



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 300065

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 513/04

Patentstyret

(21) Søknadsnr	905086	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	23.11.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	23.11.90	(30) Prioritet	24.11.89, US, 440842
(41) Alm. tilgj.	27.05.91		
(45) Meddelt dato	01.04.97		

(73) Patenthaver
(72) Oppfinner
(74) Fullmektig

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
Alfons Herman Margaretha Raeymaekers, Beerse, BE
Leopold Frans Corneel Roevens, Rijkevorsel, BE
Willy Johannes Carolus van Laerhoven, Beerse, BE
Jean Pierre Frans van Wauwe, Beerse, BE
Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, 0106 OSLO

(54) Benevnelse

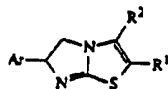
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 6-aryl-5,6-dihydroimidazo-[2,1-b]tiazolderivater og mellomprodukter for fremstilling derav

(56) Anførte publikasjoner

DE B2 1795651, DE A1 11695249, EP A2 200134, GB A 1043489, GB 1109149, GB 1444743, US 4340738, US 4080339, US 4736038
G.D. Meakins et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1989, pp 643-648
J.F. Robert et al, J. Heterocyclic Chem. Vol 19 (1982), pp 343-348
A. Andreani et al, Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther. Vol 19 (3), (1984), pp 219-222

(57) Sammendrag

Nye 6-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazolderivater med den generelle formel:



et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav eller en stereokjemisk isomer form derav, hvor

Ar er fenyl eventuelt substituert med 1-3 substituenten hver uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyloksy, merkpto, C₁-C₆ alkyltio, C₁-C₆ alkyl, nitro, amino, mono- og di(C₁-C₆)alkylamino, C₁-C₆ alkylkarbonylamino, arylkarbonylamino, C₁-C₆ alkylsulfonylamino, trifluormetyl, cyano, aminokarbonyl, mono- og di(C₁-C₆alkyl)aminokarbonyl, hydroksykarbonyl, C₁-C₆ alkyloksykarbonyl, karboksaldehyd og hydroksymetyl, pyrrolidinyl; tienyl; furanyl eller furanyl substituert med enten C₁-C₆ alkyl eller halogen;

R¹ og R² hver uavhengig er C₁-C₂₀ alkyl (C₃₋₇ cykloalkyl), C₁-C₆ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl, aryl eller (aryl)C₁₋₆ alkyl og en av R¹ og R² også kan være hydrogen; eller R¹ og R² sammen også kan danne et C₃-C₆ alkandylradikal; hver aryl uavhengig er fenyl eventuelt substituert med 1-3 substituenten hver uavhengig valgt fra halogen, hydroksy, C₁-C₆ alkyloksy, C₁₋₆ alkyl, nitro, amino, trifluormetyl eller cyano.

Disse forbindelsene er nyttige for behandling av mennesker og varmblodige dyr som lider av forstyrrelser og/eller sykdommer hvor immunsystemet er svekket eller undertrykket.

Det er også beskrevet fremgangsmåter for fremstilling av de angitte nye derivatene.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye immunostimulerende 6-aryl-5,6-dihydroimidazo-[2,1-b]tiazol-derivater og mellomprodukter for fremstilling derav.

5 I US 3.274.209 beskrives 6-aryl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo-[2,1-b]tiazolderivater som anthelmintika. Bruken av 2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol for å hjelpe regresjonen av neoplastisk sykdom er beskrevet i US 4.584.305. De immunostimulerende egenskapene til (S)-(-)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo-[2,1-b]tiazol, generelt kjent som levamisol, er beskrevet i Immunopharmacology 1, 245-254 (1979), Clin. exp. Immunol. 22, 486-492 (1975) og de deri angitte referanser. Forbindelsen 5,6-dihydro-3,5,6-trifenylimidazo[2,1-b]tiazol er beskrevet i Gazz. Chim. Ital. 114, 201-204 (1984) [CA; 101: 211027f] og forbindelsen 5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol-3-eddiksyreetyler, dihydroklorid i J. Heterocycl. Chem. 19, 343-348 (1982). Ingen av disse forbindelsene synes å ha noen nyttige farmakologiske eller andre egenskaper.

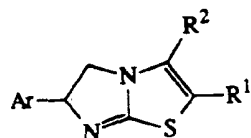
20

Forbindelsene i foreliggende oppfinnelse adskiller seg fra den tidligere teknikk ved det faktum at 2,3-bindingen er umettet, og at enten 2- og/eller 3-stillingen er substituert. Videre er forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse uventet langt mer sterktvirkende immunostimulerende legemidler enn den tidligere kjente forbindelsen levamisol.

25

De nye terapeutisk aktive 6-aryl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazolderivatene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse har formelen:

30



(I)

35

hvor Ar er fenyl som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer, eller en C₁₋₆-alkyloksy-, C₁₋₆-alkyl- eller nitrogruppe, eller den er pyridinyl, tienyl eller furanyl;

5 R¹ og R² er hver uavhengig C₁₋₂₀ alkyl, (cykloheksyl)metyl, cykloheksyl eller fenyl og en av R¹ og R² kan også være hydrogen,

R¹ og R² kan sammen også danne et C₃₋₆ alkandiylradikal, og et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav eller en
10 stereokjemisk isomer form derav.

I de foregående definisjoner definerer C₁₋₆ alkyl rette og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler med 1-6 karbonatomer slik som f.eks. metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-
15 metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl, pentyl, heksyl o.l.; C₁₋₂₀ alkyl defineres C₁₋₆ alkyl og de høyere homogene derav med 7-20 karbonatomer slik som f.eks. heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, heksadecyl, heptadecyl, oktadecyl, nonadecyl,
20 eicosyl og de forgrenede isomerene derav; C₃₋₇ cykloalkyl definerer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl; C₃₋₆ alkandiyl definerer toverdige rette og forgrenede hydrokarbonradikaler med 3-6 karbonatomer slik som f.eks. 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl,
25 1,6-heksandiyl, o.l.; halogen definerer fluor, klor, brom og iod.

En spesiell undergruppe som omfattes av forbindelsene med formel I som definert ovenfor, innbefatter de forbindelser
30 hvor R² er hydrogen.

En annen spesiell undergruppe omfatter de forbindelser med formel (I) hvor R² er forskjellig fra hydrogen.

35 Spesielt interessante forbindelser hvor R¹ er C₄₋₁₀ alkyl og Ar er fenyl eventuelt substituert med halogen, nitro, metoksy eller metyl.

De mest interessante forbindelsene er 6-(4-bromfenyl)-2-heksyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol; 6-(4-bromfenyl)-2-pentyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol; 5,6-dihydro-2-pentyl-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol; 2-heksyl-5,6-dihydro-5-fenylimidazo[2,1-b]tiazol; 2-heptyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol; og 5,6-dihydro-2-oktyl-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol, de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene derav og de stereokjemiske isomere formene derav.

Foretrukne forbindelser er 2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol; (S)-(-)-2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol; (R)-(+)-2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol; alle blandinger av sistnevnte enantiomere former samt de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene derav.

Avhengig av typen av de forskjellige substituentene så kan forbindelsene med formel (I) ha flere asymetriske karbonatomer. Med mindre annet er angitt, så betegner den kjemiske benevnelse av forbindelsene blandingen av alle mulige stereokjemisk isomere former, hvor nevnte blandinger inneholder alle diastereomerer og enantiomerer av den grunnleggende molekylstruktur. Den absolutte konfigurasjon av hvert chirale senter kan angis med de stereokjemiske deskriptorer R og S. Det er klart at alle stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel I omfattes av rammen for foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene med formel I har basiske egenskaper, og de kan følgelig omdannes til deres terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssaltformer ved behandling med passende syrer slik som f.eks. uorganiske syrer, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre og lignende syrer, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, o.l.; eller organiske syrer slik som f.eks. eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropansyre, 2-oksopropansyre, etandisyre, propandisyre, butandisyre, (Z)-2-

butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2-hydroksybutandisyre, 2,3-dihydroksybutandisyre, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylysyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzensulfonsyre, sykloheksansulfaminsyre, 2-hydroksybenzosyre, 4-amino-2-hydroksybenzosyre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alkali til den frie baseformen.

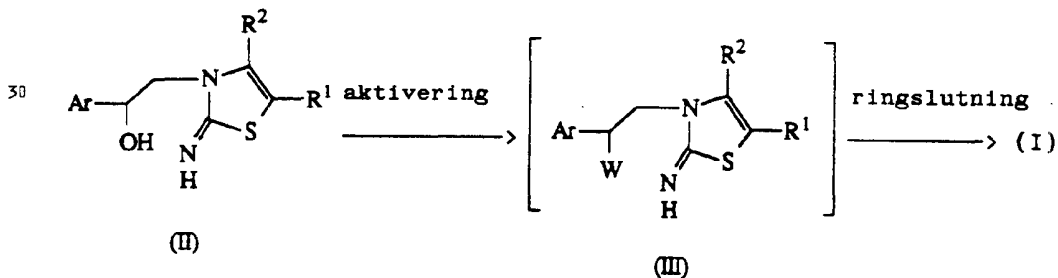
Betegnelsen farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter omfatter også solvatene som forbindelsene med formel (I) kan danne og nevnte solvater skal omfattes av foreliggende oppfinnelse. Eksempler på slike solvater er f.eks. hydratene, alkoholatene, o.l.

