac{\text{(Kontrol - blindprøve) - (Testprøve - blindprøve)}}{\text{(Kontrol - blindprøve)}} \times 100$$

Den koncentration, som forårsager en 50%'s inhibering (IC_{50}) af histaminfrigørelse, interpoleres udfra et diagram, hvor den procentiske inhibering er afbildet mod logaritmen af medikamentkoncentrationen.

Resultaterne af afprøvningen af forbindelser med formlen I med hensyn til inhibering af histaminfrigørelse fra humane leukocyter (basofiler), ifølge den ovenstående fremgangsmåde, er anført i nedenstående tabel 1:

Tabel 1

IN VITRO INHIBERING AF HISTAMINFRIGØRELSE IC_{50}(µM)

Testforbindelse (Eksempel nr.)	IC_{50}(µM)
1	2,0
2	2,4
3	15,0
4	2,4
5	1,9
6	5,6
7	3,4
8	28,0
9	13,7
10	>1000
11	>1000
12	4,7
13	>1000
14	40,0
15	47,2
16	27,7

Resultaterne, som er angivet i tabel 1, viser tydeligt at forbindelserne ifølge opfindelsen effektivt inhiberer frigørelsen af histamin i humane basofiler, i modsætning til den manglende observerede aktivitet af de forbindelser, der er beskrevet i eksemplerne 10, 11 og 13 heri.

Eksempel 18

Ved de her beskrevne forsøg, bedømmes yderligere forbindelser, der er fremstillet som beskrevet i eksempel 2, i overensstemmelse med den i eksempel 17 beskrevne prøvemetode.

Afprøvning af 1,1-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4- chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid indenfor et koncentrationsområde op til grænsen af dens opløselig-

hed, giver i dette tilfælde e IC_{50} på 3,7 x 10^{-6}M.

Yderligere gentagelse af en sådan afprøvning giver en IC_{50} på 5,29 x 10^{-6}M.

Eksempel 19

Den tidligere beskrevne prøve gennemføres også med en identisk prøvemetode, bortset fra at basofiler aktiveres til frigørelse af histamin med en ikke-immunologisk ionophor A-23187, der kan fås fra Eli Lilly & Co. (Indianapolis, IN). Prøven, over et 1000-fold testdoseringsområde, giver en IC_{50} på 2,67 x 10^{-6}M.

Eksempel 20

Topisk opløsning (ophthalmisk eller nasal)

Opløsningen er sammensat af følgende bestanddele:

1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid	0,4	g
Glycerol	1,0	g
Benzalkoniumchlorid	0,01	g
Phosphatpuffer (pH 5,5) op til	100,0	ml

Bestanddelene opløses på almindelig vis til en vandig opløsning. Opløsningen filtreres behørigt, idet den ophthalmiske opløsning kræver steril filtrering. Hver ml afopløsningen indeholder 4,0 mg af den aktive bestanddel.

Eksempel 21

Salve

Til salven benyttes følgende grundlag, blandet på almindelig vis.

1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-brombenzyl)piperazin]tetrahydrochlorid hemihydrat		
Hvid vaseline	70,7	g
Mineralolie	23,6	g
Hvidt voks	1,9	g

Den aktive bestanddel fordeles jævnt i grundlaget i den ønskede koncentration.

Eksempel 22

Inhalationsaerosol

Aerosolen er sammensat af følgende bestanddele:

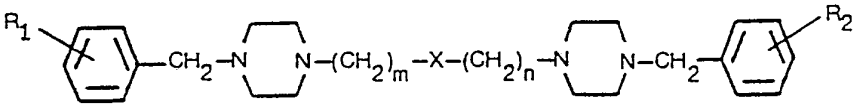
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-cyanbenzyl)piperazin] tetrahydrochlorid	1,00 dele
Sojabønnelecithin	0,20 dele
Drivmiddelgasblanding (Freon 11, 12 og 14) op til	100,00 dele

Bestanddelene blandes på almindelig vis, og blandingen fyldes på aerosolbeholdere med en doseringsventil, der frigør fra 0,5 til 2,0 mg af den aktive bestanddel ved hver aktivering af ventilen.

Enhver af de andre forbindelser, som er omfattet af formlen I, eller et ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabelt additionssalt deraf, kan anvendes i stedet for den specielle bestanddel i eksemplerne 20-22. Mængden af aktivt bestanddel i disse illustrative eksempler kan ligeledes varieres, således at det ønskede doseringsenhedsområde opnås og mængden og typen af det inerte farmaceutiske bæremiddel kan varieres til opfyldelse af specielle krav.

P A T E N T K R A V

Bis(arylpiperazinyl)svovlforbindelser, k e n d e t e g n e t ved, at de har formlen:



I

hvori R_1 og R_2 hver uafhængigt er hydrogen, lavere alkyl, fortrinsvis C_1-C_6-alkyl, halogen, nitril eller methylthio, m og n hver uafhængigt er 2 eller 3, og X er dithio, thio, sulfinyl eller sulfonyl, og ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 hver uafhængigt er halogen valgt blandt chlor eller brom.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 begge er i para-position, og X er en thio eller dithio, og ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 og R_2 begge er i para-position, og X er sulfonyl eller sulfinyl, og ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

5. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,1'-(dithiodi-3,1-propandiyl)-bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin] og ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte deraf.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)-bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin],
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(2-methylbenzyl)piperazin],
{2-[4-(4-chlorbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl}{3-[4-(4-

chlorbenzyl)piperazin-1-yl]propyl}sulfid,
1,1'-(thio-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin],
1,1'-(sulfinyl-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin],
1,1'-(sulfonyl-3,1-propandiyl)bis[4-(4-chlorbenzyl)piperazin],
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-cyanbenzyl)piperazin],
1,1'-(dithiodi-3,1-propandiyl)bis(4-benzylpiperazin),
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-methylbenzyl)piperazin],
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis{4-[4-(methylthio)benzyl]piperazin},
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(3-chlorbenzyl)piperazin eller
1,1'-(dithiodi-2,1-ethandiyl)bis[4-(4-brombenzyl)piperazin]
eller ikke-toksiske, farmaceutisk acceptable additionssalte af ovennævnte forbindelser.

7. Topisk antiallergisk eller antiinflammatorisk middel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en effektiv antiallergisk eller antiinflammatorisk mængde af en forbindelse ifølge krav 1 i kombination med en ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabel bærer.

8. Topisk antiallergisk eller antiinflammatorisk middel ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en effektiv antiallergisk eller antiinflammatorisk mængde af en forbindelse ifølge krav 3 i kombination med en ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabel bærer.

9. Topisk antiallergisk middel, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en effektiv antiallergisk mængde af en forbindelse ifølge krav 1 i kombination med en ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabel bærer.