

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		7-12-77

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 26 56 227.6	11 de Diciembre de 1976	República Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO4D / A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMIDAS DE ACIDO DIFENILDISULFUR- 2,2'-BISCARBOXILICO		
71 SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Ulrich Hörlein Dr. Horst Böhshagen Dr. Friedel Seuter		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
Gomez-Acebo		

UNE A-4 MOD. 3106

Concedido el Registro de acuerdo UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

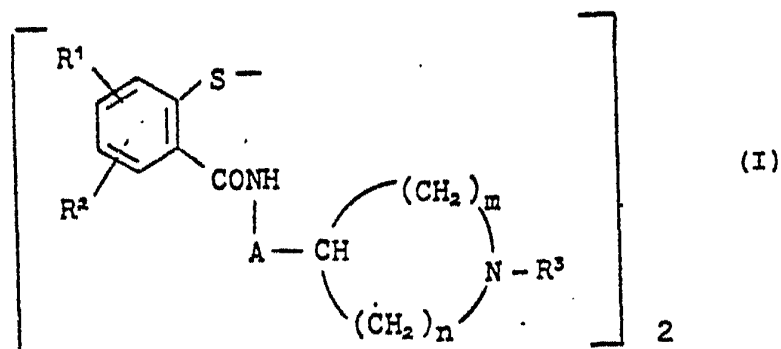
20 JUL. 1978

La presente invención se refiere a nuevas amidas de ácido difenilsulfuro-2,2'-biscarboxílico, básicamente alquiladas, a varios procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamentos, especialmente como antitrombóticos.

5                   Yá se han descrito amidas del ácido ditiosalicílico que llevan en los nitrógenos de la amida grupos alquilo básicos. Por ejemplo, F. Gialdi y Col., *Il Farmaco*, Ed.Sci. 16, 411 (1961) informa sobre un efecto mínimo de tales sustancias contra los hongos. Las mismas amidas se protegen en la patente US 3 574 858  
10 como bactericidas débiles en la fabricación del papel. En la patente alemana 1 147 947 y en la publicación de R. Fischer y H. Hurni, *Arzeimittelforsch.* 14, 1301 (1964) se mencionan brevemente ulteriores amidas de ácido ditiosalicílico, básicamente alquiladas, como productos intermedios sin indicación de su eficacia.

15                   En la publicación alemana DOS 2 310 572 se mencionan, entre otras, amidas de ácido ditiosalicílico básicamente sustituidas como medios reductores del azúcar de la sangre, donde el nitrógeno del amida representa uno, y el grupo básico del otro átomo de nitrógeno de la 2-aminopiridina ó de un anillo piperazino.  
20 El grupo básico se puede formar también por un resto aromático azarcarbocíclico, mientras el nitrógeno del amida es componente de un anillo alicíclico.

La presente invención se refiere a nuevas amidas de ácido difenildisulfuro-2,2'-biscarboxílico de fórmula general (I)



donde  $R^1$  significa hidrógeno, halógeno, alquilo, en caso dado sustituido, alcoxi ó aralcoxi,

5  $R^2$  significa hidrógeno, halógeno, alquilo, en caso dado sustituido ó alcoxi, ó junto con el sustituyente  $R^1$  forma un anillo alifático ó aromático, en caso dado sustituido,

$R^3$  significa alquilo, en caso dado sustituido,

A representa un enlace sencillo ó una cadena alquileno, en caso dado sustituida y

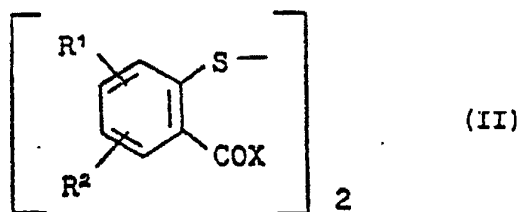
10 m y n en cada caso representan un número de 0-5, donde m y n juntos tienen un valor 2-5,

así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

Se ha descubierto que se obtienen las amidas del ácido difenildisulfuro-2,2'-biscarboxílico de fórmula (I) si

15

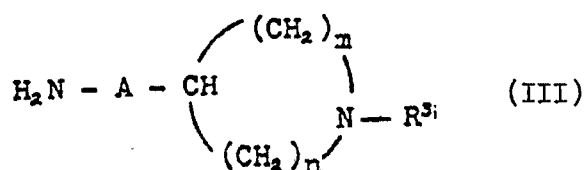
a) haluros del ácido difenildisulfurodicarboxílico de fórmula general (II)



donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tienen el significado indicado y

X significa un átomo de halógeno, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general (III)

