



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2243/81

(51) Int.Cl.5

C 07 D 277/64

(22) Indleveringsdag: 21 maj 1981

C 07 D 263/56

(41) Alm. tilgængelig: 23 nov 1981

(44) Fremlagt: 17 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 maj 1980 CH 4016/80

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Jean Jacques *Gallay; CH, Ernst *Schweizer; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzazolderivater eller salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

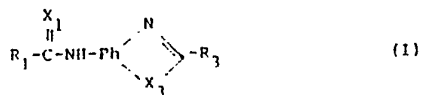
DE 1695545 A

US pat. nr. 3849431

(57) Sammen drag:

2243-81

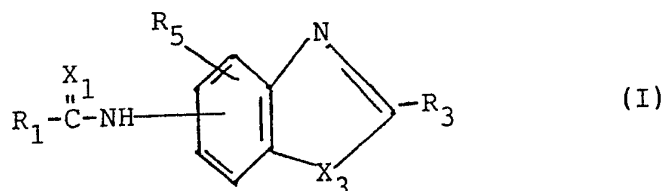
Benzazolderivater med formlen



hvor R_1 er eventuelt 4-substitueret piperazino eller R_2 -alk- X_2 -, R_2 er eventuelt forestret carboxy eller hydroxymethyl, alk er alkylen eller alkyliden, X_1 og X_2 hver for sig er O eller S, Ph er eventuelt yderligere til R_1 -C(= X_1)-NH-substitueret 1,2-phenyl, X_3 er O, S eller eventuelt substitueret imino, og R_3 er eventuelt fluorsubstitueret alkyl eller cycloalkyl, eller salte deraf, især farmaceutisk anvendelige salte, fremstilles på kendt måde.

Forbindelserne (I) og deres salte har udmærket mikro- og makrofilaricid samt schistosomicid virkning.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte anthelmintisk virksomme benzazolderivater med formelen



i hvilken R_1 betyder 4-C(1-4)-alkylpiperazin-1-yl, 4-C(1-4)-alkylpiperazin-4-oxid-1-yl, 4-(hydroxy-C(2-4)-alkyl)-piperazin-1-yl, hvori hydroxygruppen er bundet i en højere stilling end α -stillingen, eller en eventuelt med C(1-4)-alkanol esterificeret carboxy-C(1-4)-alkoxy- eller carboxy-C(1-4)-alkylthiogruppe, X_1 betyder oxygen eller svovl, R_5 betyder hydrogen, C(1-4)alkyl, C(1-4)-alkoxy, C(1-4)-alkylthio eller halogen, R_3 betyder α -forgrenet C(3-4)-alkyl eller C(3-8)-cycloalkyl, og X_3 betyder oxygen eller svovl, eller salte deraf.

15

20

Fra DE offentliggørelsesskrift nr. 1.695.545 kendes der anthelmintisk virksomme benzimidazolderivater, der strukturelt adskiller sig så væsentligt fra de her omhandlede forbindelser, at disses anthelmintiske virkning ikke kunne forudses på baggrund af det fra DE-skriftet kendte. I forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er X_3 ikke nitrogen eller substitueret nitrogen, dvs. der er ikke tale om benzimidazoler; endvidere er R_3 ikke som i DE-skriftet heteroaryl (heteroarylgrupper øver ofte en særlig stærk indflydelse på den farmakologiske aktivitet); fremdeles kan R_1 ikke have samme betydning som R_4 i DE-skriftet, idet det bemærkes, at gruppen R_4 ifølge sidste afsnit på side 5 i DE-skriftet er af væsentlig betydning og udgør "det springende punkt" i

25

30

35

den i skriftet beskrevne opfindelse; endelig er der med hensyn til R_5 kun overlapning med DE-skriftet i tilfælde $R_5=H$.

- 5 Fra US patentskrift nr. 3.849.431 kendes endvidere som anthelmintisk virksomme forbindelser udover tilsvarende benzimidazoler også benzoxazoler og benzthiazoler, som adskiller sig fra de ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser I ved, at de i stedet for substituenten R_1 -
10 $C(=X_1)-NH-$ har gruppen $SCN-$, jf. den ovenfor nævnte angivelse i DE-offentliggørelsesskriftet, hvorefter det fremgår, at 5-stillingen er betydningsfuld og udgør "det springende punkt".

På baggrund af den kendte teknik var det således ikke nærliggende at foretage en variation af netop 5-substituenten, og
15 det var således overraskende, at de her omhandlede forbindelser I med kraftigt afvigende 5-substitution udviser den anthelmintiske virkning, der er nærmere påvist i det følgende.

- 20 $C(1-4)$ -Alkyl kan være ligekædet eller forgrenet samt være bundet i en vilkårlig stilling og betyder for R_1 's vedkommende fortrinsvis ligekædet, over et sekundært carbonatom bundet eller forgrenet, fortrinsvis α - eller β -forgrenet
25 $C(1-4)$ -alkyl og ellers fortrinsvis ligekædet, over et primært eller sekundært carbonatom bundet $C(1-4)$ -alkyl. Over et primært carbonatom bundet $C(1-4)$ -alkyl er eksempelvis methyl, ethyl, 1-propyl eller 1-butyl. Over et sekundært carbonatom bundet ligekædet $C(1-4)$ -alkyl er eksempelvis 2-propyl eller
30 2-butyl. Forgrenet $C(1-4)$ -alkyl er eksempelvis tert-butyl eller isobutyl.

- 4- $C(1-4)$ -Alkylpiperazin-1-yl er eksempelvis 4-methyl-, 4-ethyl-, 4-propyl-, 4-isopropyl-, 4-butyl-, 4-sek-butyl-, 4-
35 isobutyl- eller 4-tert-butyl-piperazin-1-yl. Tilsvarende betyder 4- $C(1-4)$ -alkyl-4-oxido-piperazin-1-yl eksempelvis

4-methyl-, 4-ethyl-, 4-propyl-, 4-isopropyl-, 4-butyl-, 4-sek-butyl-, 4-isobutyl- eller 4-tert-butyl-4-oxido-piperazin-1-yl. 4-(Hydroxy-C(2-4)-alkyl)-piperazin-1-yl, hvori hydroxygruppen er bundet i en stilling højere end α -stillingen, 5 betyder eksempelvis 4-(2-hydroxyethyl)- eller 4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl.

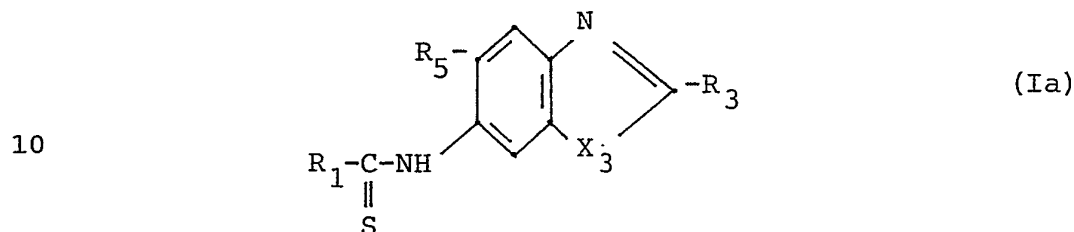
C(1-4)-Alkoxy er eksempelvis methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, sek-butyloxy, isobutyloxy eller 10 tert-butyloxy.

Halogen er eksempelvis chlor, fluor eller brom.

Salte af forbindelser med formlen I er eksempelvis de farmaceutisk anvendelige salte, såsom syreadditionssalte eller 15 i tilfælde af sure forbindelser, f.eks. sådanne, i hvilke R_1 er en carboxygruppe, deres salte med baser, endvidere i tilfælde af forbindelser, hvori R_1 betyder 4-substitueret piperazin-1-yl, deres kvaternære salte. Syreadditionssalte 20 er eksempelvis mineralsure salte, såsom hydrogenhalogenidsure salte, f.eks. hydrochlorider eller hydrobromider, eller svovlsure salte, f.eks. hydrogensulfater eller sulfater, amidosulfonsure salte, såsom eventuelt N-substituerede sulfaminsyresalte, f.eks. sulfaminater eller N-cyclohexylsul- 25 faminater, eller organiske sulfonater, f.eks. methan-, ethan-, benzen- eller p-toluensulfonater, desuden carboxylsyresalte, såsom lavalkanoater, f.eks. acetater, eller tartrater, maleater, fumarater eller maleinater. Salte med baser er eksempelvis metalsalte, såsom alkalimetalsalte, 30 f.eks. natrium- eller kaliumsalte, jordalkalimetalsalte, f.eks. calcium- eller magnesiumsalte, endvidere aluminium-, zink- eller kobbersalte, men også ammoniumsalte med ammoniak eller organiske aminer, f.eks. med triethylamin eller ethanol-, diethanol- eller triethanolamin. Kvaternære salte er eksempelvis kvaternære salte med lavalkylhalogenider eller lav- 35 alkylsulfonater, f.eks. 4,4-dimethyl-, 4,4-diethyl- eller

4-ethyl-4-methyl-halogenider eller sulfonater, såsom metho-
eller ethosulfonater.

Opfindelsen angår først og fremmest fremstillingen af for-
5 bindelser med formlen



hvor R_1 på den ene side betyder 1-(4-(C1-4)-alkyl)-piper-
15 azinyl, såsom 1-(4-methyl)-piperazinyl, 1-(4-C(1-4)-alkyl-
4-oxido)-piperazinyl, såsom 1-(4-methyl-4-oxido)-piperazinyl,
eller 1-[4-(hydroxy-C(2-4)-alkyl)]-piperazinyl, hvor hydro-
oxygruppen er bundet i en stilling, som er højere end α -
stillingen, såsom 1-[4-(2-hydroxyethyl)]-piperazinyl, eller
20 på den anden side eventuelt med en C(1-4)-alkanol, såsom
methanol eller ethanol, forestret carboxy-C(1-4)-alkoxy-
eller carboxyl-C(1-4)-alkylthiogruppe, R_5 betyder hydrogen,
C(1-4)-alkyl, såsom methyl, C(1-4)-alkoxy, såsom methoxy,
eller halogen med et atomnummer på højst 35, såsom chlor,
25 X_3 betyder oxygen eller svovl, og R_3 betyder α -forgrenet
C(3-4)-alkyl, såsom tert-butyl eller isopropyl, eller deres
salte, især deres farmaceutisk anvendelige salte.

