



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og  
Varemærkestyrelsen

---

(51) Int.Cl<sup>7</sup>: C 07 D 339/04 C 07 D 409/04

(21) Patentansøgning nr: PA 1989 02566

(22) Indleveringsdag: 1989-05-26

(24) Løbedag: 1989-05-26

(41) Alm. tilgængelig: 1989-11-28

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-08-09

(30) Prioritet: 1988-05-27 EP 88401304

(73) Patenthaver: Solvay Pharmaceuticals GmbH, Postfach 220, Hans-Boeckler-Allee 20, D-3000 Hannover, Tyskland

(72) Opfinder: Dominique Biard, "Beybleu", Channeins, F-01190 St. Trivier sur Moignans, Frankrig  
Marie-Odile Christen, 27, avenue Marceau, F-75016 Paris, Frankrig  
Patrick Dansette, 7, rue Beccaria, F-75012 Paris, Frankrig  
Daniel Jasserand, 2, allée d'Andrezieux, F-75018 Paris, Frankrig  
Daniel Mansuy, 192, rue de Vaugirard, F-75015 Paris, Frankrig  
Amor Sassi, 9, Fahrat Hachal, Beni Hassan par Monastir, Tunesien

(74) Fuldmægtig: Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

---

(54) Benævnelse: 1,2-Dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser til anvendelse som lægemidler

(56) Fremdragne publikationer:  
Ingen

(57) Sammendrag:

Hidtil ukendte i phenylringen substituerede 5-phenyl-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxider samt deres anvendelse i hepatoprotektive lægemidler beskrives.

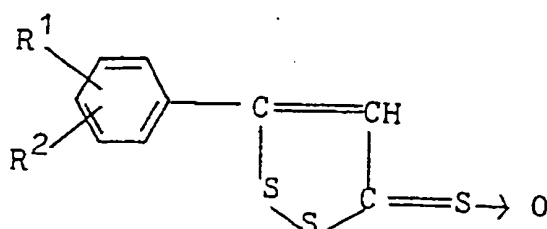
Den foreliggende opfindelse angår anvendelse af 5-phenyl-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser som farmakologiske aktive stoffer, især til behandling og profylakse af leverskader på større pattedyr, herunder mennesker, og som lægemidler, der som aktivt stof indeholder 5-phenyl-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser, samt hidtil ukendte 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med værdifulde farmakologiske egenskaber, især hepatoprotektive egenskaber.

Fra studier over oxidationsreaktioner af trithioner, udført af Perez et al (Liebigs Ann. Chem. 1981, 1510-1512), Tamayaki et al (Chem. Lett. 1980, 619-620) og Behringer et al (Phosphorus and Sulfur, 12 (1981), 115-122), kendes 5-phenyl-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid. For disse forbindelser er der dog hidtil ikke beskrevet nogen farmakologisk virkning.

Anetholtrithion (= 5-(4-methoxyphenyl)-3H-1,2-dithiol-3-thion) er et lægemiddel, der markedsføres som choleretikum (Handelsprodukter Sulfarlem®, Felvitin®), hvorom det er kendt, at det besidder hepatoprotektive egenskaber.

Den foreliggende opfindelse har til opgave at tilvejebringe hidtil ukendte lægemidler til profylakse og behandling af leverskader. Endvidere er formålet med opfindelsen at fremstille 1,2-dithiol-3-thion-derivater med værdifulde farmakologiske egenskaber.

Det har nu vist sig, at 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med den almene formel I



hvor  $R^1$  betyder hydrogen, alkyl med 1-2 carbonatomer, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, trifluormethyl eller nitro, og

5

$R^2$  betyder hydrogen, halogen eller lavere alkoxy, eller

$R^1$  og  $R^2$  hvis de er knyttet til nabostillede carbonatomer sammen betyder alkylendioxy med 1-2 carbonatomer,

10

besidder værdifulde farmakologiske egenskaber og især hepatoprotektive egenskaber.

15

De nævnte forbindelser udmærker sig især ved at have en beskyttende virkning på leveren mod skadelige indvirkninger af exogene hepatotoksiske stoffer samt en god forlignelighed og ringe giftighed.

20

På grund af deres farmakologiske egenskaber, især deres hepatoprotektive virkning, egner de omhandlede 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med formel I sig som lægemidler, især til leverskader forårsaget af hepatotoksiske doser af lægemidler, kemiske gifte eller bestrålinger.

25

De i grupperne  $R^1$  og  $R^2$  i forbindelserne med formel I indeholdte lavere alkylgrupper kan være lige eller forgrenede og indeholder fortrinsvis 1-4, især 1-2 carbonatomer. Lavere alkoxygrupper  $R^1$  eller  $R^2$  kan især være methoxy. Som halogensubstituent i  $R^1$  eller  $R^2$  kommer fluor, chlor eller brom, fortrinsvis chlor eller fluor, på tale.

