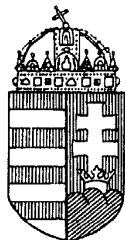


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 525 B

(22) Bejelentés napja: 1989.08.16.

(21) 4216/89

(33) GB

(32) 1988.08.17.

(31) 88 19545.8

(51) Int Cl⁵

C 07 D 417/04

C 07 D 417/14

A 61 K 31/425

(41) (42) Közzététel napja: 1990.09.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.03.28. SZKV 91/03.

(72) Feltaláló:

Rao,Vittal Ramachandra, Bombay (IN)

(73) Szabadalmas:

Ciba-Geigy AG., Bázél (CH)

(54) ELJÁRÁS ÚJ BENZTIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek, sóik és a piperazin-származékok N-oxidjaik előállítására.

Az (I) általános képletben

R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

-NR₂R₃ jelentése 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperidino-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazino- vagy piperidinocsoport,

R₄ jelentése -NR₅R₆ általános képletű csoport, mely lehet hexahidroazepino-, morfolino-, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-csoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperazino cso-

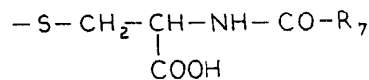
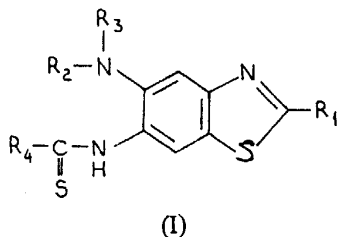
port, 4-(2-4 szénatomos alkil)-piperazino-, 4-(2-5 szénatomos karbalkoxi)-piperazino-csoport, vagy

prolil- vagy arginilcsoport, vagy

olyan -NR₅R₆ általános képletű csoport, ahol R₅ hidrogénatom és R₆ hidroxilcsoporttal, -N(1-4 szénatomos alkil)₂ csoporttal vagy -NR₂R₃ csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

R₄ egy (IVa) általános képletű csoport, melyben R₇ 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmányszerinti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények filaricid hatásúak.



A leírás terjedelme: 8 oldal, 1 ábra

HU 202 525 B

A találmány az (I) általános képletű új beztiazol-számrazékok, sóik, illetve a piperazin-vegyületek N-oxidjai és az ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben

R₁ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

-NR₂R₃ jelentése 4-(1–4 szénatomos alkil)-piperidino-, 4-(1–4 szénatomos alkil)-piperazino- vagy piperidinocsoport,

R₄ jelentése -NR₅R₆ általános képletű csoport, mely lehet hexahidroazepino-, morfolino-, adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoport, adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált piperazincsoport, 4-(1–4 szénatomos alkanoil)-piperazino-, 4-(2–5 szénatomos karbalkoxi)-piperazino-csoport, vagy

prolil- vagy arginilcsoport, vagy

olyan -NR₅R₆ általános képletű csoport, ahol R₅ hidrogénatom és R₆ hidroxilcsoporttal, -N(1–4 szénatomos alkil)₂ csoporttal vagy -NR₂R₃ csoporttal szubsztituált 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy jelentése olyan (IVa) általános képletű csoport, ahol R₇ 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Az alkilcsoport előnyösen a metilcsoport, továbbá etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, izo-butilcsoport, szek-butilcsoport, terc-butil-csoport.

Az új vegyületeknek értékes farmakológiai tulajdonságai vannak. Felhasználhatók parazita férgek úgymint nematódák, cestodák és trematódák elpusztítására. Különösen hasznosak filariasiszt okozó patogének úgymint Litomosoides carinii, Brugia malayi, Brugia pahangi, és Dipetalonema viteae és fejlődő állapotaik elpusztítására. Többemlőjű patkányok (Mastomys natalensis) és egerek (Meriones unguiculatus) filariasisának kezelésében az új vegyületek igen hatékonyak bizonyultak, mint makro- és mikrofilaricidek, napi 1–5-szöri 6,25–25 mg/kg dóziszú orális adagolás esetén.

