



(B) (11) KUULUTUSJULKAISU  
UTLAGGNINGSSKRIFT

88503

C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 25 03 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 339/04, 409/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansöknung	892571
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.05.89
(24) Alkuperä - Löpdag	26.05.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.11.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.05.88 EP 88401304 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Kali-Chemie Pharma GmbH, Hans-Böckler-Allee 20, 3000 Hannover, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Biard, Dominique, "Beybleu", Channeins, 01190 St. Trivier sur Moignans, France, (FR)
2. Christen, Marie-Odile, 27, avenue Marceau, 75016 Paris, France, (FR)
3. Dansette, Patrick, 7, rue Beccaria, 75012 Paris, France, (FR)
4. Jasserand, Daniel, 2, allée d'Andrezieux, 75018 Paris, France, (FR)
5. Mansuy, Daniel, 192, rue de Vaugirard, 75015 Paris, France, (FR)
6. Sassi, Amor, 9, Fahrat Hachal, Beni Hassan par Monastir, Tunisia, (TN)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Borenus & Co Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

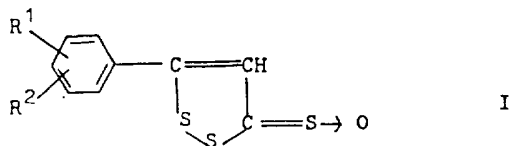
**Menetelmä uusien, farmakologisesti arvokkaiden 1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteiden valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning av nya, farmakologiskt värdefulla 1,2-ditiol-3-tion-S-oxidföreningar**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE C 855865 (12 q 27)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö kohdistuu uusien, fenyylirenkaastaan mahdollisesti substituotuneiden, kaavan I



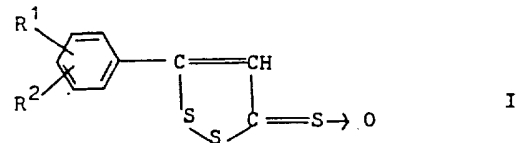
missä

R<sup>1</sup> tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1...2 hiiliatomia, alempaa alkoksia, hydroksia, halogeenia, trifluorimetyyliä tai nitroa, ja R<sup>2</sup> tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempaa alkoksia, tai

R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin ja tarkoittavat yhdessä 1...2 hiiliatomia käsittävää alkylendioksia,

mukaisten 5-fenyyl-3H-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiin valmistamiseen. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää vaikuttavana aineena maksaa suojaavissa lääkkeissä.

Uppfinningen avser framställning av nya 5-fenyl-3H-1,2-ditiol-3-tion-S-oxider som eventuellt är substituerade i fenylringen och som har formeln I



där

R<sup>1</sup> betecknar alkyl med 1...2 kolatomer, lägre alkoxi, hydroxi, halogen, trifluormetyl eller nitro, och

R<sup>2</sup> betecknar väte, halogen eller lägre alkoxi, eller

R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> är bundna till närliggande kolatomer och betecknar tillsammans alkylendioksi med 1...2 kolatomer.

Dessa föreningar kan användas som verksamt ämne i läkemedel som skyddar levern.

Menetelmä uusien, farmakologisesti arvokkaiden  
1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteiden valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av nya, farmakologiskt  
värdefulla 1,2-ditiol-3-tion-S-oxidföreningar

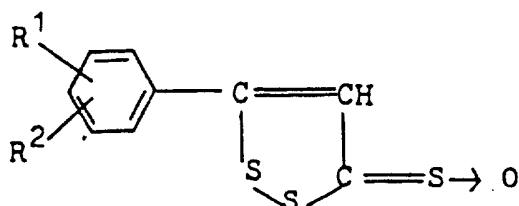
Oheinen keksintö kohdistuu uusiin 1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteisiin, joilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti maksaa suojaavia ominaisuuksia. Nämä yhdisteet ovat farmakologisia vaikuttavia aineita, erityisesti suurissa nisäkkäissä, erityisesti ihmisessä esiintyvien maksavaurioiden hoitamiseksi ja ennaltaehkäisemiseksi.

5-fenyyli-3H-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidi tunnetaan trititionien hapettumisreaktioihin kohdistuvista tutkimuksista, joita on kuvattu julkaisuissa Perez et al., Liebigs Ann. Chem. 1981, 1510...1512, Tamayaki et al., Chem. Lett. 1980, 619...620 sekä Behringer et al., Phosphorus and Sulfur, 12 (1981), 115...122. Tälle yhdisteelle ei olla kuitenkaan toistaiseksi esitetty minkäänlaista farmakologista vaikutusta.

Anetoltrititioni [= 5-(4-metoksifenyyli)-3H-1,2-ditioli-3-tioni]] on kaupallisesti saatava, sapen erityistä edistävä lääke (kauppanimikkeet Sulfarlem<sup>®</sup>, Felvitin<sup>®</sup>), jolla tiedetään olevan myös maksaa suojaavia ominaisuuksia.

Oheinen keksintö perustuu tehtävään kehittää uusia lääkeaineita maksavaurioiden ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Keksintö perustuu edelleen tehtävään valmistaa uusia 1,2-ditioli-3-tioni-johdannaisia, joilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Keksinnön puitteissa todettiin, että yleisen kaavan I



I

missä  $R^1$  tarkoittaa alempaa, eli 1...2 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, alempaa alkoksia, hydroksia, halogeenia, trifluorimetyyliä tai nitroa, ja  $R^2$  tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempaa alkoksia, tai  $R^1$  ja  $R^2$  ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin ja tarkoittavat yhdessä alempaa, eli 1...2 hiiliatomia käsittävää alkyleenidioksia, mukaisilla uusilla 1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja erityisesti maksaa suojaavia ominaisuuksia.