30

For så vidt  $R^1$  betyder en alkylgruppe, er denne fortrinsvis methyl og fortrinsvis anordnet i 2- eller 3-stillingen. Halogensubstituenten  $R^1$  sidder fortrinsvis i 4-stillingen. Fortrinsvis betyder  $R^2$  hydrogen.

35

5-phenyl-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med formel I udviser værdifulde farmakologiske egenskaber, især hepatoprotektive egenskaber, og udmærker sig ved en god forlidelighed og ringe toksicitet.

5

Således har stoffet evnen til at beskytte leveren mod skadelige indvirkning, f.eks. mod ved indtagelse af hepatotoksiske exogene stoffer optrædende leverskader, eller at modvirke disse.

10

Som bekendt kan en række kemiske stoffer og herunder lægemidler ved forholdsvis høje doseringer fremkalde beskadigelser af leverceller og føre til hepatisk cytolyse og levernekrose. Ved cytolytiske leverbeskadigelser forekommer en forhøjet frigivelse af nogle transaminaser fra de beskadigede leverceller til blodbanen. Ved leverbeskadigelser er blodspejlværdier for disse transaminaser derfor forhøjet, og en måling af serumaktiviteten for disse transaminaser gør det muligt at fastslå leverskaderne og vurdere deres omfang.

20

Et kendt leverbeskadigende stof er f.eks. acetaminophen [= paracetamol = 4-(N-acetylamino)-phenyl], som i fysiologisk acceptable doser anvendes alment som smertestillende middel, men ved høje doser virker som et kraftigt hepatotoksisk stof. Høje doser af acetaminophen fører også på forsøgsdyr til leverskader, der kan sammenlignes med human levernekrose. Acetaminophen anvendes derfor som hepatotoksisk standardsubstans ved farmakologiske standardtest på dyr for at bedømme de hepatoprotektive egenskaber af teststofferne.

25

30

Forbindelserne med formel I besidder en udpræget beskyttelsesvirkning overfor den leverbeskadigende effekt af acetaminophen, således som det kan vises ved det i det efterfølgende beskrevne farmakologiske standarddyreforsøg.

35

Metabolismen og den hepatotoksiske virkning af acetaminophen er indgående beskrevet i litteraturen. Det er således kendt, at konjugation af acetaminophen-metabolitter på glutathion spiller en væsentlig rolle ved afgiftning og eliminering af acetaminophen, og at dets hepatotoksiske effekt fremtræder særlig kraftigt, når der f.eks. opstår en ved overdosering fremkaldt glutathionmangel i cellerne. Det er yderligere kendt, at hepatotoksistetten til dels opstår ved kovalent binding af et metabolisk dannet reaktivt agent på levervævets makromolekyler, og at peroxidering af lipider i cellemembranen og den derved betingede overproduktion af reaktive radikaler, blandt andet oxygenradikaler, spiller en afgørende rolle for hepatoksiteteten af acetaminophen. Den hepatoprotektive virkning af 5-phenyl-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med formel I overfor acetaminophen-inducerede skader kan derfor betragtes som et indicium for, at forbindelserne besidder de lipidperoxidationshæmmende egenskaber og kan være virksom som antioxidativ og som radikal modtager.

#### Beskrivelse af farmakologiske forsøg

A) Bestemmelse af beskyttelsesvirkningen overfor den ved en overdosis af acetaminophen forårsagede dødelighed på mus.

Til forsøgene anvendes grupper på 20-30 hunmus med en legemsvægt på ca. 20 g. Dyrene modtager under forsøgene en daglig føderation, og vand med pH 3 står til rådighed i ubegrænsede mængder.

Dyrene forgiftes ved i.p.-indføring af 1000 mg/kg acetaminophen, suspenderet i 0,5 ml af en vandig gummiarabicum-opløsning.

En time efter forgiftningen får dyrene i en testgruppe 50 mg/kg af testsubstansen i form af en suspension pr. os, indført med en slangesonde. En kontrolgruppe med samme antal dyr får kun suspensionsmiddel 1 time før forgiftningen.

5

Antallet af de i en forsøgsperiode på 6 dage afdøde dyr i hver testgruppe bliver noteret, og deraf bliver beskyttelsesvirkningen af stoffet i procent af opnået beskyttelse (= differens mellem antal af i testgruppen afdøde dør og antal i den pågældende kontrolgruppe afdøde dyr divideret med antallet af dyr pr. gruppe) beregnet.

10

Den efterfølgende tabel A angiver de ved den ovenfor beskrevne testmetode opnåede resultater. De ved forbindelsen med formel I angivne eksempelnumre refererer til de efterfølgende fremstillingseksempler.