Opfindelsen angår især fremstillingen af forbindelser med
30 formlen Ia, hvor R_1 på den ene side betyder 1-(4-C(1-4)-
alkyl)-piperazinyl, såsom 1-(4-methyl)-piperazinyl, 1-(4-
C(1-4)-alkyl-4-oxido)-piperazinyl, såsom 1-(4-methyl-4-
oxido)-piperazinyl, eller 1-[4-(hydroxy-C(2-4)-alkyl)]-
piperazinyl, hvor hydroxygruppen er bundet til en stilling,
35 som er højere end α -stillingen, såsom [4-(2-hydroxyethyl)]-
piperazinyl, eller på den anden side en carboxygruppe eller

en C(1-4)-alkoxycarbonyl-C(1-4)-alkylthiogruppe, såsom en methoxycarbonyl- eller ethoxycarbonyl-C(1-4)-alkylthiogruppe, og hvori R_5 betyder hydrogen, C(1-4)-alkyl, såsom methyl, C(1-4)-alkoxy, såsom methoxy, eller halogen med et atomnummer
 5 på højst 35, såsom chlor, X_3 betyder thio, og R_3 betyder α -forgrenet C(3-4)-alkyl, såsom tert-butyl eller isopropyl, eller deres salte.

Opfindelsen angår i første række fremstillingen af forbindelser med formlen (Ia), hvori R_1 på den ene side betyder 1-(4-C(1-4)-alkyl)-piperazinyll, såsom 1-(4-methyl)-piperazinyll, og på den anden side betyder ω -carboxy-C(1-4)-alkylthio, såsom 2-carboxyethylthio, og hvori R_5 betyder hydrogen, C(1-4)-alkoxy eller C(1-4)-alkyl, såsom methoxy eller methyl,
 15 X_3 er thio, og R_3 betyder α -forgrenet C(3-4)-alkyl, såsom tert-butyl, eller deres salte.

Opfindelsen angår fortrinsvis de i eksemplerne beskrevne fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med formlen
 20 I samt deres salte.

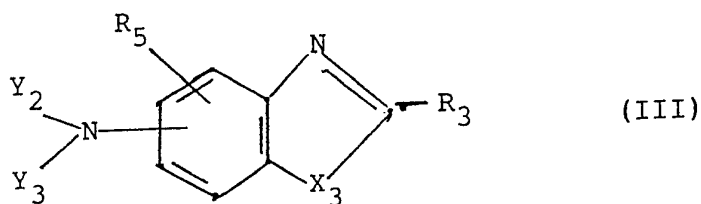
Forbindelserne med formlen I fremstilles på i og for sig kendt måde, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er således ejendommelig ved, at man

25 a) indbyrdes kondenserer forbindelser med formlen



og

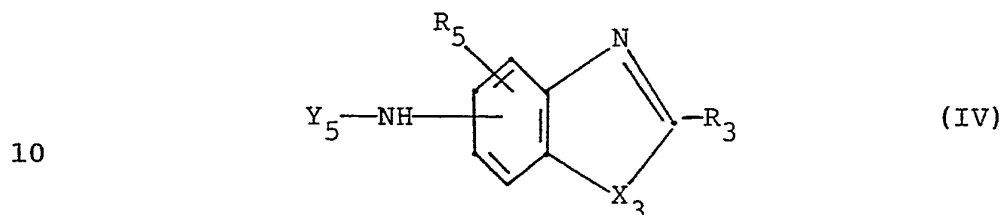
30



35

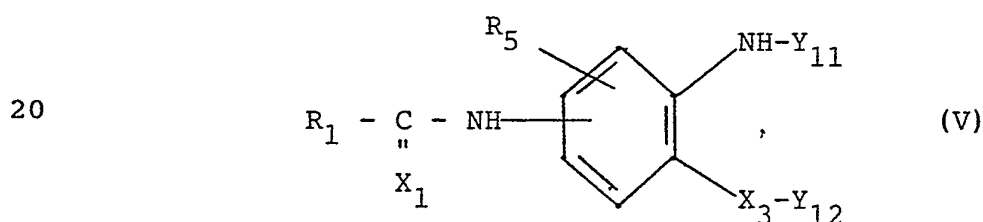
hvor Y_1 betyder hydrogen, og Y_2 og Y_3 tilsammen betyder en gruppe med formlen $=C=X_1$, eller en af substituenterne Y_1 og Y_2 betyder en gruppe med formlen $-C(=X_1)-Y_4$, hvor Y_4 betyder en fraspaltelig gruppe, og den anden af substituenterne Y_1 og Y_2 samt Y_3 betyder hydrogen, eller

b) i en forbindelse med formlen



hvor Y_5 betyder en gruppe, som kan overføres i en gruppe med formlen $R_1-C(=X_1)-$, eller i et salt deraf, overfører Y_5 i en gruppe med formlen $R_1-C(=X_1)-$, eller

c) cycliserer en forbindelse med formlen



25 hvor en af grupperne Y_{11} og Y_{12} betyder en gruppe med formlen $-C(=Y_{13})-R_3$ og den anden en fraspaltelig gruppe, og Y_{13} betyder eventuelt funktionelt omdannet oxo, eller et salt deraf og, om ønsket, omdanner en fremstillet forbindelse til en anden forbindelse med formlen I og/eller omdanner

30 et fremstillet salt til den fri forbindelse eller et andet salt.

Fremgangsmåde a):

35 Den fraspaltelige gruppe Y_4 er eksempelvis eventuelt foretret eller forethret hydroxy, eventuelt forethret mercapto

eller kvaternært ammonio. Forestret hydroxy er eksempelvis med en organisk carboxylsyre forestret hydroxy, såsom lavalkanoyloxy, f.eks. acetoxy, eller en benzoyloxygruppe, fortrinsvis dog reaktionsdygtigt forestret hydroxy, såsom

5 halogen, f.eks. chlor eller brom. Forethret hydroxy er eksempelvis lavalkoxy eller en benzoyloxy- eller phenoxygruppe. Tilsvarende er forethret mercapto eksempelvis lavalkylthio eller en benzylthio- eller phenylthiogruppe. Kvaternært ammonio er eksempelvis trilavalkylammonio, f.eks. trimethyl-

10 eller triethylammonio, eller pyridinio. Ud fra udgangsstofferne med formlen II, hvori R_1 betyder en i 4-stilling substitueret 1-piperazinygruppe, kan der som fraspaltelig gruppe også anvendes primært, sekundært eller tertiært amino, eksempelvis amino, N-mono- eller N,N-dilavalkylamino, f.eks.

15 methyl- eller ethylamino, eller dimethyl- eller diethylamino, N,N-alkylenamino, såsom piperidino, pyrrolidino, morpholino, thiomorpholino eller en anilino- eller diphenylaminogruppe. Benzoyloxy-, benzyloxy-, phenoxy-, phenylthio-, pyridino-, anilino- og diphenylaminogrupper kan være substituerede

20 lige såvel som phenyldelen i benzyloxy- eller benzylthiogrupper også kan være substitueret med f.eks. lavalkyl, lavalkoxy, halogen og/eller nitro.

Salte af udgangsforbindelserne med formlerne II og III er

25 eksempelvis metalsalte af forbindelserne med formlen II, hvori R_1 indeholder en carboxygruppe HOOC- , f.eks. alkali-metal- eller jordalkalimetalsalte, f.eks. natrium- eller kaliumsalte deraf, endvidere syreadditionssalte af forbindelser med formlen II, hvori R_1 betyder i 4-stillingen sub-

30 stitueret 1-piperaziny, og Y_1 betyder hydrogen, eller af forbindelser med formlen III, hvori Y_2 betyder en gruppe $\text{C(=X}_1\text{)-Y}_4$ eller hydrogen, Y_3 betyder hydrogen, og Y_4 betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, eksempelvis mineral-syreadditionssaltene, såsom hydrohalogeniderne, f.eks. hydro-

35 chloriderne eller hydrobromiderne, eller svovlsyreadditionssalte, f.eks. hydrogensulfater.

- Omsætningen gennemføres på sædvanlig måde, især på den fra litteraturen for analoge reaktioner kendte måde, fortrinsvis i et opløsningsmiddel, eksempelvis en lavalkanol, om nødvendigt i nærværelse af et kondensationsmiddel, ved omsætningen af forbindelser med formlen II og III, hvori en af grupperne Y_1 og Y_2 betyder en gruppe $-C(=X_1)-Y_4$, og Y_4 er reaktionsdygtigt forestret hydroxy, fortrinsvis et basisk kondensationsmiddel, ved omsætningen af forbindelser med formlen II og III, hvori en af grupperne Y_1 og Y_2 betyder en gruppe $-C(=X_1)-Y_4$ og Y_4 betyder en eventuelt forethret mercaptogruppe eller en forethret hydroxygruppe, under eksempelvis destillativ eller azeotrop-destillativ fjernelse af det fraspaltede hydrogen-sulfid, mercaptan eller alkohol, og/eller ved forhøjet temperatur, f.eks. ved kogetemperatur. Basiske kondensationsmidler er til binding af frigjort hydrogenhalogenidsyre egnet de baser, såsom uorganiske baser, f.eks. natrium-, kalium- eller calciumhydroxid, -carbonat eller -hydrogencarbonat, eller organiske nitrogenbaser, f.eks. triethylamin eller pyridin.
- Udgangsmaterialerne med formlen II og III er til dels kendte forbindelser. Hidtil ukendte forbindelser med formlen II og III kan fremstilles analogt med de kendte udgangsforbindelser.
- Forbindelser med formlen II eller III, hvori Y_1 henholdsvis Y_2 betyder en gruppe $-C(=X_1)-Y_4$ kan eksempelvis fremstilles ved, at man omsætter en forbindelse med formlen II eller III, hvori Y_1 henholdsvis Y_2 og/eller Y_3 betyder hydrogen, på sædvanlig måde med en forbindelse med formlen $Y'_4-C(=X_1)-Y'_4$ (IIa), hvori de to grupper Y'_4 hver for sig betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, såsom halogen, forethret hydroxy eller forethret mercapto Y_4 , eksempelvis med phosgen, thiophosgen, en halogenmyresyre- eller halogen-thiomyresyre- eller halogendithiomyresyreester eller med et N,N-disubstitueret, såsom N,N-dilavalkyleret, carbamoylhalogenid.