De terapeutisk aktive forbindelsene av den ovenfor angitte formel I fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved fremgangsmåtene a)-d) som angitt i medfølgende krav 1.

Nevnte fremgangsmåter a)-d) skal beskrives nærmere i det nedenstående.

Fremgangsmåte a)

Ringslutning av et mellomprodukt av formel (II) i nærvær av en passende aktiveringsreagens, eventuelt i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel.

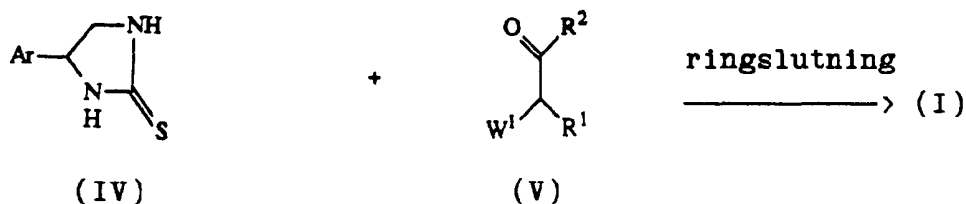


hvor R^1 , R^2 og Ar er som definert ovenfor.

Passende aktiveringsreagenser omfatter reagenser som kan om-
danne en hydroksygruppe til en reaktiv avspaltningsgruppe W,
slik som f.eks. uorganiske og organiske syrer, f.eks. hydro-
halogensyrer, svovelsyre, fosforsyre, polyfosforsyre, poly-
5 fosforsyreetyler, eddiksyre og lignende syrer, halo-
generingsreagenser, f.eks. tionylklorid, fosfortriklorid,
fosforylklorid, sinkklorid, og lignende halogenerings-
reagenser, sulfonyleringsreagenser, f.eks. metansulfonyl-
klorid, metylbenzensulfonylklorid o.l., acyleringsreagenser,
10 f.eks. eddiksyreanhydrid, propansyreanhydrid og benzosyre-
anhydrid, acetyl-, propionyl- og benzoylklorid, dehydra-
tiseringsreagenser, f.eks. dicykloheksylkarbodiimid, o.l.
Nevnte avspaltningsgruppe W i mellomproduktet (III) represen-
terer f.eks. hydroksonium, halogen, f.eks. klor eller brom,
15 en acylgruppe, f.eks. acetyl, propionyl, benzoyl, o.l. eller
en sulfonyloksygruppe, f.eks. metansulfonyloksy, metylbenzen-
sulfonyloksy, og lignende grupper. Egnede reaksjonsinerte
oppløsningsmidler er f.eks. aromatiske hydrokarboner, f.eks.
benzen, metylbenzen, dimetylbenzen, halogenerte hydro-
20 karboner, f.eks. diklormetan, triklormetan, tetraklormetan
o.l., etere, f.eks. tetrahydrofuran, 1,1'-oksybisetan, 1,4-
dioksan o.l., eddiksyreanhydrid o.l., eller blandinger av
slike oppløsningsmidler. I noen tilfeller kan det være
hensiktsmessig å utføre ringslutningen av mellomproduktet
25 (III) i nærvær av en base slik som f.eks. et alkali- eller
jordalkalimetallkarbonat eller -hydrogenkarbonat slik som
f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, o.l. eller en orga-
nisk base slik som f.eks. et tertiært amin, f.eks. N,N-
dietyletanamin, N,N-di(1-metyletyl)etanamin, o.l. Nevnte
30 ringslutningsreaksjon kan hensiktsmessig utføres ved rom-
temperatur, skjønt det kan være fordelaktig å oppvarme
reaksjonsblandingen noe i spesielle tilfeller.

Fremgangsmåte b)

35 Omsetning av en imidazolinforbindelse av formel (IV) eller
den ekvivalente tautomere tiolformen derav, med en reagens
med formelen:



hvor Ar, R¹ og R² er som definert ovenfor.

I formel (V) og i det følgende så representerer W¹ en reaktiv
 15 avspaltningsgruppe slik som f.eks. halogen, f.eks. klor eller
 brom, en sulfonyloksygruppe, f.eks. metansulfonyloksy,
 benzensulfonyloksy, 4-metylbenzensulfonyloksy, o.l. Ring-
 slutningsreaksjonen kan utføres ved omrøring og, om ønsket,
 oppvarming av reaktantene i et reaksjonsinert oppløsnings-
 20 middel, eventuelt i nærvær av en egnet base. Passende opp-
 løsningsmidler er f.eks. alkanoler, f.eks. metanol, etanol
 o.l., ketoner, f.eks. 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon o.l.,
 karboksylsyrer, f.eks. eddiksyre, propansyre, o.l. syrer,
 25 aromatiske hydrokarboner, f.eks. benzen, metylbenzen o.l.,
 halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, triklormetan,
 tetraklormetan, o.l., etere, f.eks. 1,1'-oksybisetan, tetra-
 hydrofuran, 1,4-dioksan o.l., de polare aprotiske opp-
 løsningsmidler, f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetyl-
 30 acetamid, pyridin o.l.; eller blandinger av slike opp-
 løsningsmidler. Egnede baser er f.eks. uorganiske baser,
 f.eks. alkali- eller jordalkalimetallkarbonater, hydrogen-
 karbonater, oksyder eller hydroksyder, f.eks. natrium-
 karbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumkarbonat, natrium-
 hydroksyd, kaliumhydroksyd o.l.; natriumhydrid; eller orga-
 35 niske baser slik som f.eks. alkalimetallalkoksyder, f.eks.
 natriummetoksyd, natriumetoksyd, kalium-tert.-butoksyd o.l.,
 aminer, f.eks. N-(1-metyletyl)-2-propanamin, N,N-dietyletan-

amin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en o.l. baser. For å forbedre reaksjonshastigheten kan det være fordelaktig å oppvarme reaksjonsblandingen, mer spesielt å oppvarme reaksjonsblandingen ved tilbakeløpstemperaturen.

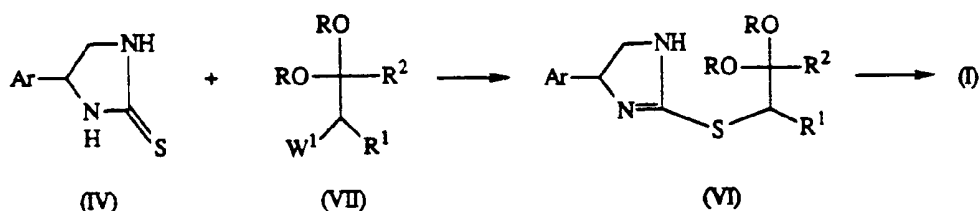
5

Fremgangsmåte c)

Omsetning av imidazolinforbindelsen (IV) med et beskyttet derivat av reagensen av formel (V), spesielt acetalet (VII), f.eks. dimetyl-, dietyl-, etandiyl- eller propandiylacetalforbindelsen, hvilket således gir et mellomprodukt av formel (VI).

10

15



20

hvor Ar, R¹, R² og W¹ er som definert ovenfor, og R er metyl eller etyl, eller begge R-grupper danner sammen et etandiyl- eller propandiylradikal.

25

Nevnte mellomprodukt (VI) blir deretter ringsluttet til en forbindelse av formel (I) ved behandling med en passende syre slik som f.eks. saltsyre, svovelsyre, o.l., en karboksylsyre, f.eks. eddiksyre, propansyre, trikloreddiksyre, trifluoreddiksyre, o.l. syrer i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel, som definert i fremgangsmåten ovenfor.

30

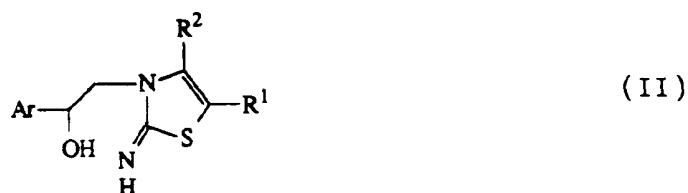
Fremgangsmåte d)

Separering av enantiomere former av forbindelsene av formel (I) ved eluering av en oppløsning av den racemiske blanding over en chiral stasjonær fase; og, om ønsket, omdannelse av forbindelsene av formel (I) til en saltform ved behandling med en farmasøytisk akseptabel syre; eller omvendt, omdannelse av saltformen til den frie basen ved behandling med

35

alkali, og/eller fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en ny forbindelse som har anvendelse som mellomprodukt, og denne forbindelsen er kjennetegnet ved formelen:



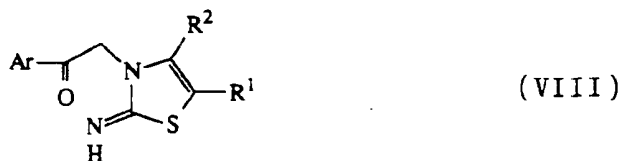
eller en stereokjemisk isomer form derav, hvor Ar er fenyl som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer eller en C₁₋₆-alkyloksy-, C₁₋₆-alkyl- eller nitrogruppe, eller den er pyridinyl, tienyl eller furanyl;

R¹ og R² er hver uavhengig C₁₋₂₀-alkyl, (cykloheksyl)metyl, cykloheksyl eller fenyl og en av R¹ og R² kan også være hydrogen, eller R¹ og R² kan også sammen danne et C₃₋₆-alkandiylradikal,

forutsatt at

R² er forskjellig fra hydrogen når Ar er fenyl, metoksyfenyl, 4-fluorfenyl eller 2-tienyl, og R¹ er metyl eller etyl; og R² er forskjellig fra fenyl eller metyl når Ar er fenyl, 4-halogenfenyl, 4-nitrofenyl eller metoksyfenyl, og R¹ er hydrogen eller fenyl.