15

20

25

30

35

Tabel A

Eksempel nr.	Beskyttelsesvirkning overfor acetaminophen-induceret lethalitet på mus		
	Antal døde dyr/samlet antal dyr pr. test-gruppe	% Døde dyr	≅ % opnået beskyttelse
11	1/20	5	94,6
12	4/20	20	78,4
4	1/20	5	94,6
14	2/20	10	89,2
6	3/30	10	89,2
7	6/30	20	78,4
8	14/30	47,6	47,6
9	3/30	10	89,2
1	3/30	10	89,2
5	9/30	30	67,2
Kontrol-dyre-grupper	648/700	92,6	

20 B) Bestemmelse af beskyttelsesvirkningen overfor de til forhøjelse af transaminase-værdien i serumførende ved acetaminopheninducerede leverskader på mus.

25 Ved forsøges anvendes hunmus med en legemsvægt på ca. 25 g. Dyrene får en foderration, og vand med pH 3 står til rådighed i ubegrænset mængde.

30 Dyrene bliver forgiftet ved i.p.-indføring af 450 mg/kg acetaminophen, suspenderes i 0,5 ml vandig gummiarabicum-opløsning. 1 time efter forgiftningen modtager dyrene forbyggende 75 mg/kg af teststoffet i form af en suspension pr. os med en slangesonde. En gruppe kontroldyr modtager kun suspensionsmidlet 1 time før forgiftningen.

35 18 timer efter indføring af acetaminophen aflives dyrene, og blodet udtømmes ved afskæring af halspulsåren.

Blodprøver af to dyr indføres i et reagensglas og henstilles 2-3 timer ved stuetemperatur, dekanteres 1 time ved 4 °C og centrifugeres til slut i 10 min ved 2500 x g.

5 Den ovenstående serum overføres til reagensglas af plast, og deri bestemmes aktiviteten af transaminasen SGOT (= Serum Glutamat-Oxalacetat Transaminase) og SGPT (= Serum Glutamat-Pyruvat Transaminase) i internationale enheder/l/min efter en i og for sig kendt standardmetode under de af tysk selskab for klinisk kemi anbefalede optimerede standardiseringsbetingelser (se Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8 (1970), 658-660 og ibid 10 (1972), 281-283). Aktiviteten blev målt ved en bølgelængde på 334 nm under anvendelse af et automatisk spektrofotometer (spektrofotometer nr. 61 fra firmaet Eppendorff) og en reagenspakning for GOT og GPT bestemmelser fra firmaet Boehringer-Mannheim (= automatpakning GOT og GPT opt, Diagnostica nr. 258 822 og 258 784 fra firmaet Boehringer-Mannheim GmbH).

20 De ved den oven for beskrevne testmetode opnåede resultater er gengivet i tabel B. I tabellen angives transaminaseaktiviteten i internationale enheder/l/min. Både for de ikke forbehandlede kontroldyr og for de forbehandlede testdyregrupper angives for hver gruppe af enkelte resultater de beregnede middelværdier (= m) og standardafvigelser (= sem). Yderligere angives beskyttelsesvirkningen i procent af den opnåede beskyttelse (= differencen mellem serumaktivitetsmiddelværdi mellem kontrolgrupper og forbehandlede testdyregrupper divideret med middelværdien for kontroldyregruppen).

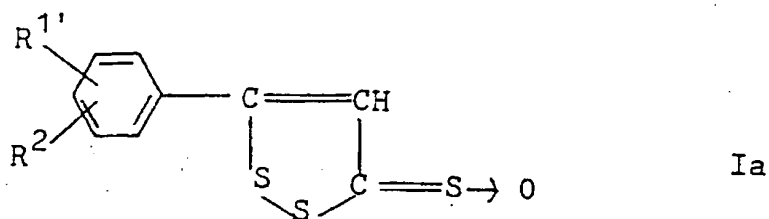


Tabel B

Eks. nr.	Acetaminophen-induceret transaminaseaktivitet i ikke forbehandlede kontrolgrupper			Acetaminophen-induceret transaminaseaktivitet i forbehandlede testgrupper			Beskyttelse overfor acetaminophen induceret transaminaseaktivitet	
	Antal dyr pr. gruppe	Aktivitet i intern. enheder/l/min (m ± sem)		Antal dyr pr. gruppe	Aktivitet i intern. enheder/l/min (m ± sem)		SGOT	SGPT
		SGOT	SGPT		SGOT	SGPT		
9	46	1811±330	2170±434	17	200±14,5	57,7±3	88,4	97,3
11	64	1826±255	2362±348	16	210±5	70 ±4	88,5	97,0
12	63	1563±224	1611±220	16	205±8	58 ±3	86,9	96,4
14	64	1914±239	2192±441	16	230±12	58 ±5	88,0	97,3
4	64	1914±239	2192±441	16	171±6	46 ±4	91,1	97,9
1	46	1811±330	3270±434	18	205±8	69 ±46	89,7	96,8
5	54	1413±293	1414±343	16	185±10	53,5±4	88,9	96,2
13	63	1563±224	1611±220	16	204±2	64 ±4	87,0	96,1
6	62	2924±273	3586±331	16	258±16	85 ±3	91,2	97,6
7	62	2924±273	3586±331	16	322±16	78 ±3	89,0	97,8