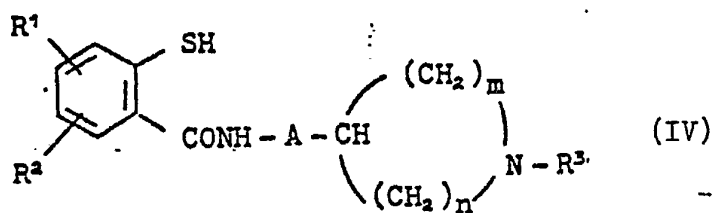
5



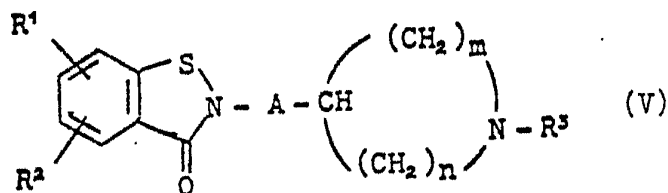
donde A,  $\text{R}^3$ , m y n tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes ó de un agente disociador de ácido a temperaturas entre  $-20$  y  $110^\circ\text{C}$  ó

10

b) 2-mercaptobenzamidas de fórmula general (IV)



donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , A, m y n tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con cantidades equivalentes de las benzisotiazolonas-3 de fórmula (V)



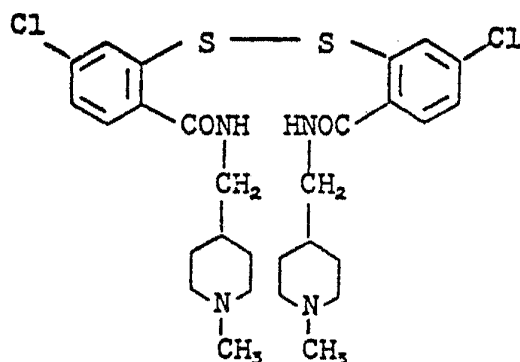
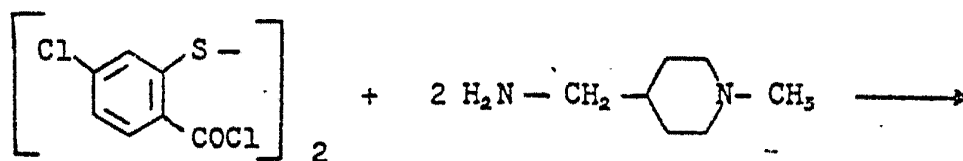
donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, m y n tienen el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes a temperaturas entre  $-20$  y  $110^\circ\text{C}$ .

5

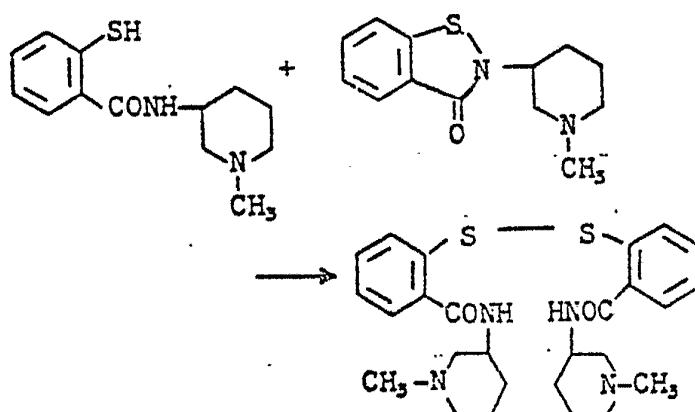
Es sorprendente que las nuevas amidas de ácido difenildisulfuro-2,2'-biscarboxílico (I) muestren fuertes propiedades inhibitoras de la agregación de trombocitos, tromboprolifácticas y trombolíticas, yá que de las amidas de ácido ditiosalicílico básicas, mencionadas como pertenecientes al estado de la técnica, solo se conocen propiedades reductoras del azucar de la sangre y débiles propiedades biocidas, pero ninguna propiedad antitrombótica. Por lo tanto representan los compuestos de la presente invención, no solo debido a su novedad, sino asímismo debido a sus nuevas posibilidades de aplicación, un enriquecimiento de la técnica.

15

Empleando cloruro del ácido 5,5'-diclorodifenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico y 1-metilpiperidil-4-aminometano como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción para la variante del procedimiento a) mediante el siguiente esquema de fórmulas:



5 Empleado 2-mercaptobenzo-(1-metilpiperidil-3)-amida (véase J. Het.Chem. 10, 381 (1973) y 2-(1-metilpiperidil-3)-1,2-benzisotiazolona-3 como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción de la variante del procedimiento b) mediante el siguiente esquema de fórmulas:



La variante de procedimiento a) se efectua preferentemente en presencia de disolventes orgánicos inertes, tales como alcoholes, especialmente, etanol, metanol ó butanol, éteres, especialmente dietiléter, tetrahidrofurano ó dioxano, hidrocarburos líquidos, especialmente tolueno, hidrocarburos halogenados, especialmente cloroformo ó tetraclorocarbono ó acetona, a temperaturas entre -20 y 110°C, especialmente entre 0 y 70°C.