Hatékony antifiláriás hatásuknál fogva különösen hasznosak azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R₄ jelentése valamely (IIIa) általános képletű csoport, így például piperidinocsoport, hexahidroazepinocsoport, morfolino csoport, piperazincsoport és ennek N-oxidja, 4-acetil-piperazino-csoport, 4-karbetoxi-piperazino-csoport, vagy R₄ jelentése egy (IVa) általános képletű csoport, amelyben R₇ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Különösen érdekesekek azok az (I) általános képletű vegyületek, melyekben R₁ jelentése 3–4 szénatomos alkilcsoport, és R₄ jelentése piperidinocsoport, piperazincsoport vagy 4-metil-piperazino-csoport vagy ennek N-oxidja, vagy R₄ jelentése olyan (IVa) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, például metilcsoport.

Legelőnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik, melyekben R₁ jelentése terc-butil-csoport, R₂ és R₃ a nitrogénatommal együtt piperidinocsoport, amely a 4-es helyzetben adott esetben szubsztituálva van egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, R₄ jelentése pedig olyan (IIIa) általános képletű csoport, melyben R₅ és R₆ a nitrogénatommal együttvéve pi-

peridinocsoport vagy piperazincsoport, ahol a piperazin nitrogénatomja szubsztituálva van egy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, alkanoilcsoporttal vagy alkoxi-karbonil-csoporttal, vagy R₄ jelentése olyan (IVa) általános képletű csoport, ahol R₇ jelentése metilcsoport.

A találmány különösen a példákban említett (I) általános képletű vegyületekre és sóikra vonatkozik. Kiemelendők a következő vegyületek:

5 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tio-karbonil-amino]-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzti azol,

10 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tio-karbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol,

15 2-(terc-butil)-6-[(morfolin-4-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol,

2-(terc-butil)-6-[(piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benztiazol,

20 S-(2-acetamido-2-karboxi-etil)-N-[2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-diti okarbamát,

S-(2-acetamido-2-karboxi-etil)-N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-ditiokarba má.

25 A találmány szerinti a) eljárást az (I) általános képletű új benztiázolszármazékok előállítására, ahol R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése a fenti, az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű izotiocianáto-benztiazolt, melyben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, egy R₄H általános képletű nukleofil vegyülettel reagáltatjuk. Az R₄H általános képletű nukleofil vegyület vagy a (III) általános képletnek felel meg, melyben R₅ és R₆ jelentése az (I) képletnél meg-

35 35 adott, vagy R₄H valamely (IV) általános képletű vegyület, melyben R₇ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket a 0175650 számon publikált 85810418.5 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt módszer szerint állíthatjuk elő a megfelelő 6-amino-benzazolokból. Erre az átalakításra előnyös eljárás a) az aminok reakciója ammónium-tiocianáttal, miáltal tiokarbamidokat állítunk elő, majd az utóbbiakat pirolizisnek vetjük alá az izotiocianátok előállítására, vagy b) az aminok direkt konverziója tiofoszfénnel végzett kezeléssel, ezáltal rögtön megkapjuk az izotiocianátokat.

40 40 A (II) általános képletű izotiocianátok reakcióját az R₄-H általános képletű nukleofil vegyületekkel oldószerek, úgymint kloroform, metilén-diklorid, etanol vagy dietil-formamid jelenlétében végezhetjük.

45 45 A találmány szerinti eljárást a szokásos módon végezhetjük szobahőmérsékleten, hűtéssel vagy melegítéssel, atmoszférikus vagy megnövelt nyomáson, és szükség szerint hígítószert, katalizátor vagy kondenzálószer jelenlétében vagy távollétében. A reakciót szükség szerint inertgáz atmoszférában pl. nitrogénatmoszférában végezhetjük.

60 60 Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₄ jelentése (IIIa) általános képletű csoport, előállíthatjuk a b) eljárással is úgy, hogy valamely (V) általános képletű 6-amino-benzazolt, ahol R₁, R₂ és R₃ jelentése az (I) általános képletnél

megadott, egy (VI) általános képletű tiokarbamoil-halogeniddel savmegkötő szer jelenlétében reagáltatunk, ahol a (VI) általános képletben Hal jelentése klóratom vagy brómatom.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R₄ jelentése (IIIa) általános képletű csoport, a c) eljárással is előállíthatjuk úgy, hogy valamely (VII) általános képletű tiokarbaminsav-származékot, ahol R₁, R₂ és R₃ jelentése az (I) általános képletnél megadott, egy (III) általános képletű aminnal reagáltatunk. A (VIII) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (V) általános képletű 6-amino-benzazolt egy halogén-tiohanyag-sav-O-fenil-észterrel vagy O,O-difenil-tiokarbonáttal reagáltatunk.