På grund af deres farmakologiske egenskaber, især deres hepatoprotektive virkning, er forbindelserne med formlen I egnet til profylakse og behandling af leverskader. Således egner stofferne sig til profylakse og behandling af patologiske tilstand, der er forbundet med leverskader f.eks. leverzirrhose, ufrivillig eller forsætlig intoksikation med hepatotoksiske kemikalier, f.eks. herbizider, hepatotoksiske overdoseringer af lægemidler, behandling med lægemidler med hepatotoksiske bivirkninger, f.eks. kemoterapi af kræft, hepatotoksiske stråleskader, f.eks. ved bestrålingsterapi af kræft.

De anvendte doser kan være individuelt forskellige og varierer naturligvis efter arten af den tilstand, som skal behandles, det anvendte stof og indføøringsformen. I almindelighed anbefales dog til indføoring på større pattedyr, herunder mennesker, lægemiddelpræparater med et indhold af aktivt stof på 5-50 mg pr. enkelt dosis. Opfindelsen angår endvidere hidtil ukendte 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med den almene formel Ia

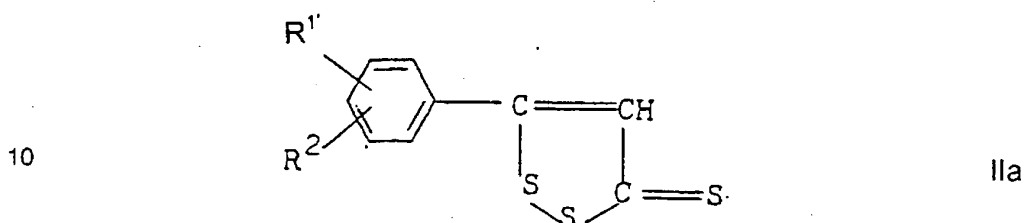


hvor  $R^{1'}$  betyder alkyl med 1-2 carbonatomer, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, trifluormethyl eller nitro, og

$R^2$  betyder hydrogen, halogen eller lavere alkoxy, eller

$R^{1'}$  og  $R^2$  knyttet til nabostillede carbonatomer tilsammen betyder alkylendioxy med 1-2 carbonatomer.

Endvidere angår opfindelsen en fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med den almene formel Ia, og fremgangsmåden er ejendommelig ved, at en tilsvarende 1,2-dithiol-3-thion-forbindelse med den almene formel IIa



15 hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> har den ovenfor anførte betydning, oxideres på i og for sig kendt måde.

Oxidationen af forbindelsen med formel II til den tilsvarende forbindelse med formel I kan gennemføres ved i og for sig kendte metoder til oxidation af 1,2-dithiol-3-thioner til de tilsvarende S-oxider, f.eks. ved metoder beskrevet i de ovennævnte litteratursteder.

Som egnet oxidationmiddel angives i de nævnte litteratursteder f.eks. hydrogenperoxid i nærvær af et organisk opløsningsmiddel indeholdende en hydroxygruppe, f.eks. eddikesyre eller methanol, pereddikesyre i et aromatisk carbonhydrid, såsom benzen, 3-chlorperbenzoesyre i et under reaktionsbetingelserne inert aprotisk opløsningsmiddel, f.eks. et halogencarbonhydrid, såsom dichlormethan eller chloroform eller acetone, eller natriumperiodid i en blanding af acetone og en lavere alkanol, især methanol. Hensigtsmæssigt anvendes oxidationsmidlet i omkring ækvivalente mængder, fortrinsvis højst et 20%'s overskud, og reaktionen afbrydes, såsnart der ikke længere kan påvises udgangsmateriale i reaktionsblandingen. Reaktions-temperaturen kan variere alt efter arten af det anvendte

oxidationsmiddel og kan f.eks. ligge mellem  $-10^{\circ}\text{C}$  og  $50^{\circ}\text{C}$ . Om ønsket kan der til reaktionsmediet yderligere sættes under reaktionsbetingelserne inerte organiske opløsningsmidler, f.eks. aromatiske carbonhydrider, såsom benzen eller toluen. Særlige gunstige har vist sig oxidation

5 ved hjælp af tilnærmelsesvis ækvivalente mængder (indtil 15% overskud) af 3-chlorperbenzoesyre ved lavere temperaturer, f.eks. mellem  $-25^{\circ}\text{C}$  og stuetemperatur.