0 Forbindelser med formlen III, hvori Y_2 og Y_3 tilsammen bety-
 der en gruppe $=C=X_1$, kan eksempelvis fremstilles ved omsæt-
 ning af en forbindelse med formlen III, hvori Y_2 og Y_3 bety-
 der hydrogen, med en forbindelse med formlen $Y'_4-C(=X_1)-Y'_4$
 (IIa), hvori de to grupper Y'_4 hver for sig betyder reaktions-
 5 dygtigt forestret hydroxy, forethret hydroxy eller forethret
 mercapto, såsom med phosgen, thiophosgen, en halogenmyresyre-,
 halogenthioamtsyre- eller halogendithioamtsyreester eller
 et N,N-disubstitueret, såsom N,N-dilavalkyleret, carbamoyl-
 halogenid, i nærværelse af et basisk kondensationsmiddel,
 10 såsom en uorganisk base, pyridin eller en trilavalkylamin,
 eller et carbodiimid, med en tertiær amin og svovlkulstof,
 med et eventuelt substitueret benzoylisocyanat eller med et
 alkalimetal- eller ammoniumrhodanid og termisk sønderdeling
 af den dannede thiourinstofforbindelse, eller ved omsætning
 15 med hydrogenchlorid og ammoniumcyanat eller ammoniumthio-
 cyanat. Derved dannes primært de som udgangsstoffer nævnte
 forbindelser med formlen III, hvori Y_2 betyder en gruppe
 $-C(=X_1)-Y_4$, der enten kan bindes ved omsætning med en for-
 bindelse med formlen II, hvori Y_1 betyder hydrogen, eller i
 20 fraværelse af samme kan videreomsættes til isocyanater el-
 ler isothiocyannater med formlen III. Udgangsforbindelser med
 formlen III, hvori Y_2 betyder en gruppe $-C(=X_1)-Y_4$, og Y_3
 betyder hydrogen, dannes tilsvarende fortrinsvis in situ
 under reaktionsbetingelserne for deres videreforarbejd-
 25 ning og videreomsættes uden isolering.

Fremgangsmåde b):

I en gruppe med formlen $R_1-C(=X_1)-$ overførbare grupper er
 30 eksempelvis sådanne, der ved solvolyse, dvs. omsætning
 med vand (hydrolyse), hydrogensulfid eller et af dets salte
 eller en alkohol (alkoholyse) eller ved reduktion eller oxida-
 tion kan overføres i en gruppe med formlen $R_1-C(=X_1)-$.
 35 Salte af forbindelser med formlen IV er eksempelvis syreaddi-
 tionssalte, såsom hydrochlorider eller sulfonsyresalte.

0

Ved solvolyse i grupper med formelen $R_1-C(=X_1)-$ overførbare grupper er eksempelvis sådanne med formelen $Y_6-C(=X_1)-$, $R_1-C(Y_7Y_8)-$ eller $Y_6-C(Y_7Y_8)-$, hvori Y_7 og Y_8 hver for sig betyder forestrede eller med en monovalent alkohol forethrede hydroxygrupper eller med en monovalent mercaptan forethrede mercaptogrupper eller tilsammen med en divalent alkohol forethrede hydroxygrupper eller med en divalent mercaptan forethrede mercaptogrupper eller med en eventuelt i saltform foreliggende iminogruppe, og Y_6 betyder en i 4-stillingen med en solvolytisk fraspaltelig gruppe substitueret 1-piperazino-
 10 gruppe, eller en gruppe $Y_9-alk-X_2-$, hvori Y_9 betyder en forestret eller med en silanol eller en cyclisk 2-hydroxyether eller 2- eller 4-hydroxythioether forethret eller med en carboxylsyre forestret hydroxymethylgruppe eller fra forestret carboxy forskelligt funktionelt omdannet carboxy med form-
 15 len $-C(=O)-Y_6$.

Forestret hydroxy er eksempelvis med en hydrogenhalogenidsyre eller en organisk carboxylsyre forestret hydroxy, såsom
 20 halogen, f.eks. chlor eller brom, lavalkanoyloxy, f.eks. acetoxy eller pivaloyloxy, eller eventuelt substitueret benzoyloxy. Med en monovalent alkohol foretheret hydroxy er eksempelvis lavalkoxy, f.eks. methoxy eller ethoxy. Ligeledes er med en monovalent mercaptan forethret mercapto eksempelvis
 25 lavalkylthio, f.eks. methylthio eller ethylthio. Med en divalent alkohol forethrede hydroxygrupper er eksempelvis lavalkylendioxy, f.eks. ethylendioxy eller propylendioxy, og med en divalent mercaptan forethrede mercaptogrupper er eksempelvis lavalkylendithio, f.eks. ethylendithio eller propylendithio.
 30

Eventuelt i saltform foreliggende iminogrupper er eksempelvis eventuelt som hydrohalogenid, såsom hydrochlorid eller hydrobromid, sulfonsyresalt, f.eks. methansulfonat eller
 35 p-toluensulfonat, eller svovlsyremonoestersalt, f.eks. methosulfat, foreliggende imino. Solvolytisk fraspaltelige grupper i 4-stillingen i en piperazinogruppe er eksempelvis de af en organisk carboxylsyre eller en halvester eller et mono-

0 halogenid af kulsyre afledte acylgrupper, såsom lavalkanoyl, f.eks. acetyl, eller eventuelt substitueret benzoyl, lavalkoxy- eller eventuelt substituerede benzyloxy- eller phenyloxycarbonylgrupper eller halogencarbonyl.

5 Med en silanol forethrede hydroxymethylgrupper er eksempelvis trilavalkylsilyloxymethylgrupper, såsom trimethylsilyloxymethyl. Med en cyclisk 2-hydroxyether forethret hydroxy er eksempelvis 2-tetrahydropyranyloxymethyl, og med en cyclisk 2- eller 4-hydroxythioether eksempelvis 2-tetrahydrothiopyranyloxymethyl eller 4-dihydrothiopyranyloxymethyl.

Med en carboxylsyre forestret hydroxymethyl er eksempelvis med en organisk carboxylsyre eller en halvester eller et monohalogenid af kulsyre forestret hydroxymethyl, såsom lavalkanoyloxymethyl, f.eks. acetoxymethyl, eventuelt substitueret benzoyloxymethyl, lavalkoxycarbonyloxymethyl, eventuelt substitueret benzyloxy- eller phenoxycarbonyloxymethyl eller chlorcarbonyloxymethyl. Fra forestret carboxy forskellige funktionelt omdannede carboxygrupper $-C(=O)-Y_6$ er fortrinsvis cyano, eventuelt på saltform, f.eks. hydrohalogenid, methan- eller p-toulensulfonat eller methosulfat, foreliggende iminoether- eller iminoestergrupperinger eller orthoester- eller orthoanhydridgrupperinger, såsom trilavalkoxymethyl eller trihalogenmethyl, f.eks. trichlormethyl, endvidere amideret eller anhydreret carboxy, såsom eventuelt substitueret carbamoyl eller halogencarbonyl.

Ved hydrolyse af de nævnte grupper får man eksempelvis ud fra grupper Y_5 med formlerne $Y_6-C(Y_7Y_8)-$, $R_1-C(Y_7Y_8)-$ og $Y_6-C(=O)-$ grupper med formlen $R_1-C(=O)$ eller ud fra grupper med formlen $Y_6-C(=S)-$ eller $Y_6-C(Y_7Y_8)$, hvori Y_7 og Y_8 betyder forethret mercapto, grupper med formlen $R_1-C(=S)-$, hvori R_1 betyder 4-usubstitueret 1-piperazinyll, carboxyl-C(1-4)-alkoxy eller -alkylthio, endvidere ud fra grupper $Y_6-C(=X_1)-$, hvori Y_6 er en gruppe $Y_9-C(1-4)-alkoxy$ eller $Y_9-C(1-4)-alkylthio$, og Y_9 er en iminoether- eller orthoestergruppe, grupper med formlen $R_1-C(=X_1)-$, hvori R_1 er med C(1-4)-alkanol forestret carboxy-C(1-4)-alkoxy eller carboxy-C(1-4)-alkylthio.

- 0 Hydrolysen gennemføres på sædvanlig måde, eksempelvis i nær-
værelse af et hydrolyseringsmiddel, om nødvendigt i et med
vand blandbart organisk opløsningsmiddel, ved højere eller
lavere temperatur, eksempelvis i et temperaturområde på fra
ca. 0 til ca. 120°C, og/eller under en indifferent gas, så-
5 som nitrogen. Som hydrolyseringsmidler kan eksempelvis anven-
des sure hydrolyseringsmidler, ud fra forbindelser med form-
len IV, hvori Y_5 indeholder en i 4-stillingen med en hydroly-
tisk fraspaltelig gruppe substitueret 1-piperazinyldgruppe
eller med en carboxylsyre forestret hydroxymethylgruppe eller en
10 funktionelt omdannet carboxygruppe Y_9 , også basiske hydrolyse-
ringsmidler. Sure hydrolyseringsmidler er eksempelvis mineral-
syrer, såsom hydrogenhalogenidsyrer, f.eks. saltsyre, eller
sure salte deraf, f.eks. ammoniumchlorid, eller svovlsyre eller
hydrogensulfater, endvidere organiske carboxylsyrer, såsom
15 lavalkansyrer, f.eks. eddikesyre. Basiske hydrolyseringsmid-
ler er eksempelvis hydroxider eller carbonater af alkalimetall-
er eller jordalkalimetaller, f.eks. natrium-, kalium- eller
calciumhydroxid, natriumcarbonat eller kaliumcarbonat. Med
vand blandbare organiske opløsningsmidler er eksempelvis al-
20 koholer, såsom lavalkanoler, f.eks. methanol eller ethanol,
dialkylketoner, f.eks. acetone, cykliske ethere, såsom
dioxan eller tetrahydrofuran, dimethylformamid eller dimethyl-
sulfoxid.
- 25 Ved omsætning med hydrogensulfid eller et salt deraf, såsom et
metal- eller ammoniumsulfid, f.eks. med kalium-, natrium-
eller ammoniumsulfid, kan man eksempelvis omdanne grupper
med formlen $R_1-C(Y_7Y_8)-$ til grupper med formlen $R_1-C(=S)-$.
- 30 Omsætningen med hydrogensulfid eller et salt deraf gennemføres
på sædvanlig måde, f.eks. i et opløsningsmiddel, om nødven-
digt i nærværelse af et almindeligt katalyserings- eller
kondensationsmiddel, under afkøling eller opvarmning, f.eks.
i et temperaturområde på fra ca. 0 til ca. 120°C, og/eller
35 under en indifferent gasatmosfære, såsom en nitrogenatmosfære.
Som opløsningsmidler kan eksempelvis anvendes polære opløs-
ningsmidler, såsom vand, alkoholer, f.eks. methanol eller
ethanol, cykliske ethere, såsom tetrahydrofuran, dimethyl-
formamid eller dimethylsulfoxid eller blandinger deraf.

0 Ved alkoholyse kan man eksempelvis omdanne grupper med formelen
 $Y_6-C(=X_1)-$, hvori Y_6 betyder en gruppe $Y_9-C(1-4)$ -alkoxy eller
 $Y_9-C(1-4)$ -alkylthio, og Y_9 betyder anhydridiseret carboxy
 eller med en organisk carboxylsyre forestret hydroxymethyl,
 til forestret carboxy- $C(1-4)$ -alkoxy eller forestret carboxy-
 5 $C(1-4)$ -alkylthio eller hydroxymethyl.