A találmány tárgyát képezik az eljárás olyan változatai is, amelyekben egy kiindulási anyagot a reakció körülményei között állítunk elő, vagy kívánt esetben egy vegyületet sóvá alakítunk.

Az eljárás körülményeitől és a kiindulási anyagoktól függően a végtermékeket szabad formában nyerjük vagy sóik, különösen savaddíciós sóik formájában, melyek szintén a találmány tárgyát képezik. Az új vegyületek savaddíciós sóit szabad vegyületekké alakíthatjuk ismert módon, például bázisos szerekkel, úgymint alkáliával vagy ioncserélőkkel. Másrészt a keletkezett szabad bázisok sókat képeznek szerves vagy szervetlen savakkal. Savaddíciós sók előállítására különösen olyan savakat használunk, amelyek alkalmasak terápiásan felhasználható sók képzésére.

Megfelelő savakra példaként a következőket említhetjük: halogén-hidrogénsavak, kénsav, foszforsav, salétromsav, perklórsav, alifás, aliciklusos, aromás vagy heterociklusos karbon- vagy szulfonsavak, úgymint a hangyasav, ecetsav, propionsav, borostyánkősav, glikolsav, tejsav, almasav, borkősav, citromsav, aszkorbinsav, maleinsav, hidroxí-maleinsav vagy a piroszőlősav, a fenil-ecetsav, benzoészav, p-amino-benzoészav, antranilsav, p-hidroxibenzoészav, szalicilsav vagy p-amino-szalicilsav, embonsav, metán-szulfonsav, etán-szulfonsav, hidroxí-etánszulfonsav, vagy az etilén-szulfonsav a halogén-benzol-szulfonsavak, toluol-szulfonsav, naptalin-szulfonsav vagy a szulfanilsav; előnyös továbbá a metionin, triptofán, lizin vagy az arginin.

Az állatkísérletek értékelése az új vegyületek különböző mikro- és makrofilaricid hatását igazolta, például limfatikus filariasis és onchocerciasis esetén, amikor is a hatékony dózis 6,25–50 mg/kg napi orális adagolása 1–5 napon keresztül. A vegyületeket felhasználhatjuk limfatikus és szövethöz kötött filariasis fertőzések kezelésére emberben. A vegyületeket felhasználhatjuk bélféregfertőzések kezelésére is, így ancylostomiasis, ascariasis, oxyuriasis és trichuriasis és ugyancsak schistosomiasis kezelésére állatoknál és embernél, 10–500 mg/kg dózistartományban.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóikat tartalmazzzák, és enterális, úgymint orális vagy rektális és parenterális úton adagolhatóak melegvérű állatoknak, és a farmakológiailag aktív anyagot önmagában vagy farmakológiailag elfogadható vivőanyag-

gal együtt tartalmazzák. A hatóanyag dózisa a melegvérű állat fajtájától, a kortól és az egyéni állapottól, valamint az adagolási módtól függ.

Az új gyógyszerkészítmények például kb. 10% – kb. 80%, előnyösen kb. 20% – kb. 60% hatóanyagot tartalmaznak. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények enterális és parenterális adagolásra például adagolási egység formákban vannak kiszerezve, úgymint draszté-, tablettá-, kapszula-, kúp- és ampulla-formában. E formákat önmagában ismert módon állítjuk elő, például a szokásos keverési, granulálási, bevonási, oldási vagy liofilizálási műveletekkel. Ennélfogva az orálisan adagolható gyógyszerkészítményeket előállíthatjuk úgy, hogy a hatóanyagot szilárd vivőanyaggal összekeverjük, adott esetben a kapott keveréket granuláljuk, majd a keveréket vagy a granulátumot tablettá- vagy drasztémag-formává feldolgozzuk, kívánt esetben vagy szükség szerint megfelelő adalékanyagok hozzáadása után.