Videre tilveiebringer oppfinnelsen en ny forbindelse som har anvendelse som mellomprodukt, og denne forbindelsen er kjennetegnet ved formelen:



hvor

Ar er fenyl som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer eller en C₁₋₆-alkyloksy, C₁₋₆-alkyl- eller nitrogruppe, eller den er pyridinyl, tienyl eller furanyl;

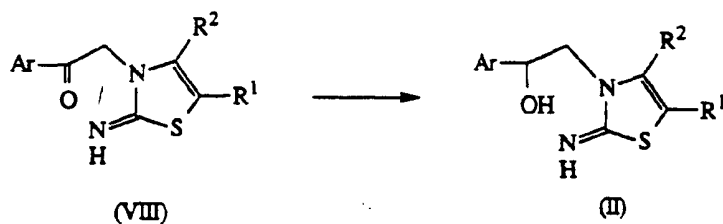
R¹ og R² er hver uavhengig C₁₋₂₀-alkyl, (cykloheksyl)metyl, cykloheksyl eller fenyl, og en av R¹ og R² kan også være hydrogen, eller R¹ og R² kan sammen også danne et C₃₋₆-alkandiylradikal, forutsatt at

R² er forskjellig fra hydrogen når Ar er fenyl, metoksyfenyl, 4-fluorfenyl eller 2-tienyl, og R¹ er metyl eller etyl; og

R² er forskjellig fra fenyl eller metyl når Ar er fenyl, 4-halogenfenyl, 4-nitrofenyl eller metoksyfenyl, og R¹ er hydrogen eller fenyl.

De ovenfor angitte nye forbindelsene (II) og (VIII) som er mellomprodukter, og noen av de andre mellomproduktene og utgangsmaterialene i det foregående, som er både kjente og nye, kan fremstilles ifølge i og for seg kjente metoder for fremstilling av lignende mellomprodukter og utgangsmaterialer. En rekke av slike fremstillingsmetoder vil bli beskrevet mer detaljert i den nedenstående.

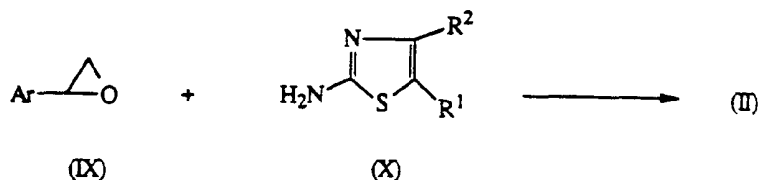
De ovenfor angitte mellomproduktene av formel (II) er som nevnt nye og kan vanligvis fremstilles fra de ovenfor angitte ketonmellomproduktene av formel (VIII) ved reduksjon.



Nevnte reduksjon kan hensiktsmessig utføres ved behandling av keton-mellomproduktet (VIII) i et passende reaksjonsinert

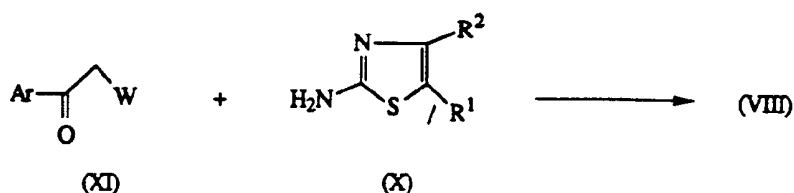
oppløsningsmiddel med et reduksjonsmiddel slik som f.eks. et alkalimetallborhydrid, f.eks. litium-, kalium- eller, fortrinnsvis natriumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, natriumtri(1-metylpropyl)borhydrid, natriumtrietylborhydrid, natriumtrimetoksyborhydrid, natrium-bis(2-metoksyetoksy)-aluminiumhydrid, litiumaluminiumhydrid, litiumtrialkoksyalaner og lignende reduksjonsreagenser. Passende oppløsningsmidler er f.eks. vann, alkanoler, f.eks. metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol o.l., eter, f.eks. 1,1'-oksybisetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan, 2-metoksyetanol, 2,2'-oksybispropan, 1,2-dimetoksyetan, 1,1'-oksybis(2-metoksyetan) o.l., aromatiske hydrokarboner, f.eks. benzen, metylbenzen, dimetylbenzen, o.l. eller blandinger av slike oppløsningsmidler.

Alternativt kan mellomproduktene av formel (II) også oppnås ved omsetning av et epoksyd av formel (IX) med et tiazolamin av formel (X).



Nevnte reaksjon kan hensiktsmessig utføres ved omrøring og eventuelt oppvarming av reaktantene i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel eventuelt i nærvær av en passende syre. Et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel er et aromatisk hydrokarbon, f.eks. benzen, metylbenzen, o.l., et halogenert hydrokarbon, f.eks. diklormetan, triklormetan, tetraklormetan, o.l., en eter, f.eks. 1,1'-oksybisetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan o.l., et dipolart aprotisk oppløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksyd, acetonitril o.l. eller en blanding av slike oppløsningsmidler. Passende syrer er organiske syrer slik som 4-metylbenzensulfonsyre, metansulfonsyre o.l.

Mellomproduktene av formel (VIII) kan oppnås ved N-alkylering av et tiazolamin av formel (X) med en reagens av formelen (XI) hvor W er en reaktiv avspaltningsgruppe som definert i det ovenstående.



Nevnte N-alkyleringsreaksjon kan utføres ved omrøring og eventuelt oppvarming av reaktantene i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel. Som eksempler på reaksjonsinerte oppløsningsmidler kan nevnes alkanoler, f.eks. metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol o.l.; ketoner, f.eks. 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon, o.l.; aromatiske hydrokarboner, f.eks. benzen, metylbenzen o.l., halogenerte hydrokarboner, f.eks. diklormetan, tetraklormetan, o.l.; etere, f.eks. 1,1'-oksybisetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan o.l., estere, f.eks. etylacetat o.l., dipolare aprotiske oppløsningsmidler, f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksyd, acetonitril, o.l. eller blandinger av slike oppløsningsmidler. I noen tilfeller kan tilsetningen av et alkalimetalliodid slik som f.eks. kaliumiodid o.l. være hensiktsmessig.

15

20

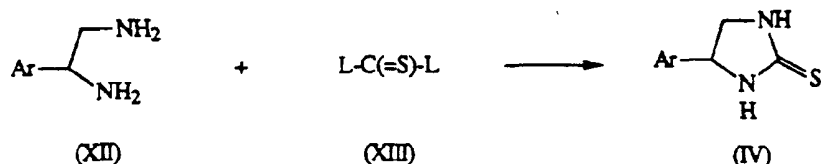
25

Mellomproduktene av formel (IV) kan oppnås ved ringslutning av et diamin av formel (XII) med en reagens med formelen:



hvor L representerer en passende avspaltningsgruppe.

35



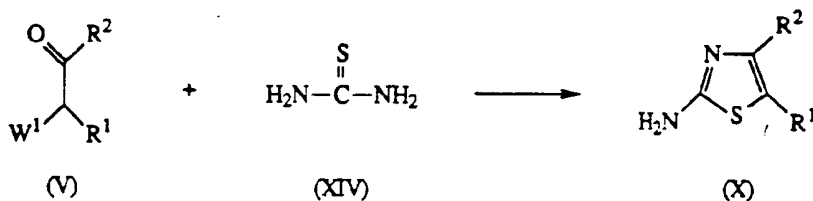
Som typiske eksempler på reagensene av formel (XIII) kan nevntes tiourea, karbonotioindiklorid, karbondisulfid, 1,1'-karbonotioylbis-(1H-imidazol) og lignende reagenser.

Nevnte ringslutningsreaksjon kan hensiktsmessig utføres ved omrøring og eventuelt oppvarming av reaktantene i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel slik som f.eks. et aromatisk hydrokarbon, f.eks. benzen, metylbenzen, dimetylbenzen, o.l.; et halogenert hydrokarbon, f.eks. diklormetan, tetraklormetan, klorbenzen, o.l.; en eter, f.eks. 1,1'-oksybisetan, tetrahydrofuran, 1,4-dioksan o.l.; et dipolart aprotisk oppløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksyd, 1-metyl-2-pyrrolidinon, pyridin, metylpyridin, dimetylpyridin, tetrahydrotiafem-1,1-dioksyd, o.l.; eller blandinger av slike oppløsningsmidler. I noen tilfeller kan det imidlertid være foretrukket å oppvarme reaktantene uten et oppløsningsmiddel. Videre kan det være egnet at det til reaksjonsblandingen tilsettes en base slik som f.eks. et amin, f.eks. N,N-dietyletanamin, N-(1-metyl-etyl)-2-propanamin, 4-metylmorfolin o.l. aminer. Når nevnte reagens av formel (XIII) er karbondisulfid, så kan reaksjonen også hensiktsmessig utføres i vann eller en alkanol slik som f.eks. metanol, etanol, propanol o.l., i nærvær av en base slik som f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd o.l. Sistnevnte reaksjon kan alternativt også utføres i et basisk oppløsningsmiddel slik som f.eks. pyridin o.l., i nærvær av et fosfitt slik som f.eks. difenylfosfitt.