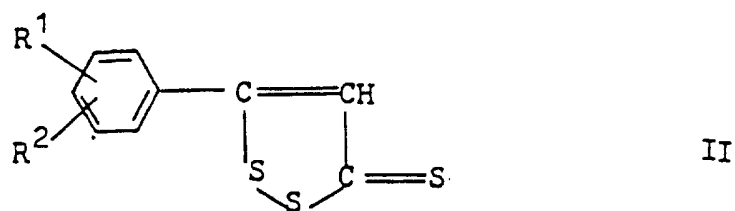
Niiden tunnusomaisena piirteenä on erityisesti se, että ne suojaavat maksaa ulkopuolisten, maksalle myrkyllisten aineiden vahingollisilta vaikutuksilta, ja että niiden siedettävyys on hyvä ja myrkyllisyys vähäinen.

Kaavan I mukaisia 1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteitä voidaan käyttää niiden farmakologisten ominaisuuksien, erityisesti niiden maksaa suojaavan vaikutuksen ansiosta lääkeaineina erityisesti maksavaurioiden ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi, jotka maksavauriot voivat johtua esimerkiksi lääkeaineiden, kemiallisten myrkyjen tai säteilyn maksalle myrkyllisestä annoksesta.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden jäännöksissä  $R^1$  ja  $R^2$  läsnäolevat alemmat alkyyliryhmät voivat olla suora- tai haaraketjuisia ja niissä on erityisesti 1...2 hiiliatomia. Alemmat alkoksiryhmät  $R^1$  tai  $R^2$  tarkoittavat erityisesti metoksia. Halogeenisubstituentteina  $R^1$  tai  $R^2$  tulevat kyseeseen fluori, kloori tai bromi, erityisesti kloori tai fluori.

Mikäli  $R^1$  tarkoittaa alkyyliryhmää, se on edullisesti metyyli ja se sijaitsee edullisesti 2- tai 3-asemassa. Halogeenisubstituentit  $R^1$  sijaitsevat edullisesti 4-asemassa.  $R^2$  on edullisesti vety.

Keksinnön mukaan uusia, kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että yleisen kaavan II



missä  $R^1$  ja  $R^2$  ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset 1,2-ditioli-3-tioniyhdisteet hapetetaan.

Kaavan I mukaisilla 5-fenyyl-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti maksaa suojaavia ominaisuuksia, ja niiden tunnusomaisena piirteenä on hyvä siedettävyys ja vähäinen toksisuus.

Täten nämä aineet kykenevät suojaamaan maksaa vahingoittavilta vaikutuksilta, esimerkiksi maksalle myrkyllisten ulkopuolisten aineiden nauttimisen jälkeen ilmaantuvilta maksavaurioilta, tai vaikuttamaan niitä vastaan.

On tunnettua, että lukuisat kemialliset aineet sekä lääkeaineet voivat aiheuttaa liian suurina annoksina maksasolujen vaurioitumista ja johtaa maksasolujen hajoamiseen (sytolyysiin) ja maksanekroosiin. Maksan sytolyttisissä vaurioissa eräitä transaminaaseja vapautuu tavallista enemmän vahingoittuneista maksasoluista verenkiertoon. Täten maksavaurioiden tapauksessa näiden transaminaasien pitoisuus veressä on suurentunut ja näiden transaminaasien seerumiaktiivisuuden mittaaminen on eräs mahdollisuus todeta maksavauriot ja arvioida niiden suuruus.

Eräs tunnettu maksaa vaurioittava aine on esimerkiksi asetaminofeeni [= parasetamol = 4-(N-asetyyliamino)-fenoli], jota käytetään yleisesti fysiologisesti siedettyinä annoksina kipulääkkeenä, mutta joka suurina annoksina on voimakas hepatotoksinen aine. Asetaminofeenin suuret annokset johtavat myös jyrksijöissä ihmisen maksanekroosia vastaaviin maksavaurioihin. Tästä syystä asetaminofeenia käytetään hepatotoksisena standardiaineena tavanomaisissa farmakologisissa eläinkokeissa

testattavien aineiden maksaa suojaavien ominaisuuksien arvioimiseksi.

Kaavan I mukaisilla aineilla on erinomaisesti suojaava vaikutus asetaminofeenin maksaa vaurioittavia vaikutuksia vastaan, mikä nähdään jäljempänä kuvatuista farmakologisista standardieläinkokeista.

Asetaminofeenin käyttäytyminen aineenvaihdunnassa ja hepatotoksinen vaikutus on kuvattu kirjallisuudessa yksityiskohtaisesti. Näin ollen on tunnettua, että asetaminofeenin metaboliittien konjugoitumisella glutationiin on olennainen osa asetaminofeenin myrkyvaikutuksen hävittämisessä ja asetaminofeenin poistumisessa, ja että sen hepatotoksiset vaikutukset ovat erityisen voimakkaita, kun soluissa vallitsee glutationin puute, esimerkiksi yliannostuksen seurauksena. Edelleen tunnetaan, että hepatotoksisuus johtuu osittain aineenvaihdunnassa muodostuneen reaktiivisen aineen kovalenttisesta sitoutumisesta maksakudoksen makromolekyyleihin ja että solukalvon lipidien peroksidaatiolla sekä siitä johtuvalla reaktiivisten radikaalien, mm happiradikaalien, ylituotannolla on ratkaiseva merkitys asetaminofeenin hepatotoksisuudelle. Täten kaavan I mukaisten 5-fenyyli-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteiden maksaa suojaavaa vaikutusta asetaminofeenin indusoimaa vaurioitumista vastaan voidaan pitää osoituksena siitä, että näillä yhdisteillä on lipidien peroksidaatiota estäviä ominaisuuksia, ja että ne voivat toimia hapettumisen estoaineina sekä radikaalien sitoijina.