Alkoholysen gennemføres på sædvanlig måde, f.eks. i nærværel-
 se af et surt eller basisk middel, og om nødvendigt i et op-
 løsningsmiddel, under afkøling eller opvarmning, f.eks. i et
 10 temperaturområde på fra ca. 0 til ca. 120°C, og/eller under
 en indifferent gasatmosfære. Sure midler er eksempelvis mi-
 neralsyrer, såsom hydrogenhalogenidsyrer, f.eks. hydrogen-
 chlorid- eller hydrogenbromidsyre, eller svovlsyre. Basiske
 midler er eksempelvis alkalimetahydroxider, f.eks. natrium-
 15 eller kaliumhydroxid, eller alkalimetalkoholater, såsom
 natrium- eller kaliumalkoholatet af den anvendte alkohol.
 Opløsningsmidler er eksempelvis sådanne, der er blandbare
 med den anvendte alkohol, eller overskud af samme.

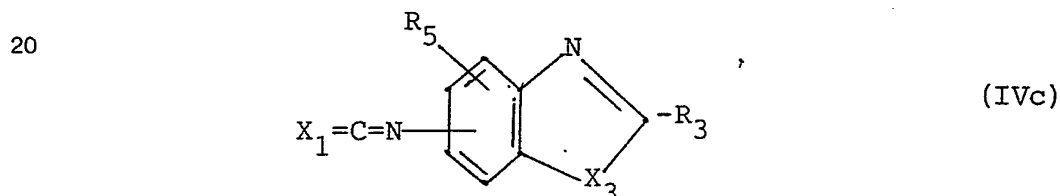
20 Ved oxidation kan man eksempelvis overføre en gruppe Y_5 med formlen
 $O=CH-C(1-4)$ -alkoxy- eller -thio- $C(=X_1)-$ til en gruppe R_1 med formlen
 $HOOC-C(1-4)$ -alkoxy- eller -thio- $C(=X_1)-$. Som oxidationsmiddel kan eksempel-
 vis anvendes oxiderende tungmetalforbindelser, såsom chrom-IV-,
 mangan-IV- og mangan-VII-forbindelser, f.eks. chromtrioxid,
 25 chromsyre eller chromsyresalte, mangandioxid eller kaliumper-
 manganat, endvidere oxygen, om nødvendigt i nærværelse af
 et opløsningsmiddel, f.eks. vand, en carboxylsyre, såsom
 eddikesyre, en keton, såsom acetone, eller af blandinger,
 herunder vandholdige blandinger af disse, under afkøling
 30 eller opvarmning, f.eks. i temperaturområdet på fra ca. -20
 til ca. 100°C, i en lukket beholder og/eller under en indif-
 ferent gasatmosfære, f.eks. nitrogen.

35 Ved de ovenfor omtalte oxidationer kan formylgruppen i
 en forbindelse med formlen IV, hvori Y_5 betyder en gruppe
 $O=CH-C(1-4)$ -alkoxy- eller -thio- $C(=X_1)-$, også dannes in situ,
 f.eks. ved oxidation af en eventuelt forestret hydroxymethyl-
 gruppe, såsom en eventuelt med en hydrogenhalogenidsyre eller

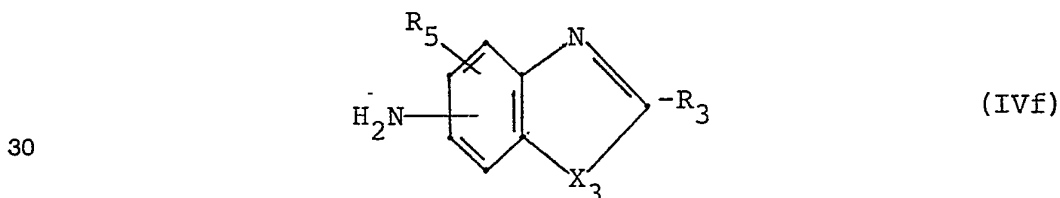
0 en carboxylsyre forestret hydroxymethylgruppe, f.eks. ud fra hydroxymethyl, chlor- eller brommethyl, lavalkanoyloxymethyl eller lavalkoxycarbonyloxymethyl eller frigøres fra en funktionelt omdannet formylgruppe, såsom en acetaliseret, thio-
 5 acetaliseret eller acylaliseret formylgruppe, f.eks. fra dilavalkoxy- eller lavalkylendioxymethyl, dilavalkylthio- eller lavalkylendithio, dichlormethyl eller dilavalkanoyloxymethyl eller fra en eventuelt substitueret iminomethylgruppe, f.eks. iminomethyl eller anilinomethyl, f.eks. ved hydrolyse.

10 Hidtil ukendte udgangsforbindelser med formlen IV kan fremstilles analogt med fremstillingen af de kendte forbindelser.

15 Således kan man fremstille forbindelser med formlen IV, hvori Y_5 betyder en gruppe med formlen $Y_6-C(=X_1)-$ eller $Y_{10}-C(=X_1)-$, f.eks. ved at man omsætter en forbindelse med formlen Y_6-H (IVa) eller $Y_{10}-H$ (IVb) med en forbindelse med formlen



eller en forbindelse med formlen $Y_6-C(=X_1)-Hal$ (IVd) eller
 25 $Y_{10}-C(=X_1)-Hal$ (IVe), hvori Hal betyder halogen, såsom chlor, med en forbindelse med formlen



fortrinsvis på den for omsætningen af forbindelser med formlen II og III angivne måde.

35 Forbindelser med formlen IV, hvori Y_5 betyder en gruppe $R_1-C(Y_7Y_8)-$ eller $Y_6-C(Y_7Y_8)-$, fremstilles eksempelvis ved, at man på sædvanlig måde først kondenserer en forbindelse med formlen IVd eller IVe med et orthmyresyrederivat med formlen $H-C(Y_7Y_7Y_8)$ (IVg) og derpå med en forbindelse med formlen IVf.

0 Fremgangsmåde c):

Fraspaltelige grupper i forbindelser med formlen V er eksempelvis grupper med formlen $-C(=Y_{13})-R_3-$, hydrogen, acyl eller eventuelt i saltform foreliggende, til thio X_3 bundet sulfo.
 5 Acyl har i denne forbindelse især formlen $R_3-C(=O)-$. Funktionelt omdannet oxo er eksempelvis thioxo eller imino.

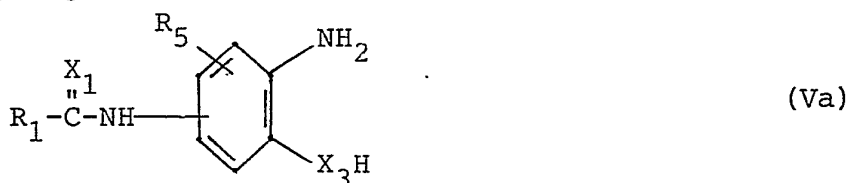
Salte af forbindelser med formlen V er eksempelvis syreadditionssaltene, såsom hydrohalogeniderne, f.eks. hydrochlorider, 10 eller alkalimetalsalte af forbindelser med formlen V, hvor $-X_3-Y_{12}$ er sulfo, hydroxy eller mercapto, såsom deres natrium- eller kaliumsalte.

Cycliseringen gennemføres på sædvanlig måde, om nødvendigt i 15 nærværelse af et kondensationsmiddel og/eller et opløsningsmiddel, og om nødvendigt under afkøling eller opvarmning, f.eks. i temperaturområdet på fra ca. 0 til ca. 130°C , i en lukket beholder og/eller under en indifferent gas, såsom nitrogen. Kondensationsmidler er eksempelvis sure eller ba- 20 siske kondensationsmidler. Sure kondensationsmidler, der især anvendes, når der går ud fra forbindelser med formlen V, hvori Y_{12} betyder acyl, er eksempelvis mineralsyrer, eller deres mineralsure salte og sure anhydrider, såsom hydrogenhalogenidsyre, f.eks. saltsyre, svovlsyre eller hydrogensulfater, f.eks. kalium- eller ammoniumhydrogen- 25 sulfat, phosphorsyre eller deres andre anhydrider, såsom polyphosphorsyre eller borsyre, endvidere sulfonsyrer, såsom p-toluensulfonsyre, eller Lewis-syrer, såsom bortrifluorid eller antimonpentachlorid. I stedet for at arbejde i nærværelse af et surt kondensationsmiddel kan man også anvende 30 forbindelsen, som skal cycliseres, i form af et syreadditionssalt. Basiske kondensationsmidler er eksempelvis alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxider, såsom natrium-, kalium- eller calciumhydroxid, alkalimetalscarbonater, f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat, eller organiske nitrogenba- 35 ser, fortrinsvis tertiære aminer, såsom pyridin eller tri-lavalkylaminer, f.eks. triethylamin. I stedet for at arbejde i nærværelse af en base, kan man anvende en forbindelse med

0 formlen V, hvori $-X_3-Y_{12}$ betyder hydroxy eller mercapto, også
som alkalimetalsalt. Som opløsningsmidler kan eksempelvis
anvendes aromatiske eller araliphatiske carbonhydrider,
f.eks. benzen, toluen, xylener, halogencarbonhydrider, f.eks.
5 di-, tri- og tetrachlormethan, aliphatiske eller cycliske
ethere, f.eks. diethylether, dioxan, tetrahydrofuran, di-
methylformamid eller dimethylsulfoxid, endvidere vand og
vandholdige opløsningsmidler af den nævnte type.