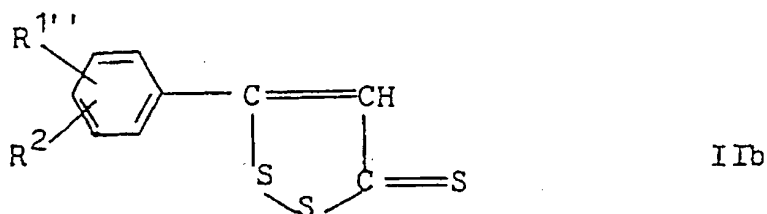
10 Den opnåede forbindelse med formel I kan på i og for sig kendt måde isoleres af reaktionsblandingen og renses.

De som udgangsprodukter anvendte 5-phenyl-3H-1,2-dithiol-3-thion-forbindelser med formel II er kendte forbindelser

15 og/eller kan fremstilles på i og for sig kendt måde eller analogt med kendte metoder.

Således kan man f.eks. til fremstilling af forbindelser med formel IIb

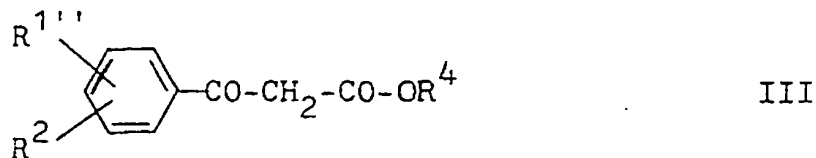
20



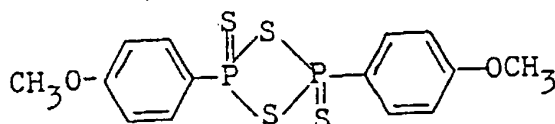
25

30 hvor  $R^{1''}$  har den for  $R_1$  angivne betydning med undtagelse af hydroxy, og  $R^2$  har den ovennævnte betydning på i og for sig kendt måde cycliserende sulphorere en ketoester med den almene formel III

35



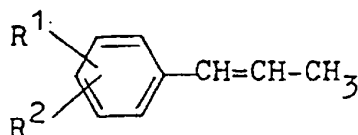
hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den ovenfor angivne betydning, og  $R^4$   
 betyder lavere alkyl, især ethyl, på i og for sig kendt  
 5 måde, f.eks. ved behandling med  $P_4S_{10}$  eller særlig hen-  
 sigtsmæssigt ifølge den af Pedersen og Lawesson beskrevne  
 metode (se tetrahedron 35, (2433-2437) ved omsætning med  
 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-  
 disulfid med formel IV



IV

(= kendt som Lawessons Reagens), fortrinsvis i nærvær af  
 20 elementært svovl. Omsætningen med Lawesson Reagens og  
 elementært svovl sker i et under reaktionsbetingelserne  
 inert opløsningsmiddel, f.eks. et vandfrit aromatisk car-  
 bonhydrid, såsom toluen ved forhøjet temperatur, hen-  
 sigtsmæssigt ved reaktionsblandingsens kogepunkt. Hen-  
 25 sigtsmæssigt anvendes pr. 1 mol ketoester med formel III  
 1-2 mol af forbindelsen med formel IV og 1-2 mol elemen-  
 tært svovl.

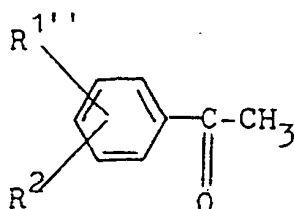
Forbindelsen med formel II kan også fremstilles ved, at  
 30 en olefin-forbindelsen med formel V



V

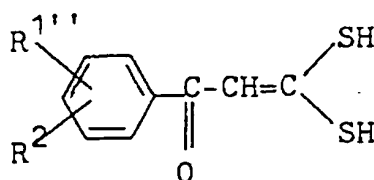
hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den oven for angivne betydning, omsættes med svovl ved forhøjet temperatur i et organisk opløsningsmiddel. Omsætningen gennemføres fortrinsvis ved forhøjet temperatur, f.eks. ved temperaturer mellem 175 og 235 °C under anvendelse af sulfolan som opløsningsmiddel ved den i USA patentskrift nr. 3 847 943 beskrevne metode.

Forbindelser med formel I Ib kan også fås ud fra aceto-phenon-forbindelsen med formel VI



VI

hvor  $R^{1''}$  og  $R^2$  har den oven for angivne betydning, idet man først kondenserer med carbondisulfid i nærvær af en base til forbindelsen med formel VII



VII

hvor  $R^{1''}$  og  $R^2$  har den ovenfor angivne betydning, idet dette mellemprodukt omsættes videre med phosphorpentasulfid til forbindelsen med formel II.