DE patenttijulkaisusta 855 865 tunnetaan menetelmä lähtöaineena käytetyn, kaavan II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi. Keksinnön kohteena olevat uudet ditiolitioni-S-oksidi-yhdisteet eroavat kemialliselta rakenteeltaan niin huomattavasti aikaisemmin tunnetuista, kaavan II mukaisista lähtöaineena toimivista ditiolitioniyhdisteistä, että lähtöaineiden farmakologisten vaikutusten tunteminen ei antanut alan ammattimiehelle tietoa siitä, minkälaiset farmaseuttiset ominaisuudet

kemiallisesti erilaisilla ditiolitioni-S-oksidiyhdisteillä tulisi olemaan.

Edellä sivulla 1 mainitusta Behringer et al:n julkaisusta ilmenee mm., että ditiolirenkaassa SO-substituentin vaikutus on yleensä päinvastainen verrattuna samassa renkaassa olevan S-substituentin vaikutukseen.

Sulfoksidiryhmän muodostaminen on rakenteellisesti merkittävä muutos rikkipitoisessa molekyylissä ja tällaisella muutoksella oletetaan olevan suurta merkitystä myös molekyylin kemiallis-farmakologisiin ominaisuuksiin. Näin muunnetun molekyylin ominaisuuksien ennustaminen edeltäkäsinkin ei kuitenkaan ole mahdollista, niinkuin ei yleensääkään pystytä ennustamaan kemiallisen rakenteenmuutoksen vaikutusta farmakologisen kemian yhteydessä.

Aikaisemman tekniikan perusteella tunnetaan suuri joukko farmaseuttisesti käytettyjä rikkipitoisia yhdisteitä, joilla on erilaiset kemialliset rakenteet ja vastaavasti erilaiset ominaisuudet. Näiden yhdisteiden kemiasta tiedetään, että S-oksidin muodostaminen rikkiatomiin yleensä johtaa voimakkaaseen tai täydelliseen tehonmenetykseen. Yleiskatsausjulkaisussa M. Mitchard, "Drug Metabolism and Drug Interactions" (Vol 6, 1988, sivut 183-202) on useita esimerkkejä lääkekemiassa käytetyistä rikkiyhdisteistä. Näin tunnetaan esimerkiksi psykoterauttisesti vaikuttava fenotiatsiini, joka in vivo hapettuaan muodostaa inaktiivisia metaboliitteja. Esimerkiksi klooripromatsiinista saadaan hapettamalla inaktiivinen yhdiste; tioridatsiinin metyylimerkaptosubstituentin rikkiatomin hapettaminen sulfodioksiryhmäksi ilman että vaikutetaan tiatsiiniinrenkaan rikkiatomiin, johtaa uuteen yhdisteeseen, eli mesoridatsiiniin, joka tosin on farmakologisesti aktiivinen, mutta jonka vaikutusprofiili on täysin muuttunut. Tämä osoittaa miten vaikeasti ennustettavissa erilaiset rikkiatomin hapetukset ovat, kun on kyseessä farmakologinen vaikutus.

Tunnetaan myös ennestään tulehdusta vastustava aryylietikka-happojohdannainen jossa on metyyylitio-S-oksidirymä, eli nimellä Sulindac kulkeva yhdiste, jota vastaava, rikkiatomistaan hapettamaton yhdiste C toimii 500 kertaa voimakkaammin syklo-oksigenaasi-järjestelmän tukahduttajana. Tunnetaan myös neljä H<sub>2</sub>-reseptori-antagonistisesti vaikuttavaa yhdistettä vatsahaavauman ennaltaehkäisemiseksi, joiden yhdisteiden joukossa ovat kaupallisesti käytetyt tuotteet simetidiini, famotidiini ja nitsatidiini, joissa yhdisteissä on alkyylitioetteriryhmä ja joiden vastaavat sulfoksidit ovat täysin inaktiivisia.

Edellä esitetystä ilmenee selvästi, että missään tapauksessa ei voida yleisesti ennustaa millä tavalla farmakologisesti aktiivisen yhdisteen rikkiatomin hapettaminen tulee vaikuttamaan ko. yhdisteen aktiivisuuteen, vaikka yleisesti voidaan odottaa että hapettaminen johtaa olennaiseen vaikutuksen heikentymiseen.

Näin ollen on erittäin yllättävää että nyt esillä olevassa keksinnössä kaavan II mukaisen tunnetun ditiolitioniyhdisteen S-substituentin hapettaminen SO-substituentiksi johtaa uusiin farmakologisesti arvokkaisiin yhdisteisiin.

#### Farmakologisten kokeiden kuvaus

A) Tapa, jolla määritetään suojavaikutus ylisuuren asetaminofeeniannoksen aiheuttamaa kuolleisuutta vastaan hiirissä

Näissä kokeissa käytettiin kulloinkin 20...30 naarashiirestä, joiden ruumiinpaino on noin 20 g, muodostettuja ryhmiä. Eläimille annetaan kokeen aikana päivittäinen ravintoannos, ja niiden käytettävissä on rajattomasti vettä, jonka pH on 3.