10 Hidtil ukendte udgangsforbindelser med formlen V kan frem-
stilles på samme måde som de kendte forbindelser.

Således kan man eksempelvis fremstille forbindelser med
formlen V, hvori Y_{11} betyder en gruppe med formlen $-C(=Y_{13})-R_3$,
og Y_{12} betyder hydrogen eller eventuelt en gruppe med formlen
15 $-C(=Y_{13})-R_3$ ved omsætning af en forbindelse med formlen



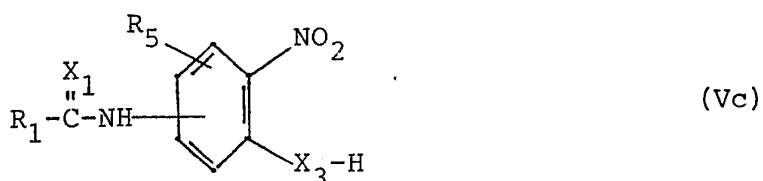
20 med en forbindelse med formlen $Z-C(=Y_{13})-R_3$ (Vb), hvori Z
betyder hydroxy, og Y_{13} betyder oxo, eller Z betyder for-
ethret hydroxy, og Y_{13} betyder oxo eller imino, eller Z
betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, f.eks. halogen,
25 og Y_{13} betyder oxo, thioxo eller imino, eller Z betyder en
gruppe med formlen $-O-C(=O)-R_3$, og Y_{13} betyder oxo, eller
Z og Y_{13} tilsammen betyder nitrilo, eller et salt, f.eks.
et immoniumhydrohalogenid af en forbindelse med formlen
Vb, hvori Y_{13} betyder imino. Omsætningerne gennemføres på
30 sædvanlig måde, og ved omsætningen med forbindelser med
formlen Vb, hvori Z betyder reaktionsdygtigt forestret
hydroxy eller en gruppe $-O-C(=Y_{13})-R_3$, i nærværelse af et
basisk kondensationsmiddel, ved omsætningen med forbindelser
med formlen Vb, hvori Z og Y_{13} tilsammen betyder nitrilo, i
35 nærværelse af et surt kondensationsmiddel, og ved omsætningen
med forbindelser med formlen Vb, hvor Z betyder hydroxy,
og Y_{13} er oxo, i nærværelse af et vandbindende middel. Ba-
siske kondensationsmidler er eksempelvis alkalimetall- og

0 Jordalkalimetallhydroxider, f.eks. natrium-, kalium- eller calciumhydroxid, alkalimetallcarbonater, f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat, alkalimetall-, jordalkalimetall- og ammoniumsalte af syrer med formlen $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$, såsom natrium-, kalium-, ammonium- eller magnesiumsalte, eller tertiære organiske hydrogenbaser, såsom pyridin eller trilavalkylaminer, såsom triethylamin. Sure kondensationsmidler er eksempelvis hydrogenhalogenidsyrer, såsom hydrogenchloridsyre eller hydrogenbromidsyre. Vandbindende midler er eksempelvis carbodiimider, såsom dicyclohexylcarbodiimid.

10

De som udgangsmateriale anvendte forbindelser med formlen Va kan eksempelvis fremstilles ved, at man i en tilsvarende nitroforbindelse (som i stedet for $-\text{NH}_2$ indeholder nitro) eller et disulfid (som i stedet for $-\text{X}_3\text{H}$ indeholder gruppen
 15 $-\text{S}-\text{S}-\text{Ph}(\text{NO}_2)-\text{NH}-\text{C}(=\text{X}_1)-\text{R}_1$) reducerer nitrogruppen og eventuelt disulfidbroerne, f.eks. ved omsætning med hydrogen i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator, f.eks. palladium-på-kul, med reducerende metaller eller metalforbindelser, f.eks. med jern, zink, tin eller tin-II-chlorid, eller,
 20 til reduktion af en disulfidbro, med natriumborhydrid, eller til reduktion af nitro, med sulfateret natriumborhydrid.

Forbindelser med formlen V, hvori Y_{11} betyder hydrogen, og Y_{12} betyder en gruppe $-\text{C}(=\text{Y}_{13})-\text{R}_3$, kan eksempelvis fremstilles ved, at man omsætter en forbindelse med formlen
 25



30

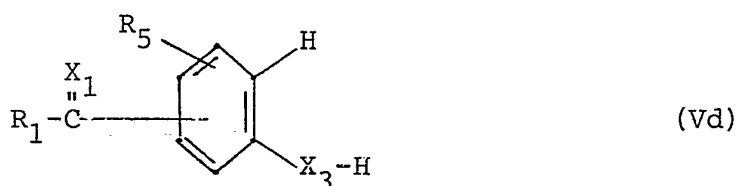
med en forbindelse med formlen $\text{Z}-\text{C}(=\text{Y}_{13})-\text{R}_3$ (Vb), hvori Z betyder hydroxy, og Y_{13} betyder oxo, eller Z betyder forethret hydroxy, og Y_{13} betyder oxo eller imino, eller Z betyder reaktionsdygtigt forestret hydroxy, f.eks. halogen, og Y_{13}
 35 betyder oxo, thioxo eller imino, eller Z betyder en gruppe med formlen $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_3$, og Y_{13} betyder oxo, eller Z og Y_{13} tilsammen betyder nitrilo, eller et salt, f.eks. et ammoniumhydrohalogenid af en forbindelse med formlen Vb, hvori Y_{13}

er imino, og reducerer nitrogruppen, f.eks. ved hjælp af sulfateret natriumborhydrid eller reducerende metaller eller metalforbindelser, f.eks. ved hjælp af jern, zink, tin eller tin-II-chlorid. Omsætningen med forbindelserne med formelen Vb gennemføres som beskrevet ovenfor.

5

De dertil som udgangsmaterialer tjenende forbindelser med formelen Vc kan eksempelvis fremstilles ved, at man i en forbindelse med formelen

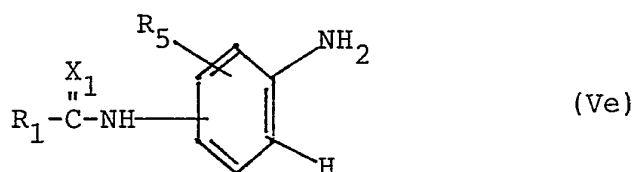
10



beskytter X_3H -gruppen, f.eks. ved benzylering, carbobenzoxylering eller oxidation af en mercaptoforbindelse ($X_3H = SH$) til disulfidet, og derpå nitrerer og til sidst frigør gruppen X_3H , f.eks. ved reduktion.

Forbindelser med formelen V, hvori Y_{11} betyder en gruppe med formelen $-C(=Y_{13})-R_3$, X_3 betyder thio, og Y_{12} er eventuelt på saltform foreliggende sulfo, kan endvidere fremstilles ved, at man på sædvanlig måde overfører en forbindelse med formelen

25



ved omsætning med et thiosulfat, f.eks. med natriumthiosulfat, til Bunte-saltet (formel V; $Y_{11} = H$; $-X_3-Y_{12} = -S-SO_3^\ominus$) og videreomsætter dette på den angivne måde med en forbindelse med formelen Vb.

Forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan omdannes til andre forbindelser med formelen I.

0 Således kan man eksempelvis i en forbindelse med formelen I, hvori
R₁ betyder forestret carboxy, på sædvanlig måde hydrolysere denne gruppe
til carboxy, f.eks. i nærværelse af et surt eller basisk
kondensationsmiddel, om nødvendigt i nærværelse af et op-
5 løsningsmiddel, under afkøling eller opvarmning, f.eks. i
temperaturområdet på fra ca. 0 til ca. 120°C, og/eller under en
indifferent gasatmosfære, f.eks. nitrogen. Sure hydrolyse-
ringsmidler er eksempelvis protonsyrer, såsom mineralsyrer,
f.eks. saltsyre eller hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller
10 phosphorsyre, organiske sulfonsyrer, f.eks. p-toluensulfon-
syre, eller organiske carboxylsyrer, f.eks. eddikesyre og
andre lavalkansyrer. Basiske hydrolyseringsmidler er eksem-
pelvis metal- eller ammoniumhydroxider, såsom alkalimetall-
eller jordalkalimetall- eller ammoniumhydroxider, f.eks. na-
15 trium-, kalium-, calcium- eller ammoniumhydroxid, eller
alkalimetallcarbonater, f.eks. kalium- eller natriumcarbonat,
endvidere organiske baser, såsom tertiære aminer, f.eks.
triethylamin. Opløsningsmidler er især med vand blandbare
opløsningsmidler, såsom lavalkanoler, f.eks. methanol eller
20 ethanol, med vand blandbare ethere eller ketoner, f.eks.
dioxan, tetrahydrofuran eller acetone, dimethylformamid el-
ler dimethylsulfoxid.

I 4-stilling lavalkyleret piperazinyl kan N-oxideres
25 ved behandling med et N-oxidationsmiddel.

Egnede N-oxidationsmidler er eksempelvis peroxyforbindelser,
såsom hydrogenperoxid, organiske hydroperoxider, f.eks. tert-
butylhydroperoxid, organiske persyrer, såsom aromatiske el-
30 ler aliphatiske percarboxylsyrer, f.eks. m-chlorperbenzoesy-
re, peroxyeddikesyre eller monoperphthalsyre, oxiderende
tungmetallforbindelser, såsom chrom-VI- eller mangan-IV- el-
ler mangan-VII-forbindelser, f.eks. chromtrioxid, chromsyre,
mangandioxid eller kaliumpermanganat, oxiderende uorganiske
35 oxygenholdige syrer, såsom oxygenholdige syrer af nitrogen,
halogenerne eller chalkogenerne, eller deres anhydrider el-
ler salte, f.eks. salpetersyre, dinitrogentetroxid, selen-
dioxid eller natriummetaperiodat, samt ozon. Egnede opløs-
ningsmidler er eksempelvis halogenerede carbonhydrider, så-

0 - som halogenalkaner, f.eks. carbontetrachlorid, chloroform eller methylenchlorid, eller carboxylsyre, såsom alkansyre, f.eks. eddikesyre, eller deres anhydrid.

5 Ved en foretrukken udførelsesform for denne oxidationsfremgangsmåde kan man eksempelvis N-oxidere forbindelser med formlen I, hvori R_1 betyder i 4-stillingen C(1-4)-alkyleret 1-piperaziny1, ved omsætning med en organisk persyre, f.eks. med m-chlorperbenzoesyre, i en halogenalkan, f.eks. i chloroform.

10 Omvendt kan man i en forbindelse med formlen I, hvori R_1 er N-oxideret, med C(1-4)-alkyl substitueret 1-piperaziny1, reducere det N-oxiderede nitrogenatom. Reduktionen gennemføres ved behandling med gængse reduktionsmidler, f.eks. med nascerende el-
15 ler katalytisk aktiveret hydrogen, såsom jern eller zink og syre, f.eks. saltsyre, eller med hydrogen i nærværelse af Raney-nikkel, fordelagtigt i et indifferent opløsningsmiddel, såsom en lavalkanol, med en phosphor-III-forbindelse, såsom en phosphin, f.eks. triphenylphosphin eller tri-n-butylphosphin,
20 eller en phosphorsyrlingester, såsom trilavalkylphosphit, f.eks. med trimethyl- eller triethylphosphit.

Fremstillede frie saltdannende forbindelser med formlen I kan på i og for sig kendt måde omdannes til salte, syrer
25 f.eks. med en base eller med et egnet salt af en carboxylsyre og baser med en mineralsyre, sædvanligvis i nærværelse af et opløsnings- eller fortyndingsmiddel.