Megfelelő vivőanyagok különösen a töltőanyagok, úgymint a cukrok, például laktóz, szacharóz, mannit, vagy szorbit, cellulóz-készítmények és/vagy kalcium-foszfátok, például trikálcium-foszfát vagy kalcium-hidrogén-foszfát, továbbá a kötőanyagok úgymint keményítő-paszták, amelyeket pl. kukorica-, búza-, rizs- vagy burgonyakeményítőtől állítunk elő, a zselatin, tragant, metil-cellulóz és/vagy poli(vinil-pirrolidon), agar, alginsav vagy ennek egy sója, mint pl. a nátrium-alginát. Adalékanyagok különösen a folyást szabályozó anyagok és a síkosító anyagok, például a kovasav, talkum, sztearinsav vagy sói, mint a magnézium- vagy kalcium-sztearát, és/vagy a polietilén-glikol. A drasztémagvakat megfelelő, adott esetben a gyomornedveknek ellenálló bevonattal látjuk el, erre többek között használhatunk koncentrált cukoroldatokat, amelyek adott esetben gumiarábikumot, talkumot, poli(vinil-pirrolidon)t, polietilén-glikolt és/vagy titán-dioxidot tartalmaznak, megfelelő szerves oldószerekkel vagy oldószerelegyekkel készült lakkoldatokat, vagy a gyomornedveknek ellenálló bevonat előállítására megfelelő cellulózpreparátum oldatokat használhatunk, mint acetil-cellulóz-ftalát- vagy hidroxí-propil-metil-cellulóz-ftalát-oldatokat. A tabletták vagy draszték bevonatához színező anyagot vagy pigmentet adhatunk, például azonosítási célokra vagy a különböző hatóanyag dózisok jelölésére.

További orálisan adagolható gyógyszerkészítmények a zselatinból készült szárazon töltött kapszulák és a lágy kapszulák, amelyek zselatinból és lágyítószerekből, úgymint glicerinből és szorbitból állnak. A szárazon töltött kapszulák a hatóanyagot granulátum formában tartalmazzák, például olyan keverékben, amely töltőanyagokat, mint laktózt, kötőanyagokat, mint keményítőket és/vagy síkosító anyagokat mint talkumot vagy magnézium-sztearátot és adott esetben stabilizátorokat tartalmaz. A lágy kapszulákban a hatóanyag előnyösen oldva vagy szuszpendálva van, megfelelő folyadékokban, úgymint zsíros olajokban, paraffinolajban vagy folyékony polietilén-glikolokban, ezekhez hasonlóképpen adhatunk stabilizátorokat.

Számításba jönnek a rektálisan adagolható gyógyszerkészítmények is, például a kúpok, ame-

lyek a hatóanyagot végbélkúpalapanyaggal együtt tartalmazzák. Alkalmas végbélkúpalapanyagok például a természetes és szintetikus trigliceridek, paraffin-szénhidrogének, polietilénlikolok vagy nagyobb szénatomszámú alkoholok. Zselatin végbélkúpokat is használhatunk, amelyek a hatóanyagot alapanyaggal, például folyékony trigliceridekkel, polietilénlikolokkal vagy paraffin szénhidrogénnel együtt tartalmazzák.

Parenterális adagolásra különösen alkalmas formák a hatóanyag vízoldható formájában pl. vízoldható sóinak vizes oldatait vagy a hatóanyag szuszpenziói, mint pl. a megfelelő olajos injekció-szuszpenziók (amelyekhez megfelelő lipofil oldószereket vagy vehikulumokat, zsíros olajokat, pl. szézámolajat, vagy szintetikus zsírsavésztereket, pl. etil-oleátot vagy triglicerideket használunk) vagy a vizes injekció-szuszpenziók, amelyek viszkozitását növelő anyagokat, például nátrium-karboxi-metil-cellulózt, szorbitot és/vagy dextránt és adott esetben stabilizátorokat is tartalmaznak.