Eläimet myrkytetään antamalla niille i.p. 1000 mg/kg asetaminofeenia, joka on suspendoitu 0,5 ml:aan arabikummin vesiliuosta.

Ennen myrkyn antamista yhden koeryhmän eläimille annetaan 50 mg/kg suspensiona olevaa testattavaa ainetta suun kautta mahalaukun avulla. Yhdelle, yhtä monesta eläimestä muodostuvalle vertailuryhmälle annetaan vain suspendoivaa ainetta tuntia ennen myrkyn antamista.

Kuuden vuorokauden pituisen ajanjakson aikana kuolleiden eläinten lukumäärä merkitään muistiin ja sen perusteella lasketaan aineen suojavaikutus saavutettuna prosentuaalisena suojana (koeryhmässä kuolleiden eläinten lukumäärän ja vastaavassa vertailuryhmässä kuolleiden eläinten lukumäärän erotus jaettuna eläinten lukumäärällä ryhmää kohden).

Seuraava taulukko A esittää edellä kuvatus koemenetelmän mukaisesti saadut tulokset. Kaavan I mukaisten yhdisteiden yhteydessä mainitut esimerkkinumeroit viittaavat jäljempänä esitettyihin valmistusesimerkkeihin.

#### Taulukko A

Suoja vaikutus asetaminofeenin indusoimaa kuolleisuutta vastaan hiirissä			
Esim. no.	Kuolleiden eläinten lkm. / eläinten kokonaislkm. koeryhmässä	%	
		kuolleita eläimiä	saavutettu suoja-%
11	1/20	5	94,6
12	4/20	20	78,4
14	2/20	10	89,2
6	3/30	10	89,2
7	6/30	20	78,4
8	14/30	47,6	49,6
9	3/30	10	89,2
1	3/30	10	89,2
5	9/30	30	67,6
Vertailu- eläinryhmä	648/700	92,6	



B) Tapa, jolla määritetään suojavaikutus seerumin transaminaasiarvojen kohoamiseen johtavaa, asetaminofeenilla indusoitua maksavauriota vastaan hiirissä

Näissä kokeissa käytetään naarashiiriä, joiden ruumiinpaino on noin 25 g. Eläimet saavat ravintoannoksen ja niiden käytettävissä on rajattomasti vettä, jonka pH on 3.

Eläimet myrkytetään antamalla niille i.p. 450 mg/kg asetaminofeenia suspendoituna 0,5 ml:aan arabikummin vesiliuosta.

Tuntia ennen myrkyn antamista eläimille annetaan ennalta ehkäisevästi 75 mg/kg testattavaa ainetta suspensiona suun kautta mahaletkun avulla. Vertailueläinryhmä saa vain suspendoivaa ainetta tuntia ennen myrkyn antamista.

Eläimet tapetaan 18 tunnin kuluttua asetaminofeenin antamisesta ja niiden veri poistetaan avaamalla kaulavaltimo.

Kulloinkin kahdesta eläimestä saadut verinäytteet laitetaan koeputkeen, niiden annetaan seisoa huoneen lämpötilassa 2...3 tuntia, niitä dekantoidaan tunti 4 °C:n lämpötilassa, minkä jälkeen niitä sentrifugoidaan nopeudella 2500 x g 10 minuuttia.

Ylempänä kerroksena erottunut seerumi laitetaan muovisiin koeputkiin, joissa määritetään transaminaasien SGOT (= seerumin glutamaatti-oksaaliasetaatti-transaminaasi) ja SGPT (= seerumin glutamaatti-pyruvaatti-transaminaasi) aktiivisuus kansainvälisinä yksikköinä/l/min sinänsä tunnetuilla standardimenetelmillä järjestön Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie suositteluissa optimoiduissa standardisointiolosuhteissa (katso Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8 (1970), 658...660, sekä sama julkaisu, 10 (1972), 281...283). Aktiivisuudet mitataan aallonpituudella 334 nm käyttäen automaattista spektrofotometriä (yhtiön Eppendorf spektrofotometri no. 61) sekä yhtiön Boehringer-Mannheim reagenssipakkausta GOT- ja GPT-määrityksiä varten (yhtiön Boehringer-Mannheim GmbH auto-

maattipakkaukset GOT ja GPT opt, Diagnostica no. 258 822 ja 258 784).

Edellä kuvatun koemenetelmän mukaisesti saadut tulokset on esitetty taulukossa B. Tässä taulukossa transaminaasiaktiivisuudet on esitetty kansainvälisinä yksikköinä/l/min. Käsittelemättömien vertailueläinryhmien ja esikäsiteltyjen koe-eläinryhmien tapauksessa taulukossa on esitetty kullekin ryhmälle yksittäisistä tuloksista muodostettu keskiarvo (m) sekä standardipoikkeama (sem). Lisäksi taulukossa on laskettu ja esitetty suojavaikutus saavutettuna prosentuaalisena suojana (seerumiaktiivisuuksien keskiarvojen ero vertailuryhmän ja esikäsitellyn koe-eläinryhmän välillä jaettuna vertailueläinryhmän keskiarvolla.