Mellomproduktene med formel (XII) kan generelt fremstilles og resolveres (spaltes) ved å følge fremgangsmåtene beskrevet i

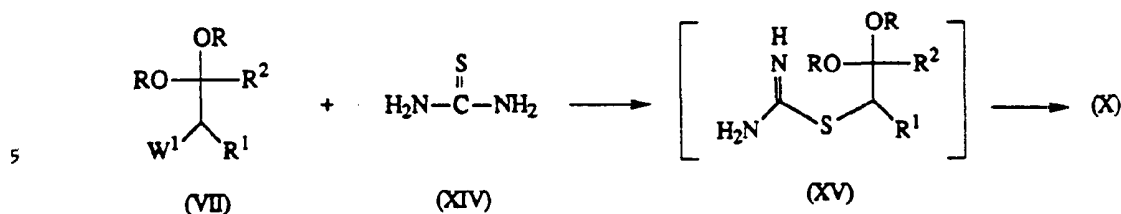
Ann. Chem., 494, 143 (1932). Diaminene med formel (XII) kan alternativt også oppnås ved omsetning av et passende substituert aldehyd Ar-CHO med et alkalimetallcyanid, f.eks. natrium- eller kaliumcyanid o.l., i nærvær av ammoniakk eller en syreaddisjonssaltform derav slik som ammoniumhydroklorid o.l. Det således oppnådde aminonitril kan reduseres til et diamin (XII) ifølge kjente reduksjonsmetoder slik som f.eks. katalytisk hydrogenering med palladium-på-trekull, platina-på-trekull, Raney-nikkel o.l., i et egnet oppløsningsmiddel slik som f.eks. en alkanol, f.eks. metanol, etanol, 2-propanol, o.l., en eter, f.eks. 1,1'-oksybisetan, 2,2'-oksybispropan, tetrahydrofuran, 1-dioksan, et aromatisk hydrokarbon, f.eks. benzen, metylbenzen, o.l., i nærvær av en egnet syre slik som f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, eddiksyre o.l.

Mellomproduktene av formel (X) kan videre oppnås ved omsetning av et mellomprodukt av formel (V) med tiourea (XIV).



Denne reaksjonen kan hensiktsmessig utføres ved å følge den ovenfor beskrevne fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene av formel (I) fra mellomproduktene (IV) og (V).

Alternativt kan mellomproduktene av formel (X) også oppnås ved omsetning av mellomprodukt (VII) med tiourea (XIV) og deretter ringslutning av det således fremstilte mellomprodukt (XV) med en passende syre som beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelsene av formel (I) fra mellomprodukter (IV) og (VII).



5 Rene stereokjemisk isomere former av forbindelsene av formel (I) kan oppnås ved anvendelse av i og for seg kjente metoder. Diastereomerer kan separeres ved hjelp av fysikalske separeringsmetoder slik som selektiv krystallisering og kromatografiske teknikker, f.eks. motstrømsfordeling, væskekromatografi, o.l.; og enantiomerer kan separeres fra hverandre ved selektiv krystallisering av deres diasteriomere salter med
 10 optisk aktive syrer eller fortrinnsvis ved hjelp av kromatografiske teknikker, f.eks. væskekromatografi ved bruk av en chiral stasjonær fase slik som hensiktsmessig derivatisert cellulose, f.eks. tri(dimetylkarbamoyl)cellulose (Chiracel OD®) o.l. Rene stereokjemisk isomere former kan også avledes
 15 fra de tilsvarende rene stereokjemisk isomere former av de passende utgangsmaterialene, forutsatt at reaksjonen foregår stereospesifikt.

Helt uventet er forbindelsene av formel (I) langt mer
 25 sterktvirkende immunostimulerende midler enn den tidligere kjente forbindelsen (S)-(-)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol som er beskrevet i US patenter 3.274.209 og 4.584.305 og generisk er kjent som levamisol. De overlegne immunostimulerende egenskapene til forbindelsene
 30 av formel (I) kan tydelig demonstreres ved måling av den forøkte ³H-tymidin-inkorporering i Concanavalin A-stimulerte murin-tymocytter i nærvær av mikromolare mengder av forbindelsene av formel (I). Mens (S)-(-)-2,3,5,6-tetrahydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol (levamisol) viser sin maksimale
 35 kostimulerende effekt bare ved ca. 100 µm (Immunopharmacology 1, 246 (1979)):

"... incorporation of ^3H -thymidine is maximal in the concentration of range of $50 \mu\text{m/ml}$ ($\sim 200 \mu\text{M}$)", så viser forbindelsene av formel (I) maksimale kostimulerende effekter ved konsentrasjonsområder fra $0,1$ til $1 \mu\text{M}$. Forbindelsene av formel (I) er således funnet å være aktive i konsentrasjonsområder som er fra 100 til 1000 ganger lavere enn tilfelle er for den tidligere kjente forbindelse.

I betraktning av deres forbedrede immunostimulerende egenskaper antas forbindelsene med formel (I) å være nyttige i behandlingen av mennesker og varmblodige dyr som lider av forstyrrelser og/eller sykdommer hvorved immunsystemet er svekket eller undertrykket. Typiske eksempler på slike forstyrrelser og/eller sykdommer omfatter f.eks. bakterieinfeksjoner, virale infeksjoner, f.eks. vorter, herpes simplex, viral hepatitt, AIDS o.l., tuberkulose, rheumatiske forstyrrelser, o.l. En spesielt interessant anvendelse av forbindelsene av formel (I) omfatter deres bruk som hjelpemidler i antineoplastisk terapi. Nevnte anvendelse kan omfatte behandling av pasienten med en forbindelse av formel (I) samtidig med antineoplastisk terapi samt behandling av pasienter med risiko for periodisk tilbakevendende sykdom etter å ha gjennomgått antineoplastisk terapi. Betegnelsen antineoplastisk terapi definerer de metoder som vanligvis benyttes for å behandle individer som lider av ondartede sykdommer slik som f.eks. kirurgi, radioterapi og spesielt kjemoterapi.

I betraktning av deres nyttige farmakologiske egenskaper kan forbindelser av formel (I) formuleres til forskjellige farmasøytiske former for administrasjonsformål. For å tilberede de farmasøytiske preparatene blir en effektiv mengde av den spesielle forbindelsen, i syreaddisjonssalt- eller baseform, som aktiv bestanddel kombinert i intim blanding med en farmasøytisk akseptabel bærer, som kan ha en rekke forskjellige former avhengig av formen på preparatet som er ønsket for administrasjon. Disse farmasøytiske

preparatene er helst i enhetsdoseform egnet fortrinnsvis for oral, rektal, perkutan administrasjon eller parenteral injeksjon. Ved f.eks. fremstilling av preparatene i oral doseringsform så kan et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske mediene benyttes slik som f.eks. vann, glykoler, oljer, alkoholer, o.l. i tilfelle for orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eleksirer og oppløsninger; eller faste bærere slik som stivelses, sukkere, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler, o.l. i tilfelle for pulvere, piller, kapsler og tabletter. P.g.a. deres lette administrasjon representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige orale doseringsenhetsformen, i hvilket tilfelle faste farmasøytiske bærere åpenbart blir benyttet. For parenterale preparater vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste delvis, skjønt andre bestanddeler, f.eks. for å hjelpe oppløselighet, kan innbefattes. Det kan f.eks. fremstilles injiserbare oppløsninger hvori bæreren omfatter saltoppløsning, glukoseoppløsning eller en blanding av salt- og glukoseoppløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles, og i dette tilfelle kan passende flytende bærere, suspensjonsmidler, o.l. benyttes. I preparater egnet for perkutan administrasjon omfatter bæreren eventuelt et penetrasjonsfremmende middel og/eller et hensiktsmessig fuktemiddel, eventuelt kombinert med egnede additiver av hvilken som helst beskaffenhet i mindre mengdeandeler, hvilke additiver ikke forårsaker noen betydelige skadelige effekter på huden. Nevnte additiver kan lette administrasjonen til huden og/eller kan være nyttige for fremstilling av de ønskede preparatene. Disse preparatene kan administreres på forskjellige måter, f.eks. som et transdermalt lappelement, som en "spot-on" eller som en salve. Syreaddisjonssalter (I) er p.g.a. deres forøkte vannoppløselighet i forhold til den tilsvarende baseformen åpenbart mer egnet ved fremstilling av vandige preparater.

Det er spesielt fordelaktig å formulere nevnte farmasøytiske preparater i doseringsenhetsform for lett administrasjon og

doseringsensartethet. Doseringenshetsformen som benyttet i foreliggende sammenheng refererer til fysisk adskilte enheter som er egnet som enhetsdoseringer, idet hver enhet inneholder en bestemt mengde aktiv bestanddel beregnet for frembringelse av den ønskede terapeutiske effekt, sammen med den nødvendige farmasøytiske bærer. Eksempler på slike doseringenshetsformer er tabletter (inkludert merkede eller belagte tabletter), kapsler, piller, oblater, injiserbare oppløsninger eller suspensjoner, teskjemengder, spiseskjemengder, o.l., og segregerte multipler derav. Mengden av aktiv bestanddel pr. doseringenshet kan variere fra 0,1 til 500 mg, spesielt fra 0,5 til 100 mg og fortrinnsvis fra 2 til 40 mg.