A tinkturáknak és oldatoknak általában vizes etanolos alapjuk van, amelyhez hozzáadunk többek között polialkoholokat, például glicerint, glikolt és/vagy polietilénlikolt nedvességvisszatartó szerként a párolgás csökkentésére és zsír-visszaállító anyagokat, úgymint kistagszámú polietilénlikolokkal alkotott zsírsavésztereket, vagyis a vizes elegyben oldódó lipofil anyagokat abból a célból, hogy pótoljuk a bőrből az alkohollal eltávolított zsírsavanyagokat, hozzáadhatunk továbbá szükség szerint más segédanyagokat és aditívokat is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és a sóképző tulajdonságú (I) általános képletű vegyületek sóit előnyösen férgek elpusztítására alkalmazhatjuk, különösen azokéra, amelyek a fentiekben említett családokba tartoznak.

A következő példák bemutatják a találmányt anélkül azonban, hogy oltalmi körét korlátoznák. A példákban a hőmérsékletet Celsius-fokokban adjuk meg.

1. példa

90 g 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolt 900 ml metilén-kloridban oldunk és keverés közben cseppenként 26 g N-metil-piperazint adunk az oldathoz. Az oldatot 1 órán keresztül keverjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. 110 g 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolt kapunk, melynek op-ja 192–195 °C.

A fenti szintézis kiindulási anyagát a következőképpen készítjük:

32,4 g 2-(terc-butil)-5-klór-6-nitro-benzotiazolt (ismertette a 0175650 számon publikált 85810418.5 számú európai szabadalmi bejelentésben) feloldunk 300 ml dimetil-szulfoxidban az oldatot keverjük és 6 órán keresztül melegítjük 140 °C-on 12,8 g 4-metil-piperidinnel és 35,8 g vízmentes kálium-karbonáttal, majd lehűtjük és vízbe öntjük. A kapott szilárd anyagot kloroformban feloldjuk és szilikagél oszlopon át szűrjük. A szűrletet bepároljuk, így 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-nitro-benzotiazolt kapunk, melynek op-ja 116–120 °C.

5

15,2 g 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-nitro-benzotiazolt 600 ml metanolban oldunk, az oldatot 6,5 g Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük szobahőmérsékleten. A katalizátor eltávolítása után az oldatot besűrítjük és a szilárd anyagot kiszűrjük. Így 6-amino-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolt kapunk, op: 146–148 °C.

10

2,1 g 6-amino-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol és 2,8 g kálium-hidrogén-karbonát 20 ml kloroformmal készült, hűtött elegyéhez keverés közben cseppenként adagolunk 5 ml kloroformban oldott 1,6 g tiofoszfént. A keverést 2 órán keresztül folytatjuk, miközben a hőmérsékletet 0–2 °C között tartjuk. A szilárd anyagot kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A kapott szilárd anyagot feloldjuk kloroformban és szilikagél oszlopon keresztül szűrjük. A szűrletet bepároljuk, 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolt kapunk, op: 54–58 °C.

20

2. példa

Az 1. példában leírt eljárást alkalmazva a 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazolt 4-metil-piperazinnal reagáltatjuk, 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazolt kapunk, op: 190–193 °C.

30

A fenti szintézis kiindulási anyagát a következőképpen állítjuk elő:

171 g N-[(terc-butil)-tiokarbonil]-2,5-diklór-4-nitro-anilin (ld. a 85810418,5 számú európai szabadalmi bejelentést, 0175650 számon közzétéve) és 605 ml N-metil-piperazin 1700 ml dimetil-szulfoxiddal készült oldatát 140 °C-on 8 órán keresztül melegítjük, lehűtjük és vízbe öntjük. A szilárd anyagot leszűrjük, vízzel és hideg izopropanollal mossuk, így 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-6-nitro-benzotiazolt kapunk, op: 132–135 °C.

35

A fenti nitrovegyület 86 g-ját 150 ml etanolban oldjuk, az oldatot 30 g Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük 45 °C-on. Az oldatot szűrjük és 6-amino-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazolt nyerünk, op: 130 °C.