Omsætningen af forbindelser med formel VI med carbondisulfid kan f.eks. gennemføres ved en metode, der er beskrevet af Thuillier (s. Bull. Soc. Chim. France, Serie 5, Memoires presentes a la Soc. Chim. (1959), 1398-1401).  
5 Således foregår omsætningen hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. benzen eller ether, under anvendelse af et tertiært alkalimetalkoholat, f.eks. natriumbutylat eller -amylat. Omsætningen af det herved opnåede mellemprodukt med  $P_2S_5$  sker hensigtsmæssigt i et aromatisk carbonhydrid, såsom toluen eller xyl-  
10 en, ved kogetemperaturen for reaktionsblandingen. Til fremstilling af forbindelser med formel II, hvor  $R^1$  betyder hydroxy, kan tilsvarende forbindelser med formel II, hvor  $R^1$  betyder methoxy, demethyleres på i og for sig  
15 kendt måde. F.eks. kan methoxygruppen fraspaltes ved behandling med pyridiniumchlorid i surt miljø.

Forbindelser med formel I kan ifølge opfindelse anvendes sammen med de sædvanlige farmaceutiske hjælpe- og/eller  
20 bærestoffer til dannelse af faste eller flydende farmaceutiske præparater. Som eksempel på faste præparater kan nævnes orale præparater, såsom kapsler, tabletter, granulater eller drageer eller suppositorier. Faste præparater kan indeholde farmaceutisk sædvanlige uorganiske  
25 og/eller organiske bærestoffer, f.eks. talkum, mælkesukker eller stivelse, foruden farmaceutisk sædvanlige hjælpestoffer, f.eks. blide midler, såsom magnesiumstearat, eller tabletspringmidler. Suppositorier kan indeholde i og for sig kendte suppositoriebasisstoffer. Flydende  
30 præparater, såsom opløsninger, suspensioner eller emulsioner, kan indeholde de sædvanlige fortyndingsmidler, f.eks. vand, eller paraffiner og/eller suspensionsmidler, såsom polyethylenglycol og lignende. Desuden kan tilsættes andre hjælpestoffer, såsom konserveringsmidler, sta-  
35 biliseringsmidler, smagskorrigerende stoffer og lignende.

De aktive stoffer kan på i og for sig kendt måde være blandet med de farmaceutiske hjælpestoffer og/eller bæremedier til formulering af præparater. Til fremstilling af faste lægemiddelpræparater kan de aktive forbindelser f.eks. blandes med hjælpe- og/eller bærestofferne på sædvanlig måde og granuleret i våd eller tør tilstand. Alt efter arten af det anvendte tilsætningsstof kan der eventuelt også ved enkel blanding opnås et direkte tablettet pulver. Granulatet eller pulveret kan direkte fyldes på kapsler eller på sædvanlig måde presses til tabletkerner. Disse kan om ønsket drageres på i og for sig kendt måde.

Opfindelsen illustreres ved hjælp af efterfølgende eksempler, hvortil opfindelsen dog ikke er begrænset.

#### EKSEMPEL 1

##### 5-(4-Chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid

a) 22,7 g (= 0,1 mol) 4-chlorbenzoyleddikesyreethylester, 100 g (= 0,25 mol) Lawessons Reagens (=2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid) og 6,4 g (= 0,2 mol) elementært svovl omrøres i 100 ml vandfrit toluen i 10 timer ved 100 °C. Til oparbejdning bliver reaktionsblandingen indeholdende den dannede 5-(4-chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion afkølet til stuetemperatur, filtreret, og filtratet påført en 300 g kiselgelsøjle. Toluenet elueres med let petroleumether, og dernæst bliver 5-(4-chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion elueret med en blanding af toluen og let petroleumether (50:50). Det opnåede råprodukt renses endnu engang over en kiselgelsøjle under anvendelse af toluen/let petroleumether som elueringsmiddel og omkrystalliseres af toluen. Der fås 9,6 g 5-(4-chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion med et smeltepunkt på 135 °C.



b) 4,9 g (= 0,02 mol) 5-(4-chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion opløses i 60 ml chloroform. Opløsningen afkøles til 0 °C, og til den afkølede opløsning tildryppes en opløsning af 5,3 g 80-90% rent 3-chlorperbenzoesyre  
5 (= ca. 0,026 mol) i 150 ml chloroform. Efter afslutning af tilsætningen, der varer 30 min, bliver den rødt farvede reaktionsblanding henstillet i yderligere 1 time ved 0 °C.

10 Til oparbejdning bliver reaktionsblandingen først vasket med 100 ml vandig mættet natriumbikarbonatopløsning og derefter med vand og tørret over natriumsulfat og filterret. Den filtrerede opløsning inddampes under formindsket tryk ved stuetemperatur til ca. 30 ml og sættes til en  
15 175 g kiselgelsøjle og elueres med chloroform. Derved udskilles først ikke-omsat udgangsmateriale, der kan genvindes, og derpå fås det ved oxidation dannede 5-(4-chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid. De eluatfraktioner, som indeholder S-oxidet, inddampes ved stuetemperatur under formindsket tryk. Inddampningsresten krystalliseres ved tilsætning af let petroleumether. Der fås et  
20 rødt fast stof indeholdende 5-(4-chlorphenyl)-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid, som frafiltreres og hurtigt lufttørres. Der fås således 3,4 g af S-oxidet med et smeltepunkt på 123-125 °C.