Como disociadores de ácido se pueden emplear bases orgánicas tales como compuestos amina, especialmente trietilamina, ó bases orgánicas, tales como por ejemplo, carbonatos alcalinos ó alcalino-terreos ó bien óxidos.

La reacción se efectua generalmente a presión normal, en caso dado también a presión más elevada.

La variante del procedimiento b) se efectúa preferentemente asimismo en presencia de disolventes orgánicos inertes, tales como alcoholes, éteres, hidrocarburo líquido, hidrocarburos halogenados ó acetona, y bajo las mismas condiciones de temperatura como la variante a).

En el procedimiento de la variante b) se puede agregar un ácido orgánico ó inorgánico adecuado que entonces forma con los compuestos básicos de fórmula (I) sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles.

Como ácidos adecuados sean mencionados, como ejemplo:

Acido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalin-1,5-disulfónico.

Los haluros del ácido difenildisulfurodicarboxílico de fórmula (II) utilizables según la presente invención, son en parte conocidos y se pueden obtener según métodos conocidos

(J. Chem. Soc. (London) 1926, 921; Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 1670 (1898)).

En la fórmula (II)  $R^1$  significa preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ó aralcoxi, donde arilo está preferentemente por fenilo ó naftilo y el grupo alcoxi contiene 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono,

$R^2$  significa preferentemente hidrógeno, halógeno, especialmente cloro ó bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono ó

$R^1$  y  $R^2$  juntos significan una cadena alquilenó ó alquenileno con 2 a 5 átomos de carbono y

X significa preferentemente cloro ó bromo.

Como ejemplo sean mencionados los siguientes haluros de ácido difenildisulfurodicarboxílico:

Cloruro de ácido 5,5'-dibromo-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 4,5,4',5'-tetracloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 3,5,3',5'-tetrametoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 5,5'-dimetil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 4,5,4',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 5,5'-dietil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 5,5'-dietoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 5,5'-dibutoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 5,5'-dibenciloxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

cloruro de ácido 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico.

Las aminas de fórmula general (III) utilizables

según la presente invención son en parte conocidas y se pueden obtener según métodos conocidos (J. Het. Chem. 10, 381 (1973); análogo J. Med. Chem. 12, 949 (1969) y J. Het. Chem. 10, 381 (1973); análogo patente DOS 2 506 515).

5 Como ejemplos sean mencionadas:

- 1-etil-3-amino-piperidina
- 1-isobutil-3-amino-piperidina
- 1-metil-4-amino-piperidina
- 1-propil-4-amino-piperidina
- 10 1-isobutil-4-amino-piperidina
- 1-metil-piperidil-3-aminometano
- 1-isopropil-piperidil-3-aminometano
- 1-butil-piperidil-3-aminometano
- 1-isobutil-piperidil-4-aminometano
- 15 1-metil-pirrolidil-2-aminometano
- 1-etil-pirrolidil-2-aminometano
- 1-metil-2-aminometil-hexametilenimina.

En la fórmula (III)  $R^3$  significa preferentemente alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

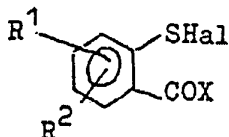
- 20 A represente preferentemente un enlace sencillo ó una cadena alquilenoleno con 1 a 3 átomos de carbono y  
m y n en cada caso, representan un número de 0 hasta 5 donde m y n juntos tienen un valor de 2 a 5.

- 25 Las 2-mercaptobenzamidas de fórmula (IV), empleadas como productos de partida, no son hasta ahora conocidas, pero se pueden obtener en forma conocida reduciendo benzoisotiazolinonas de fórmula (V) (análogo J. Chem. Soc. (London) 1923, 3313 y patente DOS 2 310 572) con hidruros de metal, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio ó hidruro de sodio-boro.

Como ejemplo sean mencionadas:

- 2-mercapto-4,5-dicloro-N-(1-butilpiperidil-3)-benzamida  
 2-mercapto-4,6-dimetil-N-(1-metil-hexametilenimino-2)-metilbenzamida  
 2-mercapto-4,6-dimetoxi-N-(1-propilpiperidil-4)-metil-benzamida  
 5 2-mercapto-4,5-tetrametilen-N-(1-etilpirrolidil-2)-metilbenzamida  
 2-mercapto-4-butil-N-(1-metilpiperidil-4)-metil-benzamida  
 2-mercapto-4,6-dicloro-N-(1-etilpiperidil-3)-metil-benzamida  
 2-mercapto-4-isopropil-N-(1-metilpiperidil-4)(etil-1)-benzamida  
 2-mercapto-4-benciloxi-N-(1-metilpiperidil-3)-metil-benzamida.