40

45

75 g 6-amino-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazol és 29 g nátrium-hidrogén-karbonát 1100 ml kloroformmal készült elegyéhez 0 °C-on keverés közben 41 g tiofoszfént adunk és az elegyet 10 °C-on 4 órán keresztül keverjük. A szilárd anyag kiszűrése után az oldatot bepároljuk, míg egy sárga szilárd anyagot kapunk, melyet vízben feloldunk és az oldat pH-ját 7 értékre állítjuk be hígított nátriumhidroxid-oldat adagolásával. Az elkülönített szilárd anyagot hexánnal extraháljuk és 150 g semleges alumínium-oxidon keresztül szűrjük, így 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazolt kapunk, op: 124–126 °C.

50

55

3. példa

A 2. példában leírt 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazolt piperidinnel reagáltatjuk az 1. példában leírt körülmények között, így 2-(terc-butil)-6-[(piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benzotiazolt nyerünk. Op.: 202–206 °C.

60

65

4. példa

A következő vegyületeket állíthatjuk elő az 1. példában leírt eljárással, ha a 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol (a 85810418.5 számú európai szabadalmi bejelentésben leírva) a megfelelő aminnal reagáltatjuk:

2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-6-[(piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-benzotiazol, op: 183–186 °C;

2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol, op: 191–193 °C;

2-(terc-butil)-6-[(4-karboxi-piperazin-1-il)-tio-karbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol, op: 191–194 °C;

2-(terc-butil)-6-[(morfolin-4-il)-tiokarbonil-1-amino]-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol, op: 187–191 °C;

2-(terc-butil)-6-[(hexametilén-imin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol, op: 185–188 °C;

N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-N'-(2-dimetilamino-etil)-tiokarbamid, op: 61–65 °C;

N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-N'-(2-dietilamino-etil)-tiokarbamid; op: 102–104 °C;

N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-N'-(3-(piperidin-1-il)-propil]-tiokarbamid, op: 113–115 °C;

N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-N'-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-tiokarbamid, op: 133–135 °C;

N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-N'-(3-(N,N-dimetil-amino)-propil]-tiokarbamid, op: 155–157 °C;

N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-N'-(2-hidroxi-etil)-tiokarbamid, op: 177–178 °C;

2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol, op: 214–217 °C;

L-N-[[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amino-tiokarbonil]-prolin, op: 183–187 °C;

L-N^δ-[[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-amino-tiokarbonil]-arginin, op: 175–178 °C.

5. példa

3,45 g 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol – melyet az 1. példában leírtunk – és 8,6 g vízmentes piperazint 30 ml kloroformban oldunk, az oldatot 3 órán keresztül keverjük, vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, hogy egy nyúlós maradékot kapjunk, melyet izopropanollal tritúrálunk és szűrünk; 3 g 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-[(piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-benzotiazol kapunk, op: 278–281 °C.

6. példa

2,0 g 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol és 0,78 g 1-acetil-piperazint 30 ml kloroformban oldunk. Az oldatot 30 percig keverjük és a terméket petroléterrel tritúrál-

juk. Így 6-[(4-acetil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolunk, op: 187–190 °C.

5

7. példa

Frissen készített nátrium-etoxid-oldathoz (1,4 g nátrium 100 ml absz. etanolban oldva) 5,2 g 1-metil-1-oxido-piperazin-dihidrokloridot adunk. Az elegyet 50 °C-on 15–20 percig keverjük és utána 1 órát szobahőmérsékleten. A kicsapódott nátrium-kloridot leszűrjük és a szűrletet 8,6 g 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol – melyet az 1. példában leírtunk – 25 ml etanollal készült szuszpenziójával kezeljük, keverés közben. Az elegyet visszafolyató hűtő segítségével melegítjük 1 órán keresztül, lehűtjük, csökkentett nyomáson bepároljuk és a szilárd anyagot leszűrjük. Így 3 g 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-5-[(4-metil-4-oxido-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-benzotiazolunk, op: 115–117 °C.

10

15

20

8. példa

69 g 2-(terc-butil)-6-izotiocianáto-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol és 39,2 g N-acetil-L-visztein elegyét 250 ml dimetil-formamidban nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten 72 órán keresztül keverjük, vízbe öntjük, a szilárd anyagot szűrjük és vízzel mossuk. A nedves pogácsát feloldjuk 500 ml metilén-kloridban, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk és 1,5 l hexánnal kezeljük. A szilárd anyagot szűrjük és 85 g S-(2-acetamido-2-karboxi-etil)-N-[2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-ditiokarbamátot kapunk, op: 140–143 °C.