#### EKSEMPEL 2

#### 5-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid

30 a) En blanding af 100 g (= 0,41 mol) 5-(4-methoxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion og 335 g (= 2,9 mol) pyridiniumchlorid opvarmes i 4 timer til en temperatur på 210-215 °C. Derefter afkøles reaktionsblandingen til 80 °C og vaskes  
35 med 2 liter varmt vand for at fjerne pyridiniumsaltet. Til remanensen sættes 400 ml 10% vandig natriumhydroxidopløsning. Det udfældede natriumsalt af den dannede 5-(4-

hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion frafiltreres, opløses i 500 ml varmt vand, og 5-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thionen udfældes ved tilsætning af eddikesyre. Bundfaldet suges fra og tørres. Det opnåede råprodukt opløses i 5 en varm blanding af 300 ml ethanol og 25 ml diethylamin, og opløsningen påføres en kort aluminiumoxidsøjle. Søjlen elueres med 100 ml varmt ethanol. Den opnåede røde eluatopløsning inddampes under formindsket tryk til det halve rumfang. Herved udkrystalliserer diethylaminsaltet af 5-10 (4-hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion. De røde krystaller frafiltreres og sættes til 250 ml fortyndet saltsyre. Den derved opnåede suspension omrøres i 1 time ved stuetemperatur derefter bliver det som et fast bundfald udskilte 15 5-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-on frafiltreret, vasket med vand og tørret over phosphorpentoxid. Der fås 23,5 g 5-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion med et smeltepunkt på 192 °C.

b) Til en opløsning af 10 g (= 0,004 mol) 5-(4-20 hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion i 300 ml acetone bliver under kraftig omrøring dryppet en opløsning af 9,4 g 80-90% ren 3-chlorperbenzoesyre (= ca. 0,046 mol) i 200 ml acetone i løbet af 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen opretholdes derefter i yderligere 1 time 25 ved samme temperatur. Det som et rødt bundfald udfældede 5-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid frasuges og tørres over phosphorpentoxid. Der fås 9,4 g af S-oxidet med et smeltepunkt på 118-124 °C.

30 Ved den i ovenstående eksempel beskrevne fremgangsmåde kan fremstilles de i efterfølgende tabel anførte forbindelse med formel I ved oxidation af de tilsvarende forbindelser med formel II.

Tabel 1

	Eksempel nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Smp. i °C
5	3	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Z
	4	H	H	110
	5	2-Cl	4-Cl	129-131
10	6	2-OCH <sub>3</sub>	H	103-104
	7	2-F	H	85
	8	2-Cl	H	82
	9	4-OCH <sub>3</sub>	H	91- 93
15	10	2-NO <sub>2</sub>	4-Cl	108-109
	11	3-OCH <sub>3</sub>	H	120-122 (Z)
	12	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Z
	13	4-CH <sub>3</sub>	H	97
20	14	4-F	H	97
	15	3-CF <sub>3</sub>	H	95- 96
	16	3-Br	4-OCH <sub>3</sub>	107-110
	17	4-OH	3-OCH <sub>3</sub>	184-185
25	18	3-OH	H	182
	19	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O		162
	20	2-CH <sub>3</sub>	H	102-104

30

Z = spaltning

35

EKSEMPEL I

5-(4-Chlorphenyl)-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-holdige  
tabletter

5

Der fremstilles tabletter med følgende sammensætning pr.  
tablet:

	5-(4-chlorphenyl)-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid	15 mg
10	Majsstivelse	65 mg
	Mælkesukker	135 mg
	Gelatine (som 10%-ig opløsning)	6 mg

15 Det aktive stof, majsstivelsen og mælkesukkeret inddampes  
med den 10%-ige gelatineopløsning. Pastaen findeles, og  
det opståede granulat anbringes på en egnet blikplade og  
tørres ved 45 °C. Det tørrede granulat ledes igennem en  
formalingsmaskine og bliver i et blandeapparat blandet  
med følgende hjælpestoffer:

20

	Talkum	5 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
	Majsstivelse	9 mg

25

og dernæst presses til tabletter på 240 mg.

30

35

EKSEMPEL II

5-Phenyl-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-holdige kapsler.

5 Der fremstilles kapsler med følgende sammensætninger:

	5-(4-chlorphenyl)-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid	10 mg
	Lactose	65 mg
	Majsstivelse	40 mg
10	Opløselig stivelse	4 mg
	Magnesiumsstearat	1 mg

15 Det aktive stof blandes med lactose og majsstivelse. Den opståede blanding gennemfugtes med en 15%-ig vandig opløsning af opløselig stivelse der granuleres. Den fugtige masse føres gennem en 1,6 mm sigte, tørres ved 40 °C og dernæst ført gennem en 1,0 mm sigte. Efter blanding af granulatet med magnesiumstearat bliver den opståede blanding indført i mængder på 120 mg i kapsler.