- 10 Las benzoisotiazolinonas de fórmula (V) empleadas como productos de partida, no son hasta ahora conocidas pero se pueden obtener según métodos conocidos (patente alemana 1 147 947) haciendo reaccionar haluros fenilsulfenilicos de fórmula (VI)



- 15 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado ya indicado, Hal significa cloro ó bromo y X significa un grupo saliente, tal como cloro, bromo ó alcoxi, con aminas de fórmula (III).

Como ejemplos sean mencionados:

- 20 2-(1-metilpirrolidil-3)metil-6-cloro-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-metilpiperidil-4)(etil-1)-4,6-dimetil-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-isopropilpiperidil-4)metil-4,6-dimetil-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-butilpiperidil-4)metil-6-benciloxi-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-metilhexametilenimino-2)metil-4,6-dimetil-1,2-benzoisotiazolino-  
 25 na-3  
 2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-etoxi-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-bromo-1,2-benzoisotiazolinona-3

- 2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-isopropil-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-etil-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-etilpiperidil-3)-6-bromo-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-isobutilpiperidil-3)-5,6-dicloro-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 5 2-(1-metilpiperidil-3)-4,6-dimetil-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-propilpiperidil-4)-6-cloro-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-butilpiperidil-4)-6-butoxi-1,2-benzoisotiazolinona-3  
 2-(1-metilhexametenimino-2)metil-6-bromo-1,2-benzoisotiazolinona-3.

Se especial importancia son las difenildisulfuro-  
 10 2,2'-biscarboxilamidas de fórmula (I) donde R significa hidrógeno,  
 halógeno, especialmente cloro ó bromo, alquilo con 1 a 4 átomos de  
 carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, fenalcoxi ó naftalcoxi,  
 donde el grupo alcoxi posee 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos  
 de carbono.

15  $R^2$  significa hidrógeno, halógeno, especialmente cloro ó bromo, alqui-  
 lo con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono  
 ó junto con el sustituyente  $R^1$  una cadena alquilenó ó alquenileno  
 con 2 a 5 átomos de carbono;

$R^3$  significa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

20 A representa un enlace sencillo ó una cadena alquilenó con 1 a 3  
 átomos de carbono y

m y n en cada caso están por un número de 0 hasta 5, teniendo m y n  
 juntos un valor de 2 a 5.

Además de los compuestos mencionados en los ejem-  
 25 plos de realización son de especial interés las siguientes sustan-  
 cias según la presente invención:

5,5'-dimetil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-pipe-  
 ridil-4)metilamida

3,3', 5,5'-tetrametoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-  
 30 metil-piperidil-4)metilamida

- 3,3', 5,5'-tetrametoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-2-(1-metil-piperidil-2)etilamida
- 5,5'-diisopropil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-hexametilenimino-2)etilamida
- 5 5,5'-diisopropil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-pirrolidil-2)etilamida
- 3,3', 5,5'-tetracloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-4)etilamida
- 3,3', 5,5'-tetracloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-pirrolidil)etilamida
- 10 3,3', 5,5'-tetracloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-hexametilenimino-2)etilamida
- 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-hexametilenimino-2)etilamida
- 15 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-2)etilamida
- 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-3)amida
- 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-
- 20 (1-metil-hexametilenimino-2)etilamida
- 5,5'-bis-benciloxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-4)etilamida
- 5,5'-bis-benciloxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-pirrolidil-2)etilamida.

25 Los compuestos de la presente invención son sustancias que se pueden emplear como medicamentos. En administración oral ó parenteral producen una fuerte disminución de la agregación de trombocitos y de la segregación trombótica y por lo tanto se pueden emplear para el tratamiento y profilaxis de enfermedades

30 trombembolíticas.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, emulsiones, suspensiones y soluciones empleando excipientes ó disolventes inertes no tóxicos, farmacéuticamente  
5 adecuados. Aquí deberá estar presente el compuesto terapéuticamente activo en cada caso en una concentración de aproximadamente un 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

Las formulaciones se preparan, por ejemplo, por  
10 mezcla de las sustancias activas con disolventes y/ó excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/ó dispersantes, donde, por ejemplo, en el caso de emplear agua como diluyente, en caso dado se pueden emplear disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Como agentes auxiliares sean mencionados:

15 Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas, (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos tales como por ejemplo, mi-  
20 nerales molturados (por ejemplo, caolinas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcar (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes, tales como emulsionantes no  
25 ionógenos y aniónicos (por ejemplo, ésteres polietilénicos de ácido graso, éteres polioxietilénicos de alcohol graso, alquilsulfonatos y arilsulfonatos) agentes de dispersión, por ejemplo, lignina, celulosa metilica, fécula y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

30

La aplicación se efectua en la forma usual, prefe-

rentemente por vía oral ó parenteral.