Fremstillede salte kan på i og for sig kendt måde omdannes
30 til de frie forbindelser, f.eks. ved behandling med et surt reagens, såsom en mineralsyre.

Forbindelser, herunder deres salte, kan også fås i form af deres hydrater, eller de kan indeslutte det til krystallisa-
35 tionen anvendte opløsningsmiddel.

Som følge af det nære slægtskab mellem de omhandlede forbindelser i fri form og i form af deres salte skal der ovenfor og i det følgende ved de frie forbindelser eller deres salte også forstås de tilsvarende salte eller de frie forbindelser.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes fortrinsvis sådanne udgangsmaterialer, som fører til de tidligere anførte, særligt værdifulde forbindelser.

De omhandlede forbindelser udviser værdifulde antiparasitiske virkninger, især mod parasitiske helminther. Forbindelserne udviser de antiparasitiske virkninger i forsøgsdyr som f.eks. mus, *Saccostomus campestris*, rotter, guldhamstere, *Meriones unguiculatus*, hund, aber eller høns og er virksomme mod trematoder, såsom fasciolider, f.eks. *Fasciola hepatica*, og i første række schistosomer, f.eks. *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* og *Schistosoma haematobium*, samt mod fremkaldere af filariose, f.eks. *Dipetalonema viteae* og *Litomosoides carinii*. Forbindelserne tåles særdeles godt af forsøgsdyrene. Eksempelvis har de omhandlede forbindelser ved behandling af guldhamstere med en 6-8 uger gammel infektion af *Schistosoma mansoni* ved en enkelt peroral indgift, f.eks. med en mavesonde, en ED_{50} -værdi på fra ca. 30 til 200 mg/kg. Ligeledes har de omhandlede forbindelser makro- og mikrofilaricid virkning ved behandling af filariose i *Meriones unguiculatus* ved indgift fem gange af en dosis på fra ca. 10 til 50 mg/kg samt ved infektioner med *Dipetalonema viteae* og *Litomosoides carinii*. De omhandlede forbindelser kan derfor anvendes til behandling af varmblodede dyr ved infektioner med parasitiske helminther, f.eks. de ovennævnte, især ved behandling af filariose.

I nedenstående forsøg bestemmes eksempelvis forbindelsernes antichistosomale virkning på hvide mus og syrisk hamster.

Voksne hvide mus med en vægt på 20-25 g inficeres ved subcutan injektion af 80 cercariae af *Schistosoma mansoni* pr. dyr. Disse cercariae er taget fra den samme gruppe "positive" dyr (art *Biomphilaria glabrata*), og de injiceres i grupper på fra 100 til 150 mus. Forsøget gennemføres på samme måde med de syriske hamstere.

0 Derpå konstateres positivt forekomsten af voksne parasitter
ved hjælp af den såkaldte "Miracidia-hatching-Test". Forsøgs-
dyrene opdeles vilkårligt i grupper på 10 dyr, idet der an-
vendes to grupper som kontrolgrupper. De øvrige grupper be-
handles med mindst tre forskelligt inddelte enkelt-doser af
5 forsøgsforbindelserne. På samme tid aflives dyrene i en kon-
trolgruppe og underkastes autopsi til bestemmelse af det gen-
snitlige ormeantal ved begyndelsen af iagttagelsesfasen.

14 dage efter behandlingen noteres hver uge antallet af ud-
10 skilte levedygtige æg ved hjælp af den ovenfor nævnte "Mira-
cidia-hatching-Test". 6 uger efter behandlingen aflives alle
dyrene, herunder dyrene i den ubehandlede kontrolgruppe, og
der foretages autopsi. Det totale antal fundne schistosomer
bestemmes for hvert dyr. Forholdet mellem det gennemsnitli-
15 ge ormeantal for hver behandlet gruppe og gennemsnitsværdien
for de to kontrolgrupper bestemmes, og ED_{50} -værdien (50%'s
formindskelse i forhold til kontrolværdierne) bestemmes un-
der anvendelse af fremgangsmåden ifølge L.C. Miller og M.L
Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 57, 261-264, 1944).

20

De omhandlede forbindelsers antifilariale virkning bestemmes
som beskrevet i nedenstående forsøg, idet der som forsøgsdyr
anvendes *Meriones unguiculatus* og rotter (*Mastomys natalen-*
sis).

25

Unge voksne *meriones* og rotter fra tilfældigt valgte opdræt-
ningssteder med en vægt på 30-50 g inficeres ved bid af
blodmider af arten *Bdellonyssus bacoti* under anvendelse af
fremgangsmåden ifølge F. Hawking og P. Swell (Brit. J. Pharma-
30 col. 3, 285-296, 1948). Infektionsbeholderne holdes i en kon-
tinuerlig strøm: Hver mandag f.eks. inficeres blodmiderne
med *Litomosoides carinii*, som befinder sig på larvestadiet,
idet blodmiderne i 8 timer kan ernære sig fra det perifere
blod fra forskellige gnavere, som indeholder talrige mikro-
35 filarier. Om torsdagen holdes ikke-inficerede gnavere i 8
timer i beholderne, hvorved de bliver bidt af frisk udklæk-
kede, hovedsageligt dog ældre blodmider, som indeholder de

0 metacycliske larver (L_3) af de parasitære trådorme. Populationstætheden holdes på et niveau på mindst 50 og højst 200 mikrofilariier. Efter 9-10 uger kan voksne parasitter påvises ved undersøgelser af 5 mm³ blodprøver fra det kapillære blodkarsystem, hvori mikrofilariier cirkulerer. Blod-
5 prøverne, som tilsættes heparin, undersøges mikroskopisk ved en forstørrelse på 100 gange, og antallet af levende mikrofilariier i 15 områder med en diameter på 1,8 mm bestemmes. Der udvælges kun sådanne dyr til de videre forsøg, som indeholder mere end 50 mikrofilariier. Disse dyr opdeles vilkårligt i forskellige grupper og holdes enkeltvis i bure af
10 Macrolon[®]. Grupper på tre dyr behandles oralt med forsøgsforbindelserne i forskellige doser i fem på hinanden følgende dage. En gruppe anvendes som ubehandlet kontrolgruppe.

15 Når behandlingen er gennemført foretages på samme dag optælling af mikrofilariierne på nøjagtig samme måde som før behandlingen. Disse optællinger gennemføres periodisk 2, 4 og 6 uger efter behandlingen, hvorved det totale antal levende og døde mikrofilariier bestemmes i hvert dyr.

20 Den minimale effektive dosis (MED) mod mikrofilariier er den dosis, der fører til en mindst 95%'s formindskelse af antallet af mikrofilariier i det cirkulerende blod 5 dage efter behandlingen. Denne dosis verificeres sædvanligvis i en
25 anden forsøgsrække. Som minimal kurativ dosis (MCD) mod mikrofilariier vælges den dosis, der efter behandlingen udrydder alle mikrofilariierne i alle behandlede dyr i løbet af iagttagelseperioden på 6 uger (H.P. Striebel, An. N.Y. Acad. Sci. 160, 491-498, 1978). For nogle langsomt virkende forbindelser udstrækkes perioden til 8 uger. Ligesom ved forsøget
30 til bestemmelse af MED foretages her en yderligere forsøgsrække til bestemmelse af MCD.

35 Som en anden forsøgsparasit anvendes blandt andet *Dipetalone-
ma viteae*, der holdes i samme gnavere som *Litomosoides carinii*. Bløde blodmider (*Ornithodoros moubata*) tjener som mellemværter og holdes efter den inficerende blodernæring ved en tem-

0 peratur på 28°C og en relativ luftfugtighed på 70-80% i op
til 7 uger. Inficerede larver opsamles, idet blodmiderne dyp-
pes i nogle dråber Hank'sk opløsning i petriskåle. Blodmider-
ne adskilles i Baerman-apparatet fra de inficerede larver i
det samme medium.

5

Mastomys natalensis og Meriones unguiculatus inficeres derpå
med 70 larver pr. dyr ved subcutan injektion i nakken.

11-13 uger efter inficeringen undersøges dyrene for mikro-
10 filariose som ved forsøget med Litomosoides carinii. Til for-
søget anvendes kun dyr, som indeholder mindst 50 mikrofila-
rier pr. 10 mm³ blod. For at formindske risikoen for et
"terapeutisk chok" mest muligt, anvendes ingen dyr, som er
inficeret i længere tid end 13 uger.

15

Resultaterne af disse og andre forsøg viser, at de omhandle-
de forbindelser er udmærkede mikro- og makrofilaricider,
f.eks. ved lymphatiske filarioser og ved onchoceroze, samt
schistosomicider, idet der skal anvendes et virksomt dosis-
20 område på fra ca. 3 til ca. 80 mg/kg daglig ved oral appli-
kation over 5 dage.

Ved de beskrevne forsøg fås følgende resultater for de
nedennævnte forbindelser:

25

1. N-[2-tert-Butyl-5-methoxybenzthiazol-6-yl]-dithiocarb-
aminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester (eks. 4/1)
2. 2-tert-Butyl-5-methoxy-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thio-
carbonylamino]-benzthiazol (eks. 1/2)
- 30 3. N-[2-tert-Butyl-5-methylbenzthiazol-6-yl]-dithiocarb-
aminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester (eks. 4/4)
4. 2-tert-Butyl-5-methyl-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thio-
carbonylamino]-benzthiazol (eks. 1/4)
5. N-[2-tert-Butyl-5-methoxybenzoxazol-6-yl]-dithiocarb-
35 aminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester (eks. 6/15)

Effektivitet over for *Mastomys natalensis* ($ED_{90-ED_{100}}$) mg/kg x dage pr. os

MIF = Microfilariae; MAF = Macrofilariae

Forbin- delse	L. CARINII		B. PAHANGI		B. MALAYI		D. VITEAE	
	MIF	MAF	MIF	MAF	MIF	MAF	MIF	MAF
1.	6,25 x 3	6,25 x 5	6,25 x 2	6,25 x 3	6,25 x 3	6,25 x 3	6,25 x 3	6,25 x 4
2.	>12,5 x 5	>12,5 x 5	>12,5 x 5	>12,5 x 5				
3.	12,5 x 3	<25	x 5 <25	x 5 <25	12,5 x 4	<25	x 5	25 x 2
			>12,5 x 5	>12,5 x 5		>12,5 x 5	>12,5 x 5	>12,5 x 5
4.	>12,5 x 5	>12,5 x 5	>12,5 x 5	>12,5 x 5				
5.	25 x 4	25 x 5	25 x 4	25 x 5	25 x 4	25 x 5	50 x 2	25 x 5

0 Farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne med form-
len I eller farmaceutisk anvendelige salte deraf er sådanne,
der skal anvendes til enteral, såsom oral eller rektal, eller
parenteral indgift til varmblodede dyr, og de indeholder det
5 farmakologisk virksomme stof eventuelt sammen med et farma-
ceutisk anvendeligt bæremateriale. Doseringen af det virksom-
me stof afhænger af det varmblodede dyrs art, alderen og
den individuelle tilstand samt af applikationsmåden.