Behandling av mennesker og varmblodige dyr som lider av forstyrrelser og/eller sykdommer hvor immunosystemer er svekket omfatter administrasjon til mennesker eller varmblodige dyr av en effektiv immunostimulerende mengde av en forbindelse med formel (I), et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssal derav eller en stereokjemisk isomer form derav, i blanding med en farmasøytisk bærer. Fagfolk som har erfaring i behandling av individer som lider av forstyrrelser og/eller sykdommer hvor immunsystemet er svekket, kan lett bestemme den effektive immunostimulerende mengden av forbindelsene med formel (I) fra de i det nedenstående angitte testresultater. Generelt vil en effektiv daglig dose av en forbindelse med formel (I) være fra 0,01 til 5 mg/kg legemsvekt, fortrinnsvis 0,04-2,5 mg/kg legemsvekt pr. dag. Det kan være hensiktsmessig å administrere den nødvendige dosen som en enkelt dose eller oppdelt som to, tre, fire eller flere underdoser ved passende intervaller i løpet av dagen. Disse underdosene kan formuleres som enhetsdoseringer. Det er klart at nevnte effektive daglige dose avhenger av det behandlede individs tilstand og respons, alvorligheten av forstyrrelsen og/eller sykdommen og bedømmelsen til legen som foreskriver forbindelsene (I) og at den effektive mengde følgelig kan nedsettes eller økes.

Behandling av pasienter som lider av neoplastiske sykdommer omfatter administrasjon av en effektiv immunostimulerende mengde av en forbindelse med formel (I) samtidig med antineoplastisk terapi slik som f.eks. kirurgi, radioterapi og spesielt kjemoterapi. Som eksempler på antineoplastiske legemidler som kan benyttes i kjemoterapi så kan det nevnes ancitabin (cykloxytidin), azatioprin, bleomyciner, busulfan, kalusteron, karbokuon, karmustin, klorambucil, cisplatin, cyklofosfamid, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, doksorubicin (afriamycin), dromostanolon, propionat, epitiostanol (epitioadrostanol), estramustinfosfat, etoposid, fluoruracul, dietylstilbestroldifosfat, hydroksyurea, lomustine, melengestrol, melfalan, 6-merkaptopurin, metodekstrat, mitobronitol, mitomycin C, mitopodozid, mitotan, mycofenolsyre, nimustin, pipobroman, pipsulfan, prednimustin, procarbazin, razoksan, tegafur, teniposid, testolakton, trietylentiofosforamid, tioguanin, triazequon, trofosfamid, uramustin, vinblastin, vinkristin, vindesin og lignende antineoplastiske legemidler. Spesielt blir en effektiv antineoplastisk mengde av et antineoplastisk legemiddel, særlig av ett eller flere av legemidlene som er nevnt ovenfor, administrert til det individ som skal behandles, samtidig, separat eller i rekkefølge med en effektiv immunostimulerende mengde av en forbindelse med formel (I). Generelt er det aktuelt at en effektiv dose av det antineoplastiske legemiddelet vil være slik som vanligvis benyttes i antineoplastisk terapi, og den effektive immunostimulerende mengden av en forbindelse med formel (I) vil variere fra 0,01 til 5 mg/kg legemsvekt pr. dag, fortrinnsvis i området 0,04-2,5 mg/kg.

En slik behandling kan også innebære ytterligere behandling av pasienter som har risiko for periodisk tilbakevendende sykdom etter å ha gjennomgått antineoplastisk terapi, med en effektiv immunostimulerende mengde av en forbindelse med formel (I).

Følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse. Med mindre annet er angitt er alle delangivelser deri beregnet på vekt.

5

Ekspérimentell del

A. Fremstilling av mellomproduktene

10

Eksempel 1

15

a) Til en omrørt oppløsning av 21 deler oktadecanal i 65 deler diklormetan og 50 deler 1,4-dioksan ble det dråpevis tilsatt 34,1 deler brom. Etter omrøring i 4 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen helt i 250 deler vann. Produktet ble ekstrahert med diklormetan, og ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga 28 deler (95%) 2-bromoktadecanal (mellomprod. 1).

20

b) En blanding av 6,7 deler tiourea, 28 deler mellomprodukt 1 og 80 deler etanol ble omrørt i 1 time ved tilbake-løpstemperatur. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og resten ble vasket med NaOH (vandig). Produktet ble ekstrahert med diklormetan og ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet, hvilket ga 1,8 deler (45%) 5-heksadecyl-2-tiazolamin (mellomprod. 2).

25

30

Eksempel 2

35

En blanding av 6 deler 5-heptyl-2-tiazolamin (fremstilt som mellomprodukt 2), 6 deler 2-brom-1-fenyletanon og 120 deler acetonitril, ble omrørt natten over ved romtemperatur. Bunnfallet ble frafiltrert, vasket med 2,2'-oksybispropan og tørket, hvilket ga 10 deler 2-(5-heptyl-2,3-dihydro-2-imino-3-tiazolyl)-1-fenyletanonhydrobromid (mellomprod. 3).

Eksempel 3

Til en omrørt og avkjølt (isbad) blanding av 10 deler av mellomprodukt 3 i 120 deler metanol ble det porsjonsvis til-
5 satt 1 del natriumtetrahydroborat. Etter omrøring i 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen fortynnet med 100 deler vann, og det hele ble inndampet. Resten ble tritureert i vann, frafiltrert og oppløst i triklormetan. Denne oppløsningen ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble krys-
10 tallisert fra 2-propanol hvilket ga 5,3 deler 5-heptyl-2,3-dihydro-2-imino- α -fenyl-3-tiazoletanol; smp. 123,5°C (mellomprod. 4).

Mellomproduktene angitt i tabellene 1 og 2 ble fremstilt på
15 lignende måte.

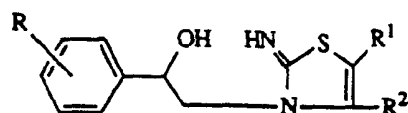
20

25

30

35

Tabell 1

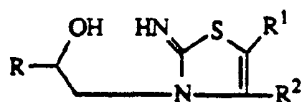


Mellomprod. nr.	R	R ¹	R ²	Fysikalske data
5	4-Cl	CH ₃	CH ₃	152,2°C
6	4-Br	C ₂ H ₅	H	166,1°C
7	H	CH ₃	CH ₃	140,5°C
8	4-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	143,5°C
9	4-Br	CH ₃	CH ₃	146,8°C
10	4-I	CH ₃	CH ₃	156,7°C
11	4-Br	CH ₃	CH ₃	146,5°C
12	H	C ₂ H ₅	H	146,4°C
13	3,4-Cl ₂	C ₂ H ₅	H	138,7°C
14	4-Br	CH ₃	H	162,7°C
15	H	CH ₃	H	141,3°C
16	3-Br	CH ₃	H	146,3°C
17	H	C ₃ H ₇	H	137,2°C
18	3-Br	C ₃ H ₇	H	122,8°C
19	4-I	CH ₃	H	176,8°C
20	4-Cl	C ₃ H ₇	H	162,9°C
21	3-NO ₂	CH ₃	H	167,1°C
22	3-NO ₂	C ₃ H ₇	H	94,5°C
23	H	C ₄ H ₉	H	125,7°C
24	H	i-C ₃ H ₇	H	148°C
25	3-Br	C ₄ H ₉	H	95,8°C
26	4-Br	C ₄ H ₉	H	170,5°C
27	3-NO ₂	i-C ₃ H ₇	H	102,5°C

Mellomprod. nr.	R	R ¹	R ²	Fysikalske data	
5	28	4-Br	i-C ₃ H ₇	H	170,5°C
	29	4-Br	C ₃ H ₇	H	167,7°C
	30	4-Br	C ₆ H ₁₃	H	144,2°C
	31	4-Cl	i-C ₃ H ₇	H	183-185°C
	32	3-Br	C ₆ H ₁₃	H	87,6°C
10	33	3-Br	i-C ₃ H ₇	H	119,1°C
	34	3-Br	C ₅ H ₁₁	H	73,7°C
	35	H	C ₅ H ₁₁	H	124,9°C
	36	4-Br	C ₅ H ₁₁	H	159,1°C
	37	H	C ₆ H ₁₃	H	118,5°C
15	38	H	C ₈ H ₁₇	H	120°C
	39	H	C ₁₀ H ₂₁	H	-
	40	H	C ₁₆ H ₃₃	H	-
	41	H	C ₁₁ H ₂₃	H	-
	42	H	C ₁₂ H ₂₅	H	-
20	43	H	C ₁₈ H ₃₇	H	-
	44	H	C ₁₃ H ₂₇	H	-
	45	4-Br	H	CH ₃	141,6°C
	46	3,4-Cl ₂	H	CH ₃	161°C
	47	4-CH ₃ O	H	CH ₃	129,7°C
25	48(*)	H	C ₁₃ H ₂₇	H	
	49	2-CH ₃	C ₆ H ₁₃	H	155,1°C/HBr

(*) Etanol ble benyttet som oppløsningsmiddel istedenfor metanol.