Taulukko B

Esim. no.	Asetaminofeenin indusoima transaminaasiaktiivisuus käsittelemättömissä vertailueläinryhmissä		Asetaminofeenin indusoima transaminaasiaktiivisuus esikäsitellyissä koe-eläinryhmissä		Suoja-% asetaminofeenin indusoimaa transaminaasi- aktiivisuutta vastaan			
	eläinten lkm. / ryhmä	aktiivisuus* (m ± sem)		eläinten lkm. / ryhmä	aktiivisuus* (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
1	46	1811±330	2170±434	18	205±8	69±6	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±3	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

\* kansainvälisinä yksikköinä/l/min

Kaavan I mukaiset yhdisteet soveltuvat farmakologisten ominaisuuksiensa, erityisesti maksaa suojaavien vaikutustensa ansiosta maksavaurioiden ennaltaehkäisemiseen ja hoitoon. Näin ollen näillä aineilla voidaan ennaltaehkäistä ja hoitaa patologisia tiloja, joihin liittyy maksavaurioita, esimerkiksi maksakirroosia, hepatotoksisista kemikaaleista kuten kasvien torjunta-aineista, lääkkeiden hepatotoksisista liika-annoksista, hepatotoksisia sivuvaikutuksia aiheuttavilla lääkeaineilla hoitamisesta, esimerkiksi syövän kemoterapiasta, hepatotoksisista säteilyvaurioista, esimerkiksi syövän sädehoidosta, johtuvia tahallisia tai tahattomia myrkytyksiä.

Käytetyt annokset voivat vaihdella yksilöllisesti ja ne riippuvat luonnollisestikin käsiteltävästä tilasta, käytetystä aineesta sekä käyttömuodosta. Yleisesti suurissa nisäkkäissä, erityisesti ihmisissä, voidaan kuitenkin käyttää lääkemuotoja, joiden yksikköannos sisältää 5...50 mg vaikuttavaa ainetta.

Keksinnön mukaan kaavan II mukaisten yhdisteiden hapettaminen vastaaviksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi voidaan toteuttaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä 1,2-ditioli-3-ionien hapettamiseksi vastaaviksi S-oksideiksi, esimerkiksi edellä mainituissa julkaisuissa kuvatuilla menetelmillä.

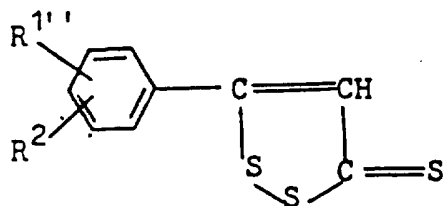
Edellä mainituissa kirjallisuusviitteissä sopiviksi hapettimiksi on esitetty esimerkiksi vetyperoksidi hydroksiryhmiä

sisältävän orgaanisen liuottimen, esimerkiksi etikkahapon tai metanolin, läsnäollessa, peretikkahappo aromaattisessa hiilivedyissä kuten bentseenissä, 3-klooriperbentsoehappo reaktioolosuhteissa inertissä aproottisessa liuottimessa, esimerkiksi halogeenihiilivedyissä kuten dikloorimetaanissa tai kloroformissa tai myös asetonissa, tai natriumperjodidi asetonin ja alemman alkoholin, erityisesti metanolin seoksessa. Hapettavia aineita käytetään tarkoituksenmukaisesti ekvivalentteina määrinä, edullisesti korkeintaan 20 %:n ylimäärinä, ja reaktio keskeytetään heti, kun reaktioseoksessa ei voida enää todeta lähtömateriaalia. Reaktiolämpötila voi vaihdella käytetyn hapettimen mukaan ja se voi olla esimerkiksi -10...+50 °C. Toivottaessa reaktioväliaineeseen voidaan vielä lisätä muita, reaktio-olosuhteissa inerttejä orgaanisia liuottimia, esimerkiksi aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeniä tai toluenia. Erityisen edulliseksi on osoittautunut hapettaminen suunnitellun ekvivalentilla määrällä (korkeintaan 15 %:n ylimäärällä) 3-klooriperbentsoehappoa matalissa lämpötiloissa, jotka ovat esimerkiksi -25 °C:sta huoneen lämpötilaan.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa reaktioseoksesta sinänsä tunnetulla tavalla.

Lähtötuotteina käytettävät, kaavan II mukaiset 5-fenyyl-3H-1,2-ditioli-3-tioniyhdisteet ovat tunnettuja ja/tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä tai analogisesti sinänsä tunnettujen menetelmien kanssa.

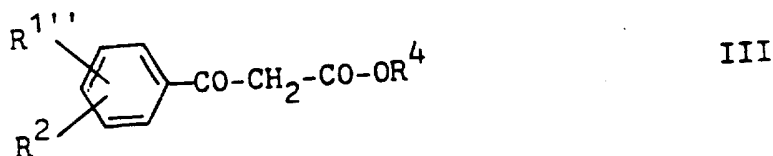
Täten esimerkiksi kaavan IIb



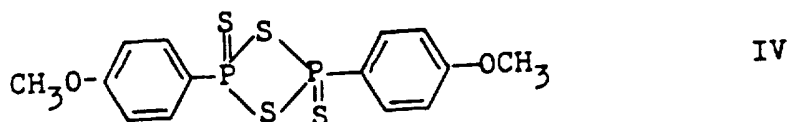
IIb

missä R<sup>1'</sup> on edellä symbolin R<sup>1</sup> yhteydessä esitetyn määritelmän mukainen hydroksia lukuunottamatta ja R<sup>2</sup> on edellä esitetyn määritelmän mukainen, mukainen yhdiste voidaan valmistaa