En el caso de la aplicación oral, pueden contener las tabletas naturalmente, además, de los excipientes mencionados, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato cálcico junto con distintos aditivos tales como féculas, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo se pueden emplear simultáneamente lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de la suspensiones acuosas y/ó elixires, destinados para aplicación oral, se pueden mezclar las sustancias activas, además de con los agentes auxiliares arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor ó colorantes.

En el caso de la aplicación parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas utilizando excipientes líquidos adecuados. Para el caso de la aplicación parenteral ha demostrado ser especialmente ventajoso el hecho de reunir los compuestos de la presente invención en un disolvente adecuado con la cantidad equimolar de un ácido inorgánico ú orgánico no tóxico.

Tales sales pueden poseer para la aplicación oral de los compuestos de la presente invención un mayor significado debido a que, según se desee, aceleran ó retrasan la resorción.

En general ha demostrado ser ventajoso administrar para la aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 0,01 hasta 100 mg/kg, preferentemente 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la aplicación oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,1 hasta 100 mg/kg, preferentemente 1,0 hasta 50 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado puede ser necesario salirse de las cantidades mencionadas y ésto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo ó bién de la vía de aplicación,

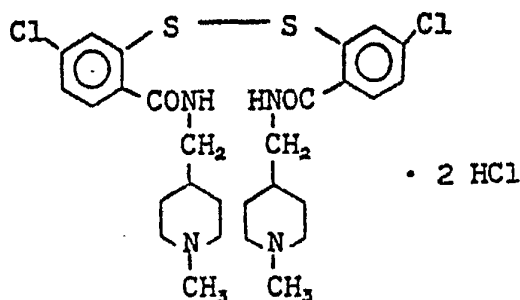
pero también debido a la clase del animal y su comportamiento individual con respecto al medicamento ó bien la clase de su formulación y el momento ó bien intervalo bajo el cual se realiza la administración. Así, en pocos casos puede ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima indicada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite máximo indicado. En el caso de aplicar cantidades mayores puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales a lo largo del día.

Estas indicaciones valen tanto para la aplicación de los compuestos de la presente invención en la medicina veterinaria como también en la medicina humana.

La formulación se explica en el siguiente ejemplo:

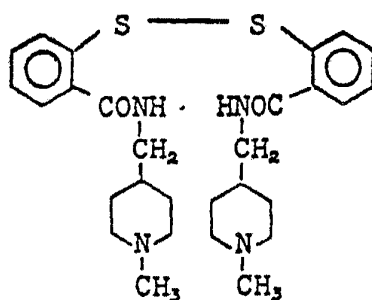
500 g de dihidrocloruro de 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-4)metilamida se desmenuzan a un polvo, se mezcla con 300 g de lactosa y 200 g de fécula de patata y después de humedecer con una solución acuosa de gelatina se granula a través de un tamiz. Después de secar se agregan 60 g de talco y 5 g de laurilsulfato sódico y la mezcla se prensa a 10 000 tabletas con un contenido en sustancia activa de 50 mg cada una.

#### Ejemplo 1



En una solución de 20,6 g de cloruro de ácido 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-bis-carboxílico en 75 cc de tetrahidrofurano seco se gotean 12,8 g de 1-metilpiperidil-4-aminometano, disueltos en 75 cc de alcohol, a 0 - 10°C. Después de algunas horas se separa el hidrocioruro formado y se lava ulteriormente con una mezcla fría de volúmenes iguales de tetrahidrofurano y alcohol. Después de recristalizar dos veces en alcohol se obtienen 5,7 g de el dihidrocioruro de la 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metilpiperidil-4)-metilamida del P.f. 195 - 196°C.

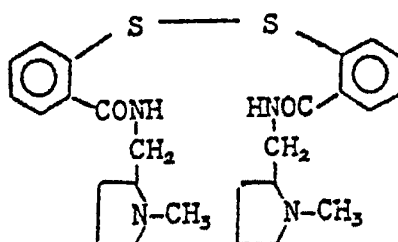
### Ejemplo 2



En una solución de 17,2 g de cloruro de ácido difenildisulfuro-2,2'-bis-carboxílico en 75 cc de tolueno de 70°C se gotea una solución toluénica de 12,8 g de 1-metilpiperidil-4-aminometano y se sigue agitando durante 5 horas a 70°C. Después de enfriar se separa la sal formada, se disuelve en agua, la solución acuosa se clarifica a través de carbón animal y se pone alcalina con carbonato potásico. El producto de reacción se extrae con tolueno-butanol 1:1, la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico, se evapora y el residuo de evaporación se digiere con acetona. Después de separar por succión se obtienen 11,5 g de difenildisulfuro-