25

30

35

9. példa

A 8. példában leírt eljárással előállíthatjuk az S-(2-acetamido-2-karboxi-etil)-N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-5-benzotiazol-6-il]-ditiokarbamátot, op: 138–140 °C.

40

10. példa

0,6 g 6-amino-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol és 0,36 g 1-(klór-tiokarbonil)-4-metil-piperazin 30 ml dioxánnal készített oldathoz 0,3 g oldatot 6 órán keresztül 100 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, a maradékot vízzel tritúráljuk és a szilárd anyagot szűrjük. A szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk és 98:2 arányú metiléndiklorid-metanol-eleggyel eluáljuk, így 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolunk, mely azonos az 1. példával leírt vegyülettel.

50

55

11. példa

0,5 g 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-(fenoxi-tiokarbonil-amino)-benzotiazol és 0,11 g 4-metil-piperazin 20 ml dioxánnal készült oldatát 16 órán keresztül melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, 98:2 arányú metilén-diklorid-metanol-eleggyel eluáljuk. Így 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazolunk

60

65

punk, mely az 1. példában leírt vegyülettel azonos.

A fenti szintézishez szükséges kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

1,5 g 6-amino-2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol és 1,15 g 0,0-difenil-tiokarbonát 8 ml piridinnel készített elegyét 3,5 órán keresztül melegítjük visszafolyó hűtő alkalmazásával.

Az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot kromatográfiásan tisztítjuk szilikagélen. Metilén-dikloriddal eluálunk és így 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-(fenoxi-tiokarbonil-amino)-benzotiazolt kapunk, op: 201-205 °C.

A találmány szerinti 2-(terc-butil)-6-[(4-(metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol (I) és a 4,511, 567 számú amerikai szabadalom szerint 2-(terc-butil)-5-metil-6-(N-metil-piperazinil-tiokarbonil-amino)-benzotiazol (II) hatásosságát az alábbi vizsgálat során hasonlítottuk össze:

Kórokozó	I vegyület		II vegyület	
	Dózis (mg/kg/nap)	Hatásosság (%)	Dózis (mg/kg/nap)	Hatás (%)
L. carinni	37,5 x 1	MIF	25 x 5	0
		MAF	50 x 5	0
B. pahangi	37,5 x 1	99	25 x 5	0
		99	50 x 5	0
B malayi	37,5 x 1	99	25 x 5	0
		99	50 x 5	0

MIF = Mikrofilaria
MAF = Makrofilaria

Az eredményekből látható, hogy az (I) vegyület 37,5 mg/kg dózisban 1 napon át alkalmazva hatásosnak bizonyult, míg a (II) vegyület 25-50 mg/kg dózisban 5 napon át alkalmazva inaktívnak bizonyult.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű benzotiazol-származékok, sóik és piperazin-származékok esetében az N-oxidok előállítására, ahol
R₁ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
-NR₂R₃ jelentése 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperidino-, 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperazino- vagy piperidinocsoport,
R₄ jelentése -NR₅R₆ általános képletű csoport, mely lehet hexahidroazepino-, morfolino-, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidinocsoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperazino- csoport, 4-(2-4 szénatomos alkanoil)-piperazino-, 4-(2-5 szénatomos karbalkoxi)-piperazino-csoport, vagy
prolil- vagy arginilcsoport, vagy
olyan -NR₅R₆ általános képletű csoport, ahol R₅ hidrogénatom és R₆ hidroxilcsoporttal, -N(1-4 szénatomos alkil)₂ csoporttal vagy -NR₂R₃ csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy

Összehasonlító hatástani vizsgálat

Többemlőjű, mindkét nembeli, két hónapnál fiatalabb patkányokat filariasiszt okozó, harmadik lárváállapotú Litomosoides carinni, Brugia pahangi, Brugia malayi és Dipetalonema viteae-vel megfertőztük. A kórokozók lappangási idejének elteltével szokásos vér-kenet-vizsgálattal állapítottuk meg a patkányok fertőzöttségét.