Tabell 2



Mellomprod. nr.	R	R ¹	R ²	Fysikalske data
50		C ₆ H ₁₃	H	193,5°C/HCl
51		C ₆ H ₁₃	H	135,8°C/HCl
52		C ₆ H ₁₃	H	242,9°C/2HBr
53		C ₆ H ₁₃	H	183,8°C/2HCl
54		C ₆ H ₁₃	H	186,0°C/2HCl
55		C ₆ H ₁₃	H	218,6°C/2HCl

Eksempel 4

a) En blanding av 51 deler 2-brom-1-(2-tienyl)etanon, 28,5 deler 5-metyl-2-tiazolamin og 240 deler acetonitril ble omrørt under 1 time under oppvarming på et vannbad. Etter avkjøling ble bunnfallet frafiltrert, vasket med etanol og tørket i vakuum, hvilket ga 54 deler 2-(2,3-dihydro-2-imino-5-metyl-3-tiazolyl)-1-(2-tienyl)etanonhydrobromid; smp. 207,5-208°C (mellomprod. 56).

b) En blanding av 38 deler av mellomprodukt 56, 19 deler eddiksyreanhydrid, 19 deler pyridin og 300 deler triklormetan

ble oppvarmet i 6 timer i et dampbad. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen vasket med ammoniumhydroksyd. Det organiske laget ble separert, tørket, filtrert og inndampet. Resten ble omkrystallisert fra metylbenzen hvilket ga 20 deler N-[2,3-dihydro-3-[2-okso-2-(2-tienyl)etyl]-5-metyl-2-tiazolytiden]acetamid; smp. 187-188,5°C (mellomprod. 57).

c) Til en omrørt suspensjon av 7 deler av mellomprodukt 57 i 100 deler metanol ble det dråpevis tilsatt 0,95 deler natriumtetrahydroborat. Etter omrøring i 1 time ved romtemperatur ble oppløsningsmiddelet inndampet. Resten ble opptatt i vann og ekstrahert med triklormetan. Ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble omkrystallisert fra varm metylbenzen, hvilket ga 6 deler N-[2,3-dihydro-3-[2-hydroksy-2-(2-tienyl)etenyl]-5-metyl-2-tiazolytiden]-acetamid; smp. 114-115°C (mellomprod. 58).

På lignende måte ble det også fremstilt N-[2,3-dihydro-3-[2-hydroksy-2-(2-tienyl)etyl]-4-metyl-2-tiazolytiden]acetamid; smp. 105,5-107°C (mellomprod. 59).

B. Fremstilling av sluttforbindelsene

Eksempel 5

En blanding av 4 deler av mellomprodukt 4 og 36 deler svovelsyre ble omrørt i en halv time ved 0°C og i 1 1/2 time ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt i knust is, og det hele ble gjort basisk med NH₄OH (vandig). Produktet ble ekstrahert med diklormetan og ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble omdannet til etandioatsaltet i 2-propanol. Produktet ble frafiltrert og tørket, hvilket ga 3 deler 2-heptyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazoletandioat; smp. 108,7°C (forb. 34).

Eksempel 6

Til en omrørt oppløsning av 9,8 deler av mellomprodukt 6 i 75 deler triklormetan ble 5 deler tionylklorid tilsatt dråpevis. Etter omrøring i 1 time ved 50°C ble reaksjonsblandingen inn-
5 dampet og resten opptatt i 100 deler Na₂CO₃ (vandig) 2N. Denne oppløsningen ble omrørt i 1 time ved 90°C, avkjølt og ekstrahert med triklormetan. Ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble krystallisert fra en blanding av metylbenzen og petroleumeter, hvilket ga 3,5 deler 6-(4-
10 bromfenyl)-2-etyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]tiazol; smp. 74,8°C (forb. 2).

Eksempel 7

Til en omrørt og avkjølt (0°C) mengde av 16 deler tionylklorid ble det porsjonsvis tilsatt 5,5 deler av mellomprodukt 58 mens temperaturen ble holdt under 10°C. Etter omrøring i
2 timer ved romtemperatur ble det tilsatt 50 deler eddiksyre-
20 anhydrid ved en temperatur under 20°C. Det dannede acetylkloridet ble avdestillert (136°C), og resten ble inndampet. Den resterende oljen ble oppløst i en blanding av vann og saltsyre. Etter filtrering ble oppløsningen gjort basisk med NH₄OH og ekstrahert med metylbenzen. Ekstraktet ble tørket,
25 filtrert og inndampet. Resten ble omdannet til etandioat-saltet i 2-propanol. Saltet ble frafiltrert, vasket med 2-propanon og tørket, hvilket ga 1,5 deler (±)-5,6-dihydro-2-metyl-6-(2-tienyl)imidazo[2,1-b]tiazoletandioat; smp. 170-171,5°C (forb. 56).

Eksempel 8

Til en oppløsning av 5,3 deler (S)-(+)-2-merkaptto-4-fenyl-2-
35 imidazolin (US 3.274.209) i 63 deler eddiksyre ble det tilsatt 6,2 deler 2-bromoktalddehyd. Etter omrøring i 1 1/2 time ved tilbakeløpstemperatur ble oppløsningsmiddelet inn-

dampet. Resten ble opptatt i vann, og det hele ble gjort basisk med NH_4OH . Den frie basen ble ekstrahert med metylbenzen, og ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble omdannet til etandioatsaltet i 2-propanol. Saltet ble frafiltrert og tørket, hvilket ga 3,1 deler (27,4%) produkt, smp. $132,7^\circ\text{C}$. Modervæsken ble inndampet, og resten ble behandlet med NH_4OH . Produktet ble ekstrahert med diklormetan, og ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble rensset ved kolonnekromatografi (silisiumdioksydgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (NH_3) 97,5:2,5). Elueringsmiddelet i den ønskede fraksjon ble inndampet, og resten ble omdannet til etandioatsaltet som før, hvilket ga 1,6 deler (14,2%) produkt, smp. $136,3^\circ\text{C}$. Totalt utbytte: 4,7 deler (41,6%) av (S)-(-)-2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazoletandioat (1;1) (forb. 50). $[\alpha]_D^{20}$ (fraksjon 2) = $-32,40^\circ$ (kons. = 1% i CH_3OH).

Forbindelse 51 ble fremstilt på lignende måte ved bruk av metanol som oppløsningsmiddel istedenfor eddiksyre og tilbakeløpskoking i 15 timer istedenfor 1 1/2 time.

Forbindelse 52 ble fremstilt på lignende måte ved først å tilbakeløpskoke i 17 timer i metanol, deretter erstatte oppløsningsmiddelet med eddiksyre og fortsette tilbakeløpskoking i 15 timer.

Eksempel 9

En blanding av 1,78 deler 2-merkaptto-4-fenyl-2-imidazolin, 44,5 deler tetrahydrofuran og 0,92 deler av en dispersjon av natriumhydrid i mineralolje (50%) ble omrørt i 45 min. ved romtemperatur. Det ble tilsatt 1,5 deler 2-klorcykloheksanon, og omrøring ble fortsatt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og deretter inndampet. Resten ble omrørt i HCl 2N i 15 min. og deretter ble det hele gjort basisk med NH_4OH . Produktet ble ekstrahert med diklormetan,

og ekstraktet ble tørket, filtrert og inndampet. Resten ble rensert to ganger ved kolonnekromatografi (silisiumdioksydgel; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}(\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3))$ 97:2:1). Elueringsmiddelet i den ønskede fraksjonen ble inndampet og resten ble omdannet til etandioatsaltet i tetrahydrofuran. Saltet ble frafiltrert og tørket, hvilket ga 1,6 deler (46,2%) av 2,3,5,6,7,8-heksahydro-2-fenyl-imidazo[2,1-b]-benzotiazoletandioat (1:1), smp. $146,2^\circ\text{C}$ (forb. 53).

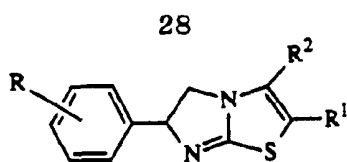
Eksempel 10

3,8 deler av forbindelse 33 ble separert i R- og S-isomerene ved preparativ kolonnekromatografi (Chicacel OD®; heksanol/2- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ 90:10). Elueringsmiddelet i (R)-(+)-fraksjonen ble inndampet, og resten ble omdannet til etandioatsaltet i 2-propanol. Produktet ble frafiltrert og tørket, hvilket ga 1,2 deler (24,0%) av (R)-(+)-2-heksyl-5,5-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazoletandioat (1:1); smp. $135,1^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +32,23^\circ$ (kons. = 1% i CH_3OH) (forb. 54).

Inndampning av elueringsmiddelet i (S)-(-)-fraksjonen og lignende behandling som for (R)-(+)-fraksjonen ga 1,1 deler 22,0% av (S)-(-)-2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazoletandioat (1:1); smp. $142,2^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -32,34^\circ$ (kons. = 1% i CH_3OH) (forb. 50).

Alle de andre forbindelsene som er angitt i tabell 3 og tabell 4, ble fremstilt ved å følge fremgangsmåten i det eksempelet som det er vist til i kolonnen eks. nr.