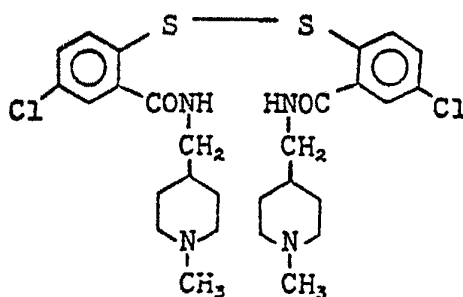
2,2'-dicarboxil-bis-(1-metilpiperidil-4)metilamida del p.f. 214 -  
215°C.

Ejemplo 3



Reaccionando cloruro de ácido difenildisulfuro-2,2'-  
bis-carboxílico con la cantidad equivalente de 1-metilpirrolidil-2-  
aminometano en lugar de 1-metilpiperidil-4-aminometano se obtiene,  
trabajando según las indicaciones del ejemplo 2, a una temperatura  
de reacción de 28 hasta 30°C la difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-  
10 bis-(1-metilpirrolidil-2)metilamida en un rendimiento del 42 % que,  
recristalizada en éster acético, funde a 162 - 163°C.

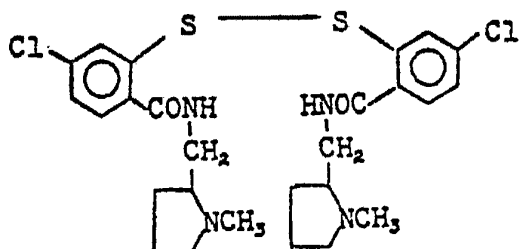
Ejemplo 4



Reaccionado cloruro de ácido 4,4'-dicloro-difenil-  
 disulfuro-2,2'-bis-carboxílico con la cantidad equivalente de 1-  
 metilpiperidil-4-aminometano en una mezcla de THF/etanol análogo  
 al ejemplo 1, se obtiene el dihidrocloruro de la 4,4'-dicloro-difenil-  
 5 disulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metilpiperidil-4)metilamida que,  
 transformado en la base análogo al ejemplo 2 y recristalizado en  
 etanol/éter, funde a 233 - 234°C. Rendimiento 25 % de la teoría.

### Ejemplo 5

10



15

Reaccionando cloruro de ácido 5,5'-dicloro-difenil-  
 disulfuro-2,2'-bis-carboxílico con la cantidad equivalente de 1-  
 metilpirrolidil-2-aminometano, se obtiene a una temperatura de reac-  
 ción de 5 - 10°C, según el modo de trabajo del ejemplo 2, en un ren-  
 dimiento de aproximadamente un 45 % el 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-  
 2,2'-dicarboxil-bis-(1-metilpirrolidil-2)metilamida que, recrista-  
 lizada en etanol, funde a 200°C.

### Ejemplo 6

(Variante b)

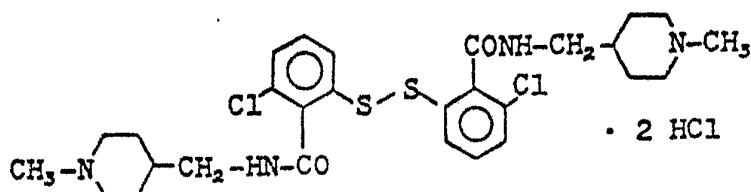
20

En una solución de 11 g de 2-(1-metilpiperidil-4)  
 metil-6-cloro-1,2-benzoisotiazolona-3 (P.f. 144 - 145°) en 135 cc

de etanol se introducen en porciones 1,75 g de hidruro de sodio-boro, dejando subir la temperatura hasta 30°C. Después de varias horas se pone la solución ácida al congo con ácido clorhídrico concentrado, se agita durante algún tiempo, se separa por succión y se concentra en vacío. Mediante adición de solución de bicarbonato sódico se obtiene un precipitado que se separa por succión y se seca en vacío y se recristaliza en DMF. Rendimiento después de la elaboración de la lejía madre de cristalización 9,9 g de 2-mercapto-4-clorobenzo-(1-metilpiperidil-4)metilamida del p.f. 248 - 249°C.

En una solución caliente de 2,96 g de 2-(1-metilpiperidil-4)-metil-6-cloro-1,2-benzoisotiazolona-3 en 15 cc de THF y 10 cc de etanol se introducen rápidamente 2,98 g de 2-mercapto-4-clorobenzo-(1-metilpiperidil-4)metilamida finamente pulverizada y se calienta aún durante algún tiempo a 50°C exterior. Después de enfriar se separa por succión la 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metilpiperidil-4)metilamida obtenida (base del ejemplo 1), se digiere con poco acetona, se vuelve a separar por succión y se seca. Rendimiento 5,2 g del P.f. 234 - 235°C.