10 Sædvanligvis anvendes til et varmblodet dyr med en legemsvægt
på ca. 75 kg ved oral applikation. en omtrentlig dagsdosis på
fra ca. 0,25 til ca. 2,5 g, fordelagtigt opdelt i flere ens
deldoser.

15 De farmaceutiske præparater indeholder eksempelvis fra ca. 10
til ca. 80%, fortrinsvis fra ca. 20 til ca. 60% virksomt stof.
Farmaceutiske præparater til enteral eller parenteral indgift
er eksempelvis sådanne på dosisenhedsformer såsom dragéer, tab-
letter, kapsler eller suppositorier, endvidere ampuller. Dis-
20 se fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. ved konven-
tionelle blande-, granulerings-, dragéerings-, opløsnings-
eller lyofiliseringsfremgangsmåder. Man kan således fremstil-
le farmaceutiske præparater til oral indgift ved at blande
det virksomme stof med faste bærestoffer, hvorpå den frem-
25 stillede blanding eventuelt granuleres, og blandingen eller
granulatet, om ønsket eller nødvendigt efter tilsætning af
egnede hjælpestoffer, forarbejdes til tabletter eller dragé-
kerner.

30 Egnede bærestoffer er især fyldstoffer, såsom sukkerarter,
f.eks. lactose, saccharose, mannitol eller sorbitol, cellu-
losepræparater og/eller calciumphosphater, f.eks. tricalcium-
phosphat eller calciumhydrogenphosphat, endvidere bindemid-
ler, såsom stivelsesklister under anvendelse af f.eks. majs-,
35 hvede-, ris- eller kartoffelstivelse, gelatine, traganth,
methylecellulose og/eller polyvinylpyrrolidon, og/eller, om
ønsket, desintegreringsmidler, såsom ovennævnte stivelses-
arter, endvidere carboxymethylstivelse, tværbundet polyvinyl-

- 0 pyrrolidon, agar, alginsyre eller et salt deraf, såsom natriumalginat. Hjælpemidler er i første række strømningsreguleringsmidler og smøremidler, f.eks. kiselsyre, talkum, stearynsyre eller salte deraf, såsom magnesium- eller calciumstearat, og/eller polyethylenglycol. Dragé-kerner forsynes
5 med egnede, eventuelt mavesaftresistente overtræk, idet man blandt andet anvender koncentrerede sukkeropløsninger, som eventuelt indeholder arabisk gummi, talkum, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglycol og/eller titandioxid, lakopløsningsmidler i egnede organiske opløsningsmidler eller opløsnings-
10 middelblandinger eller, til fremstilling af mavesaftresistente overtræk, opløsninger af egnede cellulosepræparater, såsom acetylcellulosephthalat eller hydroxypropylmethylcellulosephthalat. Tablet- eller dragé-overtrækkene kan tilsættes farvestoffer eller pigmenter, eksempelvis til identificering
15 eller til karakterisering af forskellige doser virksomt stof.

- Andre farmaceutiske præparater til oral anvendelse er stikkapsler af gelatine, såsom bløde, lukkede kapsler af gelatine og et blødgøringsmiddel, såsom glycerol eller sorbitol.
20 Stikkapslerne kan indeholde det virksomme stof i form af et granulat, f.eks. i blanding med fyldstoffer, såsom lactose, bindemidler, såsom stivelsesarter, og/eller glittemidler, såsom talkum eller magnesiumstearat, og eventuelt stabilisatorer. I bløde kapsler er det virksomme stof fortrinsvis
25 opløst eller suspenderet i egnede væsker, såsom fedtolier, paraffinolie eller flydende polyethylenglycoler, idet der ligeledes kan være tilsat stabilisatorer. Som farmaceutiske præparater til rektal anvendelse kan eksempelvis nævnes suppositorier, som består af en kombination af det virksomme
30 stof og en suppositoriegrundmasse. Som suppositoriegrundmasse kan eksempelvis anvendes naturlige eller syntetiske triglycerider, paraffincarbonhydrider, polyethylenglycoler eller højere alkanoler. Endvidere kan der også anvendes gelatinerektalkapsler, som indeholder en kombination af det virksomme
35 stof med en grundmasse. Som grundmassestoffer kan eksempelvis anvendes flydende triglycerider, polyethylenglycoler eller paraffincarbonhydrid.

0 Til parenteral indgift egner sig i første række vandige opløsninger af et virksomt stof i vandopløselig form, f.eks. et vandopløseligt salt, endvidere suspensioner af det virksomme stof, såsom tilsvarende olieinjektionssuspensioner, idet man anvender egnede lipofile opløsningsmidler eller bærestoffer, såsom fedtolier, f.eks. sesamolie, eller syntetiske fedtsyreestere, f.eks. ethyloleat eller triglycerider, eller vandige injektionssuspensioner, som indeholder viskositetsforøgende stoffer, f.eks. natriumcarboxymethylcellulose, sorbitol og/eller dextran og eventuelt også stabilisatorer.

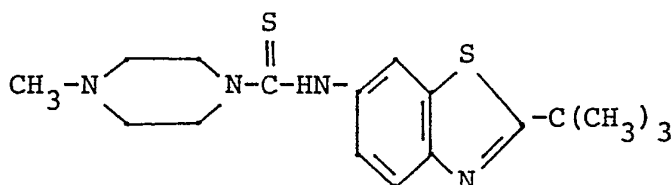
Tinkturer og opløsninger har for det meste et vandigt-ethanolisk grundlag, der blandt andet er tilsat polyalkoholer, f.eks. glycerol, glycoler og/eller polyethylenglycol som fugtbevarende middel til formindskelse af fordampningen, og indfedtende stoffer, såsom fedtsyreestere med lavere polyethylenglycoler, d.v.s. i den vandige blanding opløselige, lipofile stoffer som erstatning for de af alkoholen dannede fedtstoffer, og, om nødvendigt andre hjælpestoffer eller tilsætningsmidler.

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1.

25 70 g (0,28 mol) 2-tert-butyl-6-isothiocyano-benzthiazol opløses i 1200 ml ether, og der tilsættes dråbevis under omrøring 33 g (0,33 mol) 4-methylpiperazin. Blandingen omrøres i 1 time, filtreres og vaskes derpå først med ether og derpå med petroleumsether. På denne måde fås 2-tert-butyl-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzthiazol med smp. 176-177°C:

35



0 På analog måde fremstilles følgende forbindelser:

2-tert-butyl-5-methoxy-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thio-
carbonylamino]-benzthiazol, smp. 150-151°C,
5 2-tert-butyl-5-chlor-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thio-
carbonylamino]-benzthiazol, smp. 158-160°C og
2-tert-butyl-5-methyl-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thio-
carbonylamino]-benzthiazol, smp. 185-187°C.

10 Eksempel 2.

4,33 g (0,183 mol) natrium opløses under nitrogen i 300 ml
ethanol. Derpå tilsættes 17,6 g (0,094 mol) N-methylpiperazin-
N-oxid-dihydrochlorid. Efter 15 minutters forløb frafiltreres
15 det dannede natriumchlorid, og der vaskes med ethanol. Fil-
tratet sættes dråbevis til en suspension af 24 g (0,085 mol)
2-tert-butyl-6-isothiocyano-5-methyl-benzthiazol i 120 ml
ethanol ved stuetemperatur. Derpå omrøres blandingen i 2 ti-
mer, og ethanolet afdestilleres under vakuum. Remanensen
ekstraheres med vand og methylenchlorid. Methylenchlorid-
20 basen (100 ml) isoleres, tørres over natriumsulfat, filtre-
res, fortyndes med 100 ml petroleumsether og afkøles til 0°C.
Ved filtrering fås 2-tert-butyl-5-methyl-6-[(4-methyl-4-oxido-
piperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzthiazol med smp.
25 129-131°C:

På analog måde fremstilles følgende forbindelser:

2-tert-butyl-5-methoxy-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-yl)-
thiocarbonylamino]-benzthiazol, smp. 144°C og
30 2-tert-butyl-5-chlor-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-yl)-
thiocarbonylamino]-benzthiazol, smp. 119-121°C.

Eksempel 3.

35 21 g (0,076 mol) 2-tert-butyl-6-isothiocyano-5-methoxy-benz-
thiazol opløses i 400 ml acetone, og der tilsættes dråbevis
en opløsning af 12 g (0,092 mol) N-(2-hydroxy-ethyl)-piper-

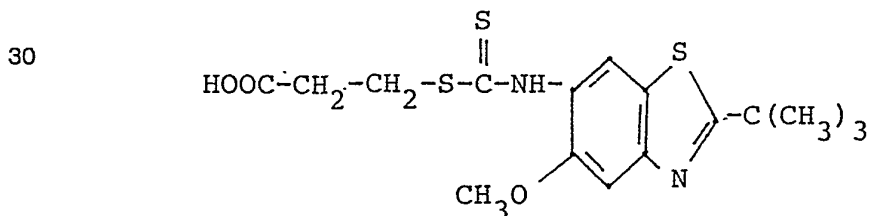
0 azin i 40 ml acetone. Blandingen omrøres i 2 timer, afkøles
til 0°C, filtreres og vaskes med acetone, derpå med ether og
til sidst med petroleumsether. På denne måde fremstilles 2-
tert-butyl-5-methoxy-6{[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-
5 thiocarbonylamino}-benzthiazol med smp. 161-162°C.

På analog måde fremstilles følgende forbindelser:

2-tert-butyl-6-{[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-thio-
carbinylamino}-benzthiazol, smp. 172-175°C og
10 2-iso-propyl-6-{[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]-thio-
carbonylamino}-benzthiazol, smp. 172-175°C.

Eksempel 4.

15 27,8 g (0,10 mol) 2-tert-butyl-6-isothiocyano-5-methoxy-benz-
thiazol opløses i 150 ml dimethylformamid, og der tilsættes
14 g (0,13 mol) 3-mercaptopropionsyre. Opløsningen omrøres
under nitrogen i 2 timer ved stuetemperatur, hvorpå den hæl-
des på 2 kg is og omrøres, indtil produktet er blevet fast.
20 Produktet frafiltreres, vaskes med vand og opvarmes i 700 ml
toluen under dekantering af vandet, hvorefter der tørres over
natriumsulfat, klares med aktivt kul og filtreres. Filtratet
fortyndes ved 30-40°C med ca. 700 ml petroleumsether, hvorpå
der langsomt afkøles til 5°C, filtreres og eftervaskes med
25 petroleumsether. På denne måde fås N-[2-tert-butyl-5-methoxy-
benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester
med smp. 154-156°C:



35 På analog måde fremstilles følgende forbindelser:

N-[2-tert-butyl-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-
carboxyethyl)-ester, smp. 135-137°C,

- 0 — N-[2-tert-butyl-5-chlor-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 95-97°C og
N-[2-tert-butyl-5-methyl-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 155-158°C.