siten, että kaavan III

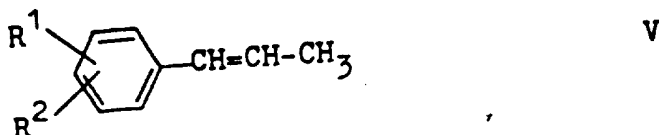


missä  $R^{1''}$  ja  $R^2$  ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja  $R^4$  on alempi alkyyli, erityisesti etyyli, mukaiseen ketoesteriin liitetään syklisoivasti rikkiä sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi käsittelemällä yhdisteellä  $P_4S_{10}$ , tai erityisen edullisesti Pedersen:in ja Lawesson:in kuvaamalla menetelmällä (katso Tetrahedron 35, 2433...2437), jossa se saateetaan reagoimaan kaavan IV



mukaisen 2,4-bis(4-metoksifenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfididin (joka tunnetaan Lawesson:in reagenssina) kanssa edullisesti alkuaineena olevan rikin läsnäollessa. Reaktio Lawesson:in reagenssin ja alkuaineena olevan rikin kanssa toteutetaan reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi vedettömässä aromaattisessa hiilivedyissä kuten toluenissa, korotetussa lämpötilassa, tarkoituksenmukaisesti reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Tarkoituksenmukaisesti kaavan III mukaisen ketoesterin yhtä moolia kohden käytetään 1...2 moolia kaavan IV mukaista yhdistettä ja 1...2 moolia alkuainerikkiä.

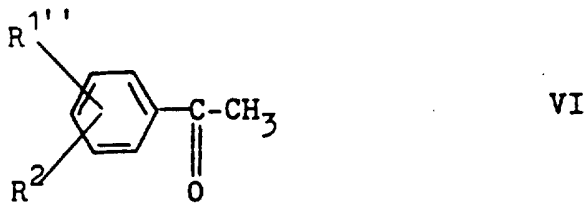
Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan myös saada siten, että kaavan V



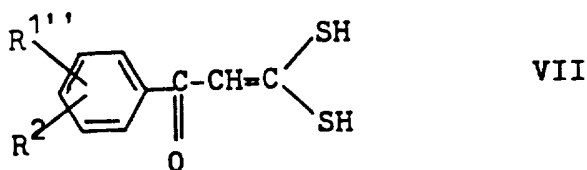
missä  $R^1$  ja  $R^2$  ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset olefiiniyhdisteet saatetaan reagoimaan rikin kanssa korotetussa lämpötilassa orgaanisessa liuottimessa. Tämä reaktio toteutetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi alueella 175...235 °C olevassa lämpötilassa käyttäen

liuottimena sulfolaania ja noudattaen US-patenttijulkaisussa 3 847 943 kuvattua menetelmää.

Kaavan IIB mukaisia yhdisteitä voidaan myös saada lähtemällä kaavan VI



missä R¹ ja R² ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisista asetofenoniyhdisteistä siten, että ne kondensoidaan ensin rikkihiilellä emäksen läsnäollessa kaavan VII mukaisiksi yhdisteiksi,



missä R¹ ja R² ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, minkä jälkeen nämä välituotteet saatetaan reagoimaan fosforipentasulfidin kanssa kaavan II mukaisiksi yhdisteiksi.

Kaavan VI mukaisten yhdisteiden reaktio rikkihiilen kanssa voidaan toteuttaa esimerkiksi menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Thuillier et al., Bull. Soc. Chim. France, Serie 5, Memoires presentes à la Soc. Chim. (1959). Näin ollen reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi bentseenissä tai eetterissä käyttäen tertiääristä alkalimetallialkoholaattia, esimerkiksi natriumbutylaattia tai -amylaattia. Tällä tavalla saatujen välituotteiden reaktio yhdisteen P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> kanssa toteutetaan tarkoituksenmukaisesti aromaattisessa hiilivedyissä kuten tolueenissa tai ksyleenissä, reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Kaavan II, jossa R¹ tarkoittaa hydroksia, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi vastaavista kaavan II, jossa R¹ tarkoittaa metoksia, mukaisista yhdisteistä voidaan poistaa metyyli si-

nänsä tunnetulla tavalla. Metoksiryhmä voidaan esimerkiksi lohkaista happamana irti pyridiniumkloridilla käsittelemällä.

Keksinnön mukaisesti kaavan I mukaisia yhdisteitä on voitu sisällyttää tavanomaisten farmaseuttisten apu- ja/tai kantaja-aineiden kanssa kiinteisiin tai juokseviin farmaseuttisiin valmisteisiin. Esimerkkeinä kiinteistä valmisteista voidaan mainita suun kautta annettavat valmisteet kuten kapselit, tabletit, rakeet tai pinnoitetut tabletit, tai myös peräpuikot. Kiinteät valmisteet voivat sisältää farmaseuttisesti tavallisia epäorgaanisia ja/tai orgaanisia kantaja-aineita kuten esimerkiksi talkkia, maitosokeria tai tärkkelystä farmaseuttisesti tavallisten apuaineiden kuten luisteaineiden, esimerkiksi magnesiumstearaatin, tai tabletteja hajottavien aineiden ohella. Peräpuikot voivat sisältää sinänsä tunnettuja peräpuikkojen perusaineita. Juoksevat valmisteet kuten liuokset, suspensiot tai emulsiot voivat sisältää tavanomaisia laimentimia, esimerkiksi vettä tai paraffiinia, ja/tai suspendoivia aineita kuten polyetyleeniglykolia ja muita vastaavia. Valmisteisiin on voitu lisätä muita apuaineita, kuten esimerkiksi säilöntäaineita, stabiloivia aineita, makua parantavia aineita ja muita vastaavia.