20

Ved den i eksempel II beskrevne metode fremstilles også kapsler, der som aktivt stof indeholder 5-(2-methoxyphenyl)-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid eller 5-(4-fluorphenyl)-3H-1,2-dithiol-3-thion-S-oxid.

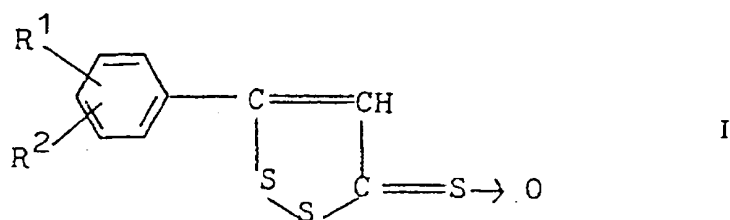
25

30

35

## P a t e n t k r a v :

-----  
 1. 1,2-Dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelsen med den almene  
 5 formel I



15 hvor R<sup>1</sup> betyder hydrogen, alkyl med 1-2 carbonatomer, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, trifluormethyl eller nitro, og

20 R<sup>2</sup> betyder hydrogen, halogen eller lavere alkoxy, eller

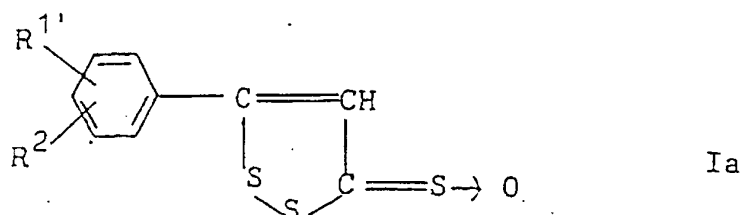
R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hvis de er knyttet til nabostillede carbonatomer sammen betyder alkylendioxy med 1-2 carbonatomer, til anvendelse som lægemiddel.

25 2. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en farmakologisk virksom mængde af en 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelse ifølge krav 1 samt sædvanlige farmaceutiske hjælpe- og/eller bærestoffer.

30 3. Anvendelsen af 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser ifølge krav 1 til fremstilling af hepatoprotektive virksomme lægemidler.

4. 1,2-Dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med den almene formel Ia

5



10

hvor  $R^1$  betyder alkyl med 1-2 carbonatomer, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, trifluormethyl eller nitro, og

15

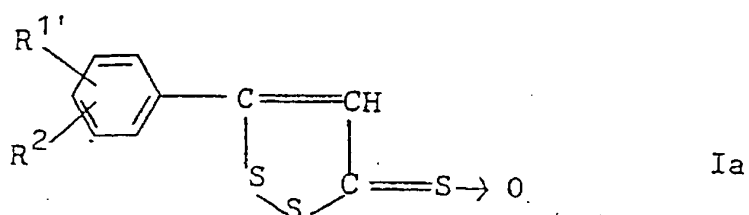
$R^2$  betyder hydrogen, halogen eller lavere alkoxy, eller

$R^1$  og  $R^2$  knyttet til nabostillede carbonatomer tilsammen betyder alkylendioxy med 1-2 carbonatomer.

20

5. Fremgangsmåde til fremstilling af 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelser med den almene formel Ia

25



30

hvor  $R^1$  betyder alkyl med 1-2 carbonatomer, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, trifluormethyl eller nitro, og

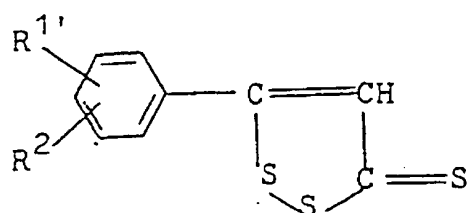
35

$R^2$  betyder hydrogen, halogen eller lavere alkoxy, eller

$R^1$  og  $R^2$  knyttet til nabostillede carbonatomer tilsammen betyder alkylendioxy med 1-2 carbonatomer, k e n d e -

t e g n e t ved, at en 1,2-dithiol-3-thion-forbindelse med den almene formel IIa

5



IIa

10

hvor  $R^1$  og  $R^2$  har den oven for angivne betydning, oxide-res.

15

6. Fremgangsmåde til fremstilling af lægemidler med hepatoprotektive egenskaber, k e n d e t e g n e t ved, at en hepatoprotektiv virksom mængde af 1,2-dithiol-3-thion-S-oxid-forbindelse ifølge krav 1 sammen med sædvanlige hjælpe- og/eller bærestoffer overføres i en egnet lægemiddelformulering.

20

25

30

35