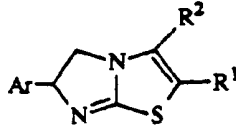
Tabell 3



Forb. nr.	Eks. nr.	R	R ¹	R ²	Fysikalske data
1	5	4-Cl	CH ₃	CH ₃	154,4/HNO ₃
2	6	4-Br	C ₂ H ₅	H	74,8
3	5	H	CH ₃	CH ₃	157,3/(COOH) ₂
4	5	4-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	136,5/HClO ₄
5	5	3-Br	CH ₃	CH ₃	161,8/(COOH) ₂
6	6	4-I	CH ₃	CH ₃	228,2/HClO ₄
7	5	4-Br	CH ₃	CH ₃	154,5/(COOH) ₂
8	5	H	C ₂ H ₅	H	164 (dek.)/(COOH) ₂
9	5	3,4-Cl ₂	C ₂ H ₅	H	148,2/(COOH) ₂
10	5	H	CH ₃	H	82,8
11	5	4-Br	CH ₃	H	178,5/(COOH) ₂
12	5	3-Br	CH ₃	H	142/cykloheksan-sulfamat
13	5	H	C ₃ H ₇	H	156,5/cykloheksan-sulfamat
14	5	3-Br	C ₃ H ₇	H	146-146 / cykloheksansulfamat
15	6	4-I	CH ₃	H	190,9/(COOH) ₂
16	5	4-Cl	C ₃ H ₇	H	138,6/(COOH) ₂
17	5	3-NO ₂	CH ₃	H	205,9/HCl
18	5	3-NO ₂	C ₃ H ₇	H	204-205,3 / HCl
19	5	H	C ₄ H ₉	H	161,8 /cykloheksansulfamat
20	5	H	i-C ₃ H ₇	H	174,2 / (COOH) ₂
21	5	3-Br	C ₄ H ₉	H	189 / HCl
22	5	4-Br	C ₄ H ₉	H	210,4/HCl
23	5	3-NO ₂	i-C ₃ H ₇	H	205 (dek.) cykloheksansulfamat
24	5	4-Br	i-C ₃ H ₇	H	207,7 / HCl
25	5	4-Br	C ₃ H ₇	H	166,1 / (COOH) ₂
26	5	4-Br	C ₆ H ₁₃	H	132,3 / (COOH) ₂
27	5	4-Cl	i-C ₃ H ₇	H	167,8 ((COOH) ₂

	Forb. nr.	Eks. nr.	R	R ¹	R ²	Fysikalske data
5	28	5	3-Br	C ₆ H ₁₃	H	188,3 / HCl
	29	5	3-Br	i-C ₃ H ₇	H	217 (dek.) / HCl
	30	5	3-Br	C ₅ H ₁₁	H	189,5-192 / HCl
	31	5	4-Br	C ₅ H ₁₁	H	210,6/HCl
	32	5	H	C ₅ H ₁₁	H	110,5/(COOH) ₂
10	33	5	H	C ₆ H ₁₃	H	110,1/(COOH) ₂
	34	5	H	C ₇ H ₁₅	H	108,7 / (COOH) ₂
	35	5	H	C ₈ H ₁₇	H	149,2 (dek.)/HCl
	36	5	H	C ₁₀ H ₂₁	H	152,4 / HCl
	37	5	H	C ₁₆ H ₃₃	H	149,7/HCl
15	38	5	H	C ₁₁ H ₂₃	H	143,8 / HCl
	39	5	H	C ₄ H ₉	H	150,1/HCl
	40	5	H	C ₁₂ H ₂₅	H	149,4/HCl
	41	5	H	C ₁₈ H ₃₇	H	149,1/HCl
	42	5	H	C ₁₃ H ₂₇	H	146,1/HCl
20	43	5	4-Br	H	CH ₃	167,4/(COOH) ₂
	44	5	H	H	CH ₃	186,3/(COOH) ₂
	45	5	3,4-Cl ₂	H	CH ₃	170,3 / (COOH) ₂
	46	6	4-CH ₃ O	H	CH ₃	175,7/(COOH) ₂
	47	6	2-CH ₃	C ₆ H ₁₃	H	106,0/(COOH) ₂
25	48	8	H	C ₆ H ₅	H	216,1 (COOH) ₂
	49	8	H	c.C ₆ H ₁₁ -CH ₂	H	150,4/(COOH) ₂
	50	8	H	C ₆ H ₁₃	H	136,3/(COOH) 2/(S)-(-) [α] _D ²⁰ 1% MeOH = 32,40°
			eller 10			
30	51	8	H	H	C ₆ H ₁₃	124,1/((COOH) ₂
	52	8	H	c.C ₆ H ₁₁	H	188,1/(COOH) ₂
	53	9	H	-(CH ₂) ₄ -		146,2/(COOH) ₂
	54	10	H	C ₆ H ₁₃	H	135,1/(COOH) ₂ / (R)-(+) [α] _D ²⁰ MeOH = 032,23°
35						

Tabell 4



Forb. nr.	Eks. nr.	Ar	R ¹	R ²	Fysikalske data (smp. °C)
55	7		H	CH ₃	182,5-184/(COOH) ₂
56	7		CH ₃	H	170-171,5/(COOH) ₂
57	6		C ₆ H ₁₃	H	122,6/(COOH) ₂
58	6		C ₆ H ₁₃	H	114,4/(COOH) ₂
59	6		C ₆ H ₁₃	H	116,1/3/2(COOH) ₂
60	6		C ₆ H ₁₃	H	105,5/(COOH) ₂
61	6		C ₆ H ₁₃	H	79,2/(COOH) ₂
62	6		C ₆ H ₁₃	H	156,4/3 (COOH) ₂

C. Farmakologisk eksempel

De immunostimulerende egenskapene til forbindelsene av formel (I) kan demonstreres i følgende testmetoder.

Biologiske forsøk

Kostimulerende effekt på ^3H -thymidin-inkorporering i murine thymocytter stimulert med koncanavalin A (beskrevet i Int. J. Immunopharm., 1, 233-237 (1979)).

5 -----

Kulturmediet besto av Earl's minimale essensielle medium (MEM) supplert med 100 U/ml penicillin, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin og 2 mM L-glutamin (GIBCO, Grand Island, New York), sammen med 5% fœtalkalveserum (FCS).

10

Dyrkningsmetode

Musethymuser ble fjernet aseptisk, ruet opp med pinsett i kaldt kulturmedium og filtrert gjennom et nylonflormateriale. Cellene ble deretter vasket to ganger med medium. Celle-tellinger og levedyktighetstesting ble utført i et Neubauer-hemocytometer. Kulturer ble tilveiebragt i triplikat i 16 x 25 mm plastreagensrør som var løst tillukket (Falcon nr. 3033). Kulturer inneholdt 10^6 levedyktige thymocytter, Con A (2 μg) og testforbindelse i et totalt volum av 1,0 ml. Reagensrørene ble inklubert ved 37°C i en 5% CO_2 atmosfære.

15
20

Etter inkubasjon i 64 timer ble cellene pulsert i 4 timer ved tilsetning av 1 μCi av ^3H -thymidin. Etter denne tiden ble kulturene vasket en gang med 2 ml 0,9% NaCl og to ganger med 1 ml 5% trikloreddiksyre. Det resulterende bunnfall ble oppløst i 0,3 ml 0,5N natriumhydroksyd, overført til telleampuller, og 10 ml Instagel ble tilsatt. Inkorporering ble målt ved bruk av et Packard Tri-Carb-væskescintillasjonsspektrometer.

25
30

Kostimuleringseffekten til de testede forbindelsene ble bestemt som følger:

35

For forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsen med formel (I) ble forholdet mellom antall cpm/kultur i nærvær av konkanavalin A (2 μ g/ml) og testforbindelse, samt antallet av cpm/kultur i nærvær av Concanavalin A (2 μ g/ml) alene, beregnet. Tabell 5 viser konsentrasjonen (μ M) av testforbindelse ved hvilken maksimale kostimuleringseffekter (dvs. maksimalt beregnet forhold) på ^3H -thymidininkorporering ble observert.

10

Tabell 5

Forb. nr.	Maks, kostimuleringseffekt (μ M)	
15	18	1
	20	5
	21	1
	22	1
20	23	1
	25	1
	26	0,1
	30	0,5
25	31	0,1
	32	0,1
	33	0,1
30	34	0,1
	35	0,1
	36	1
	37	1
	39	1

35

Referanseforbindelse:

levamisol: 100 μ M

D. Preparateksempler

Følgende formuleringer eksemplifiserer typiske farmasøytiske preparater i doseringsenhetsform egnet for systemisk administrasjon til varmblodige dyr.

"Aktiv bestanddel" (A.I.) som benyttet i alle disse eksemplene angår en forbindelse med formel (I), et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt eller en stereokjemisk isomer form derav.

Eksempel I: Orale dråper

500 g av nevnte A.I. ble oppløst i 0,5 l 2-hydroksoypropansyre og 1,5 l av polyetylen glykolen ved 60-80°C. Etter avkjøling til 30-40°C ble det tilsatt 35 l polyetylen glykol, og blandingen ble godt omrørt. Deretter ble det tilsatt en oppløsning av 1750 g natriumsakkarin i 2,5 l rensset vann, og under omrøring ble det tilsatt 2,5 l kakaosmakstoff og polyetylen glykol Q.S. til et volum på 50 l, hvilket ga en oral dråpeoppløsning omfattende 10 mg/ml av nevnte A.I. Den resulterende oppløsning ble fylt i egnede beholdere.