Vaikuttavat aineet voidaan sekoittaa ja valmistaa tuotteiksi sinänsä tunnetulla tavalla farmaseuttisten apu- ja/tai kantaja-aineiden kanssa. Kiinteiden lääkemuotojen valmistamiseksi vaikuttavat aineet voidaan esimerkiksi sekoittaa tavanomaisella tavalla apu- ja/tai kantaja-aineisiin ja tämä seos voidaan rakeistaa märkänä tai kuivana. Käytettyjen lisäaineiden tyyppistä riippuen suoraan tableteiksi puristettavaa jauhetta voidaan mahdollisesti saada myös yksinkertaisella sekoituksella. Rakeet tai jauhe voidaan täyttää suoraan kapselisiin tai se voidaan puristaa tavalliseen tapaan tablettiytimiksi. Ne voidaan toivottaessa pinnoittaa tunnetulla tavalla.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä, sen laajuutta kuitenkin millään tavalla rajoittamatta.



Esimerkki 1

5-(4-kloorifenyyl)-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidi

a) 22,7 g (0,1 mol) 4-klooribentsoyylietikkahapon etyyliesteeriä, 100 g (0,25 mol) Lawessonin reagenssia [2,4-bis(4-metoksisfenyyli)-1,3-ditia-2,4-difosfetaani-2,4-disulfidi] ja 6,4 g (0,2 mol) alkuainerikkiä sekoitetaan 100 ml:ssa vedetöntä tolueenia 10 tuntia 100 °C:n lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten muodostuneen 5-(4-kloorifenyyl)-1,2-ditioli-3-tionin sisältävä reaktioseos jäädytetään huoneen lämpötilaan, suodatetaan ja suodos kaadetaan 300 g silikageeliä sisältävään kolonniin. Tolueeni eluoidaan kevyellä petroolieetterillä ja tämän jälkeen 5-(4-kloorifenyyl)-1,2-ditioli-3-tioni eluoidaan tolueenin ja kevyen petroolieetterin seoksella (50:50). Saatu raakatuote puhdistetaan toiseen kertaan silikageelikolonilla käyttäen eluenttina tolueenin ja kevyen petroolieetterin seosta ja se kiteytetään uudestaan tolueenista. Tällöin saadaan 9,6 g 5-(4-kloorifenyyl)-1,2-ditioli-3-tionia, jonka sulamispiste on 135 °C.

b) 4,9 g (0,02 mol) 5-(4-kloorifenyyl)-1,2-ditioli-3-tionia liuotetaan 60 ml:aan kloroformia. Liuos jäädytetään 0 °C:n lämpötilaan ja tähän jäädytettyyn liuokseen lisätään pisarottain liuos, joka sisältää 5,3 g 80...90 %:sesti puhdasta 3-klooriperbentsoehappoa (noin 0,026 mol) 150 ml:ssa kloroformia. Noin 30 minuuttia kestävän lisäyksen päätyttyä punaiseksi värjäytynyttä reaktioseosta pidetään edelleen tunnin ajan 0 °C:n lämpötilassa.

Reaktioseoksen jatkokäsittelyä varten se pestään ensin 100 ml:lla natriumbikarbonaatin kylläistä vesiliuosta ja sitten vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja suodatetaan. Suodatettu liuos haihdutetaan alennetussa paineessa ja huoneen lämpötilassa noin 30 ml:ksi ja kaadetaan 175 g silikageeliä sisältävään pylvääseen ja eluoidaan kloroformilla. Tällöin reagoimatta jäänyt lähtömateriaali poistuu kolonnista ensin ja se

saadaan täten talteen, ja tämän jälkeen saadaan hapettumisreaktiossa muodostunut 5-(4-kloorifenyyli)-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidi. S-oksidia sisältävät eluoituneet fraktiot haihdutetaan huoneen lämpötilassa ja alennetussa paineessa. Saatu jäännös kiteytetään lisäämällä kevyttä petroolieetteriä. Punaisena kiintoaineena saatu 5-(4-kloorifenyyli)-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidi erotetaan suodattamalla ja kuivataan nopeasti ilmassa. Tällöin saadaan 3,4 g S-oksidia, jonka sulamispiste on 123...125 °C.

#### Esimerkki 2

5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidi

a) Seosta, joka sisältää 100 g (0,41 mol) 5-(4-metoksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tionia ja 335 g (2,9 mol) pyridiniumkloridia, kuumennetaan 4 tuntia alueella 210...215 °C olevassa lämpötilassa. Sitten reaktioseoksen annetaan jäähtyä 80 °C:n lämpötilaan ja se pestään 2 litralla lämmintä vettä pyridiniumsuolan poistamiseksi. Jäännökseen lisätään 400 ml natriumhydroksidin 10 %:sta vesiliuosta. Muodostuneen 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tionin saostunut natriumsuola erotetaan suodattamalla, se liuotetaan 500 ml:aan lämmintä vettä ja 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tioni saostetaan etikkahappoa lisäämällä. Sakka erotetaan imulla ja kuivataan. Saatu raakatuote liuotetaan lämpimään seokseen, joka sisältää 300 ml etanolia ja 25 ml dietyyliamiinia, ja tämä liuos kaadetaan lyhyeen, alumiinioksidia sisältävään kolonniin. Kolonni eluoidaan 100 ml:lla lämmintä etanolia. Saatu punainen eluaattiliuos haihdutetaan puoleen tilavuuteen alennetussa paineessa. Tällöin 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tionin dietyyliamiinisuola kiteytyy. Punaiset kiteet erotetaan suodattamalla ja ne sekoitetaan 250 ml:aan laimennettua suolahappoa. Täten saatua suspensiota sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Sitten kiinteänä sakkana erottunut 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tioni suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan fosforipentoksidilla. Tällöin saadaan 23,5 g 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tionia, jonka sulamispiste on 192 °C.