5

Eksempel 5.

På samme måde som beskrevet i eksempel 1-4 fremstilles følgende forbindelser:

10

- N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxypropyl)-ester, smp. 136-140°C,
N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-carboxymethyl-ester, smp. 231-233°C,
15 N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzthiazol-6-yl]-thiocarbaminsyre-O-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 173-176°C.

Eksempel 6.

20

På samme måde som beskrevet i eksempel 1-4 eller under anvendelse af en af de i beskrivelsen anførte fremstillingsfremgangsmåder for forbindelserne med formlen I fremstilles endvidere følgende forbindelser:

25

- N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzthiazol-6-yl]-thiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 231-233°C,
2-tert-butyl-5-methoxy-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-carbonylamino]-benzthiazol, smp. 176-179°C,
2-tert-butyl-5-methyl-6[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol, smp. 195-197°C,
30 2-tert-butyl-5-chlor-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol, smp. 181-182°C,
2-tert-butyl-5-methoxy-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol,
35 2-tert-butyl-5-methylthio-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol,
2-tert-butyl-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol,

- 0 2-tert-butyl-5-methyl-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-yl)-
thiocarbonylamino]-benzoxazol, smp. 141-143°C,
2-tert-butyl-5-chlor-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-yl)-
thiocarbonylamino]-benzoxazol, smp. 135-137°C,
5 2-tert-butyl-5-methoxy-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-yl)-
thiocarbonylamino]-benzoxazol,
2-tert-butyl-5-methylthio-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-
yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol,
2-tert-butyl-6-[(4-methyl-4-oxido-piperazin-1-yl)-thiocarbonyl-
amino]-benzoxazol,
10 N-[2-tert-butyl-5-methyl-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-
S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 160-163°C,
N-[2-tert-butyl-5-chlor-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-
S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 85-88°C,
N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsy-
15 re-S-(2-carboxyethyl)-ester,
N-[2-tert-butyl-5-methylthio-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbamin-
syre-S-(2-carboxyethyl)-ester,
2-tert-butyl-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-
benzoxazol og
20 N-[2-tert-butyl-benzoxazol-5-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-
carboxyethyl)-ester;

Eksempel 7.

- 25 Tabletter indeholdende 2-tert-butyl-6-[(4-methylpiperazin-1-
yl)-thiocarbonylamino]-benzthiazol kan fremstilles på følgen-
de måde:

30 Sammensætning (for 1000 tabletter)

2-tert-Butyl-6-[(4-methylpiperazin-1-yl)- thiocarbonylamino]-benzthiazol	5000 g
Hvedestivelse	790 g
35 Stearinsyre	30 g
Magnesiumstearat	30 g
Talkum	400 g
Vand	q.s.

0

En blanding af 2-tert-butyl-6-[(4-methyl-piperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzthiazol og 500 g hvedestivelse for-
klistres med ca. 1300 g demineraliseret vand, hvorefter der
fugtes ensartet med yderligere 600 g demineraliseret vand.

5 Blandingen æltes til en svagt plastisk masse og presses gen-

nem en sigte med en maskevidde på ca. 3 mm. Derpå tørres
granulatet, hvorefter der på ny foretages sigtning. Det tør-
re granulat med ensartet kornstørrelse tilsættes magnesium-
stearat, stearinsyre, talkum og 290 g hvedestivelse, hvor-

10 efter blandingen presses til tabletter med en vægt på 0,625 g.

På tilsvarende måde kan man også fremstille tabletter inde-
holdende en anden forbindelse ifølge eksempel 1 eller en
forbindelse ifølge eksempel 2-5 som virksomt stof.

15

Eksempel 8.

På samme måde som beskrevet i eksempel 7 kan der også frem-
stilles tabletter indeholdende en af de i eksempel 6 anførte
forbindelser.

20

Eksempel 9

25 Analogt med eksemplerne 1-4 eller ved en i beskrivelsen
beskrevet fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne
I kan man endvidere fremstille følgende forbindelser:

30 N-[2-Isopropyl-5-methyl-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-
S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 142-146°C,

N-[2-tert-butyl-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-
carboxyethyl)-ester, smp. 150-155°C,

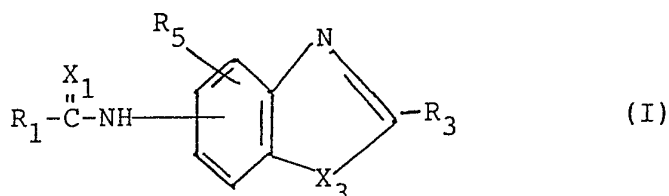
N-[2-isopropyl-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-
carboxyethyl)-ester, smp. 168-174°C,

35 N-[2-isopropyl-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-
carboxethyl)-ester, smp. 165-168°C,

- N-[2-isopropyl-5-methoxy-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 126-129°C,
N-[2-tert-butyl-5,7-dimethyl-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 170-173°C,
5 2-tert-butyl-6-[(4-methyl-piperazin-1-yl)-thiocarbonylamino]-benzoxazol, smp. 198-201°C,
N-[2-isopropyl-5-methoxy-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-ester, smp. 142-144°C,
N-[2-isopropyl-benzoxazol-5-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-
10 carboxyethyl)-ester, smp. 165-167°C,
N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-ester, smp. 71-73°C og
N-[2-tert-butyl-5-methoxy-benzoxazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-ester, smp. 69-70°C.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzazol-derivater med formlen

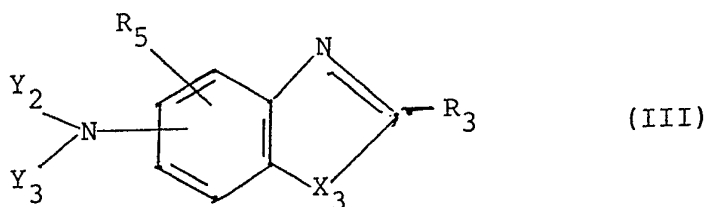


10

i hvilken R_1 betyder 4-C(1-4)-alkylpiperazin-1-yl, 4-C(1-4)-alkylpiperazin-4-oxid-1-yl, 4-(hydroxy-C(2-4)-alkyl)-piperazin-1-yl, hvori hydroxygruppen er bundet i en højere
 15 stilling end α -stillingen, eller en eventuelt med C(1-4)-alkanol esterificeret carboxy-C(1-4)-alkoxy- eller carboxy-C(1-4)-alkylthiogruppe, X_1 betyder oxygen eller svovl, R_5 betyder hydrogen, C(1-4)alkyl, C(1-4)-alkoxy, C(1-4)-alkylthio eller halogen, R_3 betyder α -forgrenet C(3-4)-alkyl
 20 eller C(3-8)-cycloalkyl, og X_3 betyder oxygen eller svovl, eller salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man
 a) indbyrdes kondenserer forbindelser med formlen



og

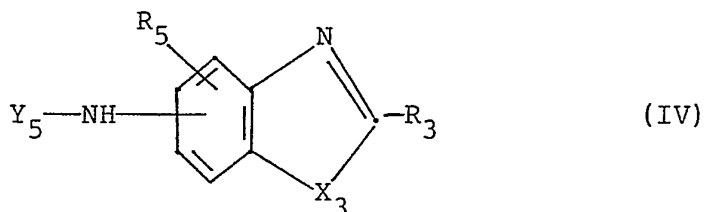


35 hvori Y_1 betyder hydrogen, og Y_2 og Y_3 tilsammen betyder en gruppe med formlen $=C=X_1$, eller en af substituenterne Y_1 og Y_2 betyder en gruppe med formlen $-C(=X_1)-Y_4$, hvori Y_4 betyder

en fraspaltelig gruppe, og den anden af substituenterne Y_1 og Y_2 samt Y_3 betyder hydrogen, eller

b) i en forbindelse med formlen

5

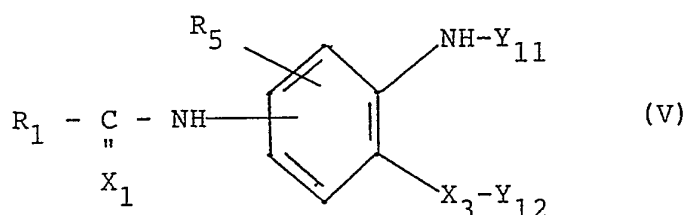


10

hvor Y_5 betyder en gruppe, som kan overføres i en gruppe med formlen $R_1-C(=X_1)-$, eller i et salt deraf, overfører Y_5 i en gruppe med formlen $R_1-C(=X_1)-$ eller

c) cycliserer en forbindelse med formlen

15



20

hvor en af grupperne Y_{11} og Y_{12} betyder en gruppe med formlen $-C(=Y_{13})-R_3$ og den anden en fraspaltelig gruppe, og Y_{13} betyder eventuelt funktionelt omdannet oxo, eller et salt deraf og, om ønsket, omdanner en fremstillet forbindelse til en anden forbindelse med formlen I og/eller omdanner et fremstillet salt til den fri forbindelse eller et andet salt.

30

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt ved, at der fremstilles en forbindelse med formlen I, i hvilken R_5 er hydrogen, C(1-4)-alkyl, C(1-4)-alkoxy eller halogen, eller et salt deraf.

35

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, kendt

te g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med formlen I, i hvilken gruppen $R_1-C(=X_1)-NH-$ befinder sig i 6-stilling.

- 5 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e-
t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med
formlen I, i hvilken R_5 er hydrogen eller methyl eller meth-
oxy i 5-stillingen.
- 10 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e-
t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med
formlen I, i hvilken X_3 er oxygen.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e-
15 t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med
formlen I, i hvilken X_3 er svovl.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e-
t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med
20 formlen I, i hvilken R_3 er isopropyl.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e-
t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse med
formlen I, i hvilken R_3 er tert-butyl.
- 25 9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at man fremstiller N-[2-tert-butyl-5-methoxy-
benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-
ester eller et salt deraf.
- 30 10. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g-
n e t ved, at man fremstiller N-[2-tert-butyl-5-methyl-
benzthiazol-6-yl]-dithiocarbaminsyre-S-(2-carboxyethyl)-
ester eller et salt deraf.