Eksempel II: Orale oppløsninger

9 g metyl-4-hydroksoybenzoat og 1 g propyl-4-hydroksoybenzoat ble oppløst i 4 l kokende rensset vann. I 3 l av denne oppløsning ble det oppløst først 10 g 2,3-dihydroksoybutandionsyre og deretter 20 g av nevnte A.I. Sistnevnte oppløsning ble kombinert med den gjenværende del av førstnevnte oppløsning og 12 l av 1,2,3-propantriol, og 3 l sorbitol 70% oppløsning ble tilsatt. 40 g natriumsakkarin ble oppløst i 0,5 l vann, og 2 ml bringebær- og 2 ml stikkelbæressens ble tilsatt. Sistnevnte oppløsning ble kombinert med førstnevnte, vann ble tilsatt q.s. til et volum på 20 l hvilket ga

en oral oppløsning omfattende 5 mg av nevnte A.I. pr. teskje-
mengde (5 ml). Den resulterende oppløsning ble fylt i
egnete beholdere.

5

Eksempel III: Kapsler

20 g av nevnte A.I., 6 g natriumlaurylsulfat, 56 g stivelse,
56 g laktose, 0,8 g kolloidalt silisiumdioksyd og 1,2
10 magnesiumstearat ble blandet under sterk omrøring. Den
resulterende blanding ble deretter fylt i 1000 egnede herdede
gelatinkapsler hver omfattende 20 mg av nevnte A.I.

15

Eksempel IV: Filmbelagte tabletter

Fremstilling av tablettkjerner

En blanding av 100 g av nevnte A.I., 570 g laktose og 200 g
stivelse ble blandet godt og deretter gjort fuktig med en
20 oppløsning av 5 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinyl-
pyrrolidon (Kollidon-K 90®) i ca. 200 ml vann. Den fuktige
pulverblanding ble siktet, tørket, og siktet på nytt. Der-
etter ble det tilsatt 100 mg mikrokystallinsk cellulose
(Avicel®) og 15 g hydrogenert vegetabilsk olje (Sterotex®).
25 Det hele ble blandet godt og presset til tabletter, hvilket
ga 10.000 tabletter som hver omfattet 10 mg av den aktive
bestanddel.

30

Belegg

Til en oppløsning av 10 g metylcellulose (Methocel 60 HG®) u
75 ml denaturert etanol ble det tilsatt en oppløsning av 5 g
etylcellulose (Ethocel 22 cps®) i 150 ml diklormetan. Der-
etter ble det tilsatt 75 ml diklormetan og 2,5 ml 1,2,3-
35 propantriol. 10 g polyetylen glykol ble smeltet og oppløst i
75 ml diklormetan. Sistnevnte oppløsning ble tilsatt til

førstnevnte, og deretter ble det tilsatt 2,5 mg magnesium-
oktadekanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml konsentrert
fargesuspensjon (Opaspray K-1-2109®), og det hele ble
homogenert. Tablettkjernene ble belagt med den således
5 oppnådde blanding i et belegningsapparat.

Eksempel V: Injiserbare oppløsninger

10 1,8 g metyl-4-hydroksybenzoat og 0,2 g propyl-4-hydroksy-
benzoat ble oppløst i ca. 0,5 l kokende vann for injeksjon.
Etter avkjøling til ca. 50°C ble det under omrøring tilsatt 4
g melkesyre, 0,05 g propylenglykol og 4 g av nevnte A.I.
Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og supplert med
15 vann for injeksjon q.s. til et volum på 1 l hvilket ga en
oppløsning av 4 mg A.I. pr. ml. Oppløsningen ble sterilisert
ved filtrering (U.S.P. XVII p. 811) og fylt i sterile
beholdere.

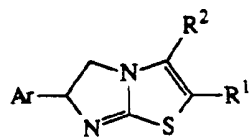
20
Eksempel VI: Suppositorier

3 g A.I. ble oppløst i en oppløsning av 3 g 2,3-dihydroksy-
butandioinsyre i 25 ml polyetylen glykol 400. 12 g over-
25 flateaktivt middel (SPAN®) og triglycerider (Witepsol 555®)
q.s., og 300 g ble smeltet sammen. Sistnevnte blanding ble
blandet godt med førstnevnte oppløsning. Den således opp-
nådde blanding ble helt i former ved en temperatur på 37-
38°C til dannelsen av 100 suppositorier som hver inneholdt 30
30 mg av nevnte A.I.

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 6-aryll-5,6-dihydroimidazo[2,1-b]-tiazolderivater av formelen:



(I)

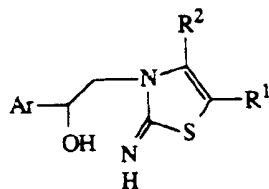
hvor Ar er fenyl som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer, eller en C₁-6-alkyloksy-, C₁-6-alkyl- eller nitrogruppe, eller den er pyridinyl, tienyl eller furanyl;

R¹ og R² er hver uavhengig C₁-20 alkyl, (cykloheksyl)metyl, cykloheksyl eller fenyl og en av R¹ og R² kan også være hydrogen, eller

R¹ og R² kan sammen danne et C₃-6 alkandiyldradikal, og et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav eller en stereokjemisk isomer form derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d

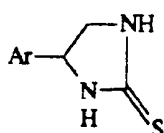
a) ringslutning av et mellomprodukt av formelen:



(II)

hvor R¹, R² og Ar er som definert ovenfor, i nærvær av en aktiverende reagens, eventuelt i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel;

b) ringslutning av en imidazolinforbindelse av formelen:



(IV)

5 hvor Ar er som definert ovenfor, med en reagens av formelen:

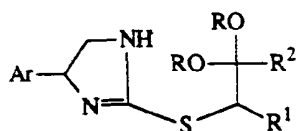


10 hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor, og W^1 er en reaktiv avspaltningsgruppe, i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel, eventuelt i nærvær av en base;

15 c) omsetning av en imidazolinforbindelse med formel (IV) med en acetalforbindelse av formel:



20 hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor, W^1 er en reaktiv avspaltningsgruppe, og R er metyl eller etyl eller begge R-grupper danner sammen et etandiyl- eller propandiylradikal, og deretter ringslutning av det således oppnådde mellomprodukt av formelen:



(VI)

ved behandling med en passende syre;

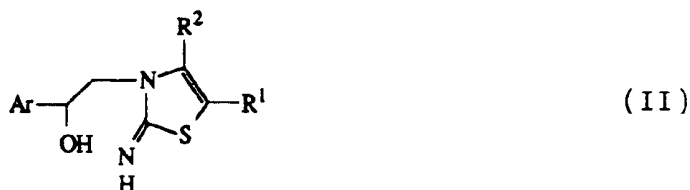
d) separering av enantiomere former av forbindelsene av formel (I) ved eluering av en oppløsning av den racemiske blanding over en chiral stasjonær fase; og, om ønsket, omdannelse av forbindelsene av formel (I) til en saltform ved behandling med en farmasøytisk akseptabel syre; eller omvendt, omdannelse av saltformen til den frie basen ved behandling med alkali, og/eller fremstilling av stereokjemisk isomere former derav.

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1, for fremstilling av 2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol, (S)-(-)-2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1-b]tiazol, (R)-(+)-2-heksyl-5,6-dihydro-6-fenylimidazo[2,1b]tiazol eller en blanding av nevnte enantiomere former eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen:



eller en stereokjemisk isomer form derav, hvor

Ar er fenyl som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer eller en C₁₋₆-alkyloksy-, C₁₋₆-alkyl- eller nitrogruppe, eller den er pyridinyl, tienyl eller furanyl;

R¹ og R² er hver uavhengig C₁₋₂₀-alkyl, (cykloheksyl)metyl, cykloheksyl eller fenyl og en av R¹ og R² kan også være

hydrogen, eller R^1 og R^2 kan også sammen danne et C_{3-6} -alkanediylradikal,

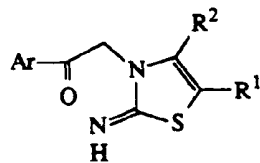
forutsatt at

R^2 er forskjellig fra hydrogen når Ar er fenyl, metoksyfenyl, 4-fluorfenyl eller 2-tienyl, og R^1 er metyl eller etyl; og

R^2 er forskjellig fra fenyl eller metyl når Ar er fenyl, 4-halogenfenyl, 4-nitrofenyl eller metoksyfenyl, og R^1 er hydrogen eller fenyl.

4.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formelen:



(VIII)

hvor:

Ar er fenyl som eventuelt er substituert med ett eller to halogenatomer eller en C_{1-6} -alkyloksy, C_{1-6} -alkyl- eller nitrogruppe, eller den er pyridinyl, tienyl eller furanyl;

R^1 og R^2 er hver uavhengig C_{1-20} -alkyl, (cykloheksyl)metyl, cykloheksyl eller fenyl, og en av R^1 og R^2 kan også være hydrogen, eller R^1 og R^2 kan sammen også danne et C_{3-6} -alkandiylradikal,

forutsatt at

R^2 er forskjellig fra hydrogen når Ar er fenyl, metoksyfenyl, 4-fluorfenyl eller 2-tienyl, og R^1 er metyl eller etyl; og

R^2 er forskjellig fra fenyl eller metyl når Ar er fenyl, 4-halogenfenyl, 4-nitrofenyl eller metoksyfenyl, og R^1 er hydrogen eller fenyl.