b) Liuokseen, joka sisältää 10 g (0,004 mol) 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tionia 300 ml:ssa asetonia, lisätään pisaroiittain voimakkaasti sekoittaen tunnin aikana huoneen lämpötilassa liuos, joka sisältää 9,4 g 80...90 %:sesti puhdasta 3-klooriperbentsoehappoa (noin 0,046 mol) 200 ml:ssa asetonia. Sitten reaktioseosta pidetään edelleen tunnin ajan samassa lämpötilassa. Punaisena sakkana erottunut 5-(4-hydroksifenyyli)-1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidi erotetaan imulla ja kuivataan fosforipentoksidilla. Tällöin saadaan 9,4 g S-oksidiä, jonka sulamispiste on 118...124 °C.

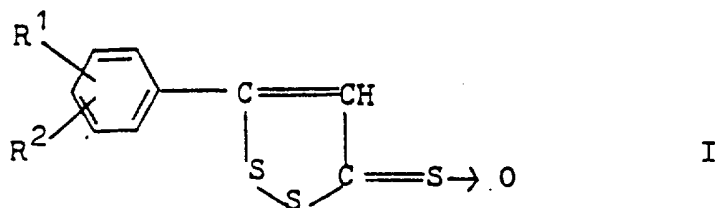
Seuraavassa taulukossa esitetyt, kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa edellä olevissa esimerkeissä kuvatuilla menetelmillä hapettamalla vastaavia, kaavan II mukaisia yhdisteitä.

Taulukko 1

Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sp., °C
3	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	hajoaa
4	2-CH <sub>3</sub>	H	102-104
5	2-Cl	4-Cl	129-131
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
10	2-NO <sub>2</sub>	4-Cl	108-109
11	3-OCH <sub>3</sub>	H	120-122 (hajoaa)
12	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	hajoaa
13	4-CH <sub>3</sub>	H	97
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
18	3-OH	H	182
19	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O		162

Patenttivaatimus

1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten, lääkitsevästi vaikuttavien 1,2-ditioli-3-tioni-S-oksidiyhdisteiden valmistamiseksi



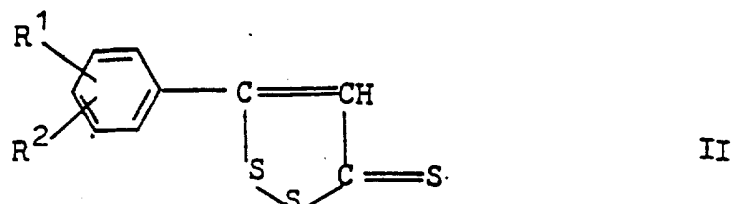
missä kaavassa

R<sup>1</sup> tarkoittaa alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, hydroksia, halogeenia, trifluorimetyyliä tai nitroa, ja

R<sup>2</sup> tarkoittaa vetyä, halogeenia tai alempaa alkoksia, tai

R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat sitoutuneet vierekkäisiin hiiliatomeihin ja tarkoittavat yhdessä alempaa alkyleenidioksia,

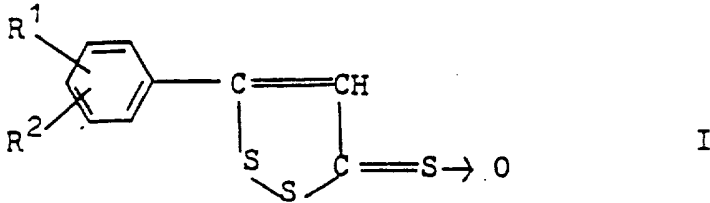
t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan II



missä R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset 1,2-ditioli-3-tioniyhdisteet hapetetaan.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av medicinalt verksamma 1,2-ditio-3-tion-S-oxidföreningar med den allmänna formeln I



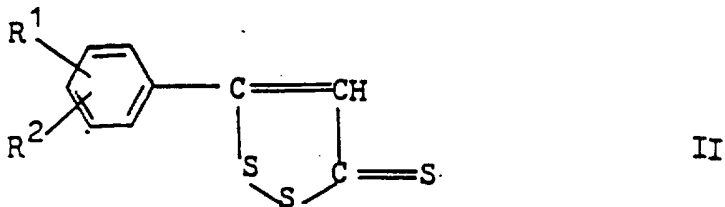
där

R<sup>1</sup> betecknar lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroxi, halogen, trifluormetyl eller nitro, och

R<sup>2</sup> betecknar väte, halogen eller lägre alkoxi, eller

R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> är bundna till närliggande kolatomer och betecknar tillsammans lägre alkylendioxi,

k ä n n e t e c k n a t av att man oxiderar 1,2-ditio-3-tion-föreningar med den allmänna formeln II



där R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> betecknar samma som ovan definierats.