#### Ejemplo 7

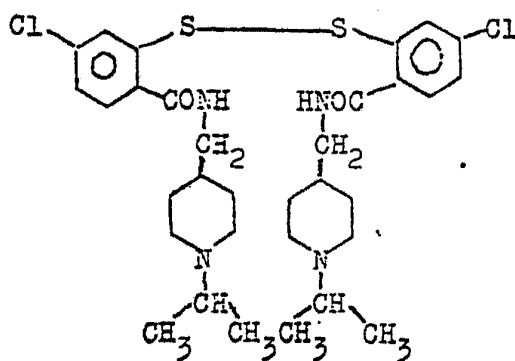


Análogo al ejemplo 1 se obtiene de cloruro de ácido 3,3'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-biscarboxílico y 1-metilpiperidil-4-aminometano, la 3,3'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-bis-N-(1-metil-

piperidil-4)metilamida, cuyo hidrocloreto forma, después de recristalizar en alcohol al 90 %, prismas incoloros del P.f. 280°.

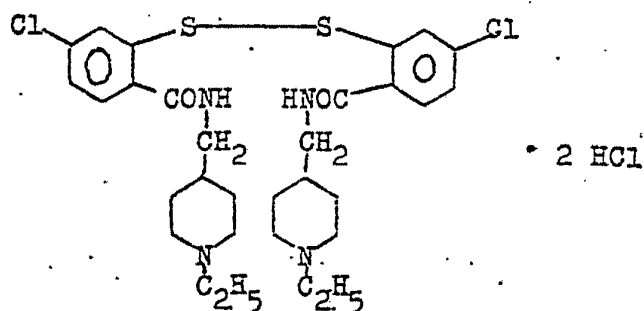
Rendimiento 30 % de la teoría.

5 Ejemplo 8



Análogo al ejemplo 6 se obtienen de cantidades equivalentes de 2-(1-isopropilpiperidil-4)metil-6-cloro-1,2-benzoisotiazolinona-3 (P.f. 134 - 135° en acetona) y 2-mercapto-4-clorobenzo-  
 10 (1-isopropilpiperidil-4)metilamida (P.f. 242 - 243°) en una mezcla de THF y etanol la 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxilbis-N-(1-isopropilpiperidil-4)metilamida del P.f. 216 - 217° en etanol.