Az I és II vegyületet 0,2% karboximetil-cellulóz tartalmazó desztillált vízben feloldottuk, az oldatokat orálisan, különböző dóziszokban adagoltuk és kétszeresen növekvő dóziszokban titráltunk. A táblázatban feltüntetjük az I vegyület hatásos dózisait és a II vegyület dózisait az összehasonlító tesztben.

A mikrofilariális számlálást 10 µl vérben a hat hetes kezelési periódus előtt és után végeztük el.

A mikro- és makrofilaricid aktivitás mértékét - melyet az alábbi táblázat mutat - a kórokozók számának %-os csökkenésében fejeztük ki.

jelentése olyan (IVa) általános képletű csoport, ahol R₇ 1-4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet, melyben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, egy R₄-H általános képletű vegyülettel - melyben R₄ jelentése a fenti - vagy egy R₄-H általános képletű piperazin-származék N-oxidjával reagáltatunk, vagy

b) valamely (V) általános képletű vegyületet, melyben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, egy (VI) általános képletű tiokarbamoil-halogeniddel - melyben R₅ és R₆ jelentése a fenti, Hal jelentése klóratom vagy brómatom - reagáltatunk, vagy

c) valamely (VII) általános képletű vegyületet, melyben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti, egy (III) általános képletű aminnal - melyben R₅ és R₆ jelentése a fenti - reagáltatunk, és

kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyületet savaddíció s óvá alakítunk, és/vagy kívánt esetben egy (I) általános képletű vegyület sóját szabad vegyületté alakítjuk át.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek és sóik, valamint a piperazin-származékok N-oxidjai előállítására, ahol R₁ jelentése 3-4 szénatomos alkilcsoport, -NR₂R₃ és R₄ jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg el-

fogadható sóik, valamint a piperazin-származékok N-oxidjai előállítására, ahol R₁ jelentése terc-butil-csoport, -NR₂R₃ jelentése piperidino- vagy 4-(1-4 szénatomos alkil)-piperidino-csoport, R₄ jelentése -NR₅R₆ általános képletű csoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált piperidino- vagy piperazincsoport, 4-(2-4 szénatomos alkanoil)-piperazincsoport vagy 4-(2-5 szénatomos karbalkoxi)-piperazincsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-6-[(piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(4-karboxi-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(morfolin-4-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(hexametilén-imin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-N'-(2-di metilamino-etil)-tiokarbamid és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-N'-(2-di etilamino-etil)-tiokarbamid és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-N'-(3-(piperidin-1-il)-propil)-tiokarbamid és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-N'-(3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil)-tiokarbamid és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

20. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-N'-(3-(N,N-dimetil-amino)-propil)-tiokarbamid és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

25. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-N'-(2-hi droxi-etil)-tiokarbamid és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

30. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-6-[(4-metil-piperidin-1-il)-tiokarbonil-amino]-5-(piperidin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

35. Az 1. igénypont szerinti eljárás L-N-[[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-am ino-tiokarbonil]-prolin és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

40. Az 1. igénypont szerinti eljárás L-N^δ-[[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-benztiazol-6-il]-am ino-tiokarbonil]-arginin és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

45. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-[(piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

50. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6-[(4-acetil-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-2-(terc-butil)-5-(4'-metil-piperazin-1-il)-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

55. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-6-[(4-metil-4-oxido-piperazin-1-il)-tiokarbonil-amino]-benztiazol és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

tett kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

24. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás S-(2-acetamido-2-karboxi-etil)-N-[2-(terc-butil)-5-(4-metil-piperidin-1-il)-benzotiazol-6-il]-ditiokarbamát és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

25. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás S-(2-acetamido-2-karboxi-etil)-N-[2-(terc-butil)-5-(piperidin-1-il)-6-benzotiazol-6-il]-ditiokarbamát és gyógyszerészetileg elfogadható sóinak előállítására, az-

5

10

zal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket alkalmazunk.

26. Eljárás filaricid hatású gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet, vagy annak sóját vagy piperazin-származékok esetében N-oxidját, ahol R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése az 1. igénypontban megadott, kívánt esetben összekeverünk, majd gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