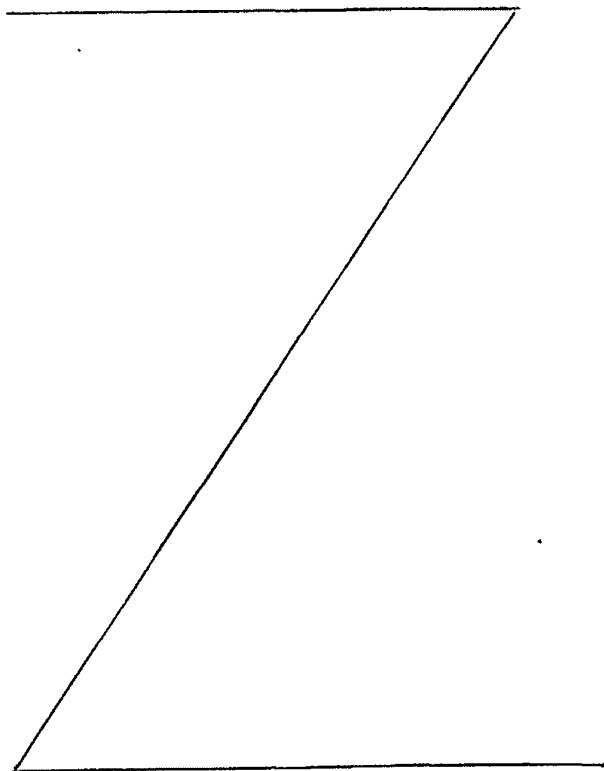
Ejemplo 9



15

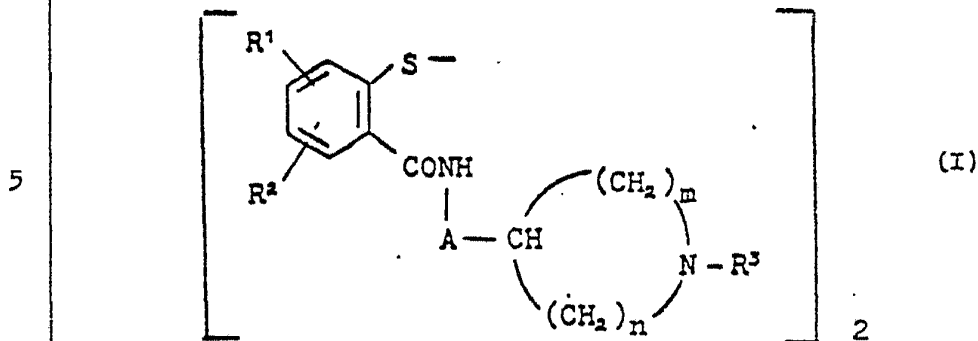
Análogo al ejemplo 1 se obtiene de cloruro de ácido 5,5'-diclorodifenildisulfuro-2,2'-bis-carboxílico y 1-etilpiperidil-4-amino-metano (P.eb.<sub>15</sub> 90 - 92°, obtenido análogo a T. Singh et al. J. Med. Chem. 12 949 (1969) y L.M. Werbel et al. de 4-acetilamino-5 metil-piridin y cloruro etílico) el dihidrocloruro de la 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-etilpiperidil-4)-metilamida del P.f. 238 - 240° después de transformación en cristal. Se recristalizó en metanol/acetona.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constatar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

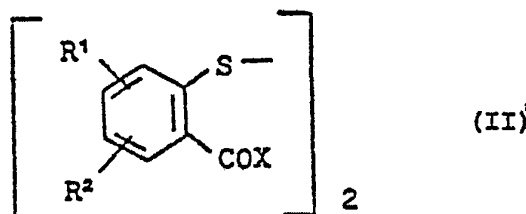


Reivindicaciones

1.- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido difenildisulfuro-2,2'-biscarboxílico, de fórmula (I)

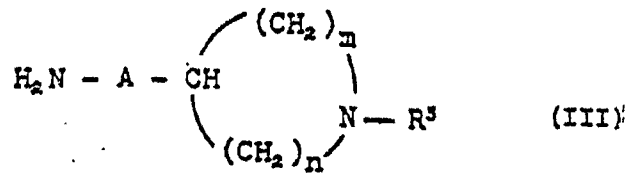


10 donde  $R^1$  significa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi o aralcoxi, en caso dado sustituidos,  $R^2$  significa hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, en caso dado sustituidos, o junto con el sustituyente  $R^1$  forma un anillo alifático o aromático, en caso dado sustituido,  $R^3$  significa alquilo en caso dado sustituido, A significa un enlace simple o una cadena alquileno, en caso dado sustituida y m y n, en cada caso representan un número de 0 a 5, teniendo m y n juntos un valor de 2 - 15 5, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque haluros de ácido difenildisulfuro-dicarboxícos de fórmula general (II)

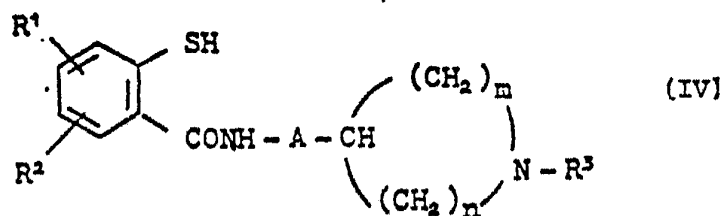


donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados y X significa un átomo de halógeno, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general (III)

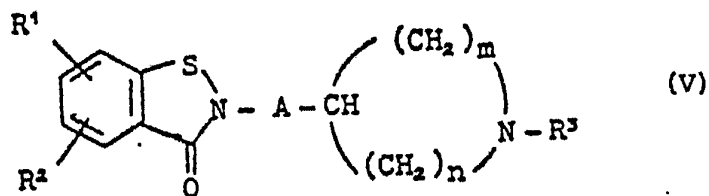
20



donde A, R<sup>3</sup>, m y n tienen los significados arriba indicados, en caso dado en presencia de disolventes orgánicos inertes y de un agente disociador de ácido, a temperaturas entre -20 y 110°C ó 2-mercaptobenzamidas de fórmula general (IV)



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, m y n tienen los significados arriba mencionados, se hacen reaccionar con cantidades equivalentes de benzisotiazolonas-3 de fórmula (V)



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, m y n tienen los significados arriba mencionados, en caso dado en presencia de un disolvente orgánico inerte a temperaturas entre -20 y 110°C.

2.- Procedimiento para la obtención de amidas de ácido difenildisulfuro-2,2'-biscarboxílico tal y como queda sustancialmente

24

descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

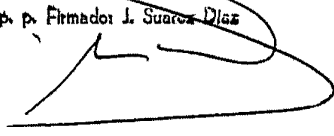
Madrid,

- 5 MAYO 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GÓMEZ ACEBO Y PARRA

p. p. Firmado: L. Suarez Diaz



20