



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGGNINGSSKRIFT 64587

C (45) Patentti julkaistiin 12.12.1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk. 3/Int.Cl. 3 C 07 D 277/58

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(21) Patentihakemus — Patentansökning 803980

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 19.12.80

(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 19.12.80

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 22.06.81

(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.08.83

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 21.12.79

Englanti-England(GB) 7944276 Toteennäytetty-
Styrkt

(71) The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London N.W.1,
Englanti-England(GB)

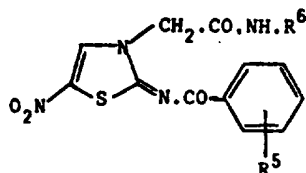
(72) Peter John Islip, Sanderstead, Surrey, Mirjana Vladimira Bogunovic,
Bromley, Kent, Englanti-England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä farmaseuttisesti käytettävien 2-(substituoitu-bentsoyyl-
-imino)-5-nitro-4-tiaatsoliinien valmistamiseksi - Förfarande för
framställning av farmaceutiskt användbara 2-(substituerad-bensoyl-
-imino)-5-nitro-4-tiazoliner

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee uusien yhdisteiden, joilla on kaava (III)



(III)

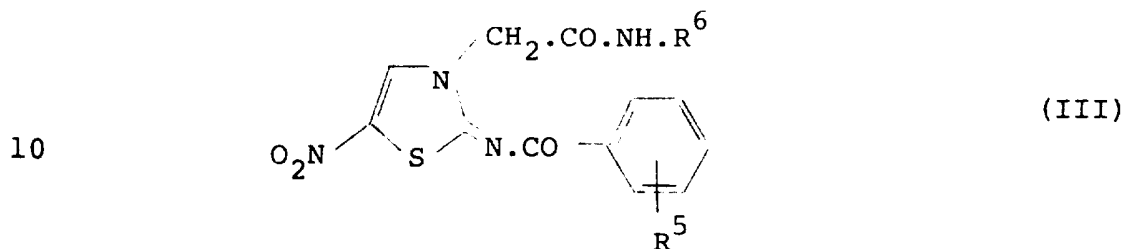
jossa R⁵ on yksi substituentti fenyyliinirenkään 2- tai 3-ase-
massa ja 2-asemassa ollessaan R⁵ on klooriatomi, metyyli-
ryhmä tai nitroriymä ja 3-asemassa ollessaan R⁵ on nitroriymä,
ja R⁶ on vetyatomi tai ryhmä CO.CH₃, valmistamista teknii-
kasta tunnetuin menetelmir. Kaavan (III) yhdisteillä on halkio-
matoja torjuva vaikutus ja niitä voidaan antaa joko pelkkänä
yhdisteenä tai farmaseuttisena formulointina.

(57) Sammandrag

Uppfinningen avser framställning av nya föreningar med formeln
(III), vari R⁵ är en enkel substituent i ställning 2 eller 3
av fenylringen, varvid R⁵ i 2-ställning är en kloratom, en
metylgrupp eller en nitrogrupp och R⁵ i 3-ställning av en
nitrogrupp; R⁶ är en väteatom eller en CO.CH₃-grupp, enligt
inom tekniken kända förfaranden. Föreningarna med formeln (III)
har schistosomicidal aktivitet och kan ges som förening eller
som farmaceutisk komposition.

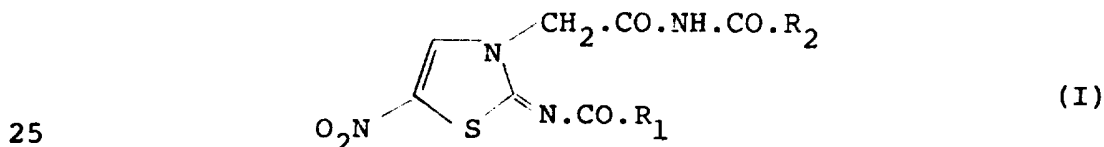
Menetelmä farmaseuttisesti käytettävien 2-(substituoitu-bentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsoliinien valmistamiseksi

Keksinnön kohteena on menetelmä farmaseuttisesti käytettävien 2-(substituoitu-bentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsoliinien valmistamiseksi, joilla on kaava III



jossa R^5 on yksi substituentti fenyyliin 2- tai 3-asetassa ja 2-asetassa ollessaan R^5 on klooriatomi, metyyli-ryhmä tai nitro-ryhmä ja 3-asetassa ollessaan R^5 on nitro-ryhmä, ja R^6 on vetyatomi tai ryhmä CO.CH_3 . Nämä yhdisteet ovat tehokkaita halkiomatojen torjunta-aineita.

Tiedetään GB-patenttijulkaisusta 1 245 916 ja US-patenttijulkaisusta 3 660 417, että seuraavan yleiskaavan (I) omaavat nitrothiazoliinit ovat halkiomatojen torjunta-aineita:

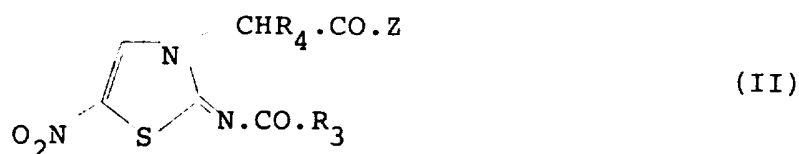


jossa R_1 on alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, syklopropyyli, fenyyli tai 2-tienyyli ja R_2 on alempi-alkyyli tai syklopropyyli, jolloin alempi-alkyyli- ja alempi-alkoksiryhmissä on enintään neljä hiiliatomiä.

Yllä mainittujen patenttijulkaisujen esimerkissä 2 on esimerkkinä kaavan (I) yhdisteistä, joissa R_1 on fenyyli, 2-/2-(bentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/-di-asetamidi, sp. fenyyliin on substituoimaton.

Tiedetään myös GB-patenttijulkaisusta 1 158 751 ja US-patenttijulkaisusta 3 499 907, että seuraavan yleiskaavan (II) omaavat nitrothiazoliinit ovat halkiomatojen torjunta-

aineita:



jossa R_3 on alempi-alkyyli, sykloalkyyli, fenyyli, alempi-alkoksi tai fenoksi, R_4 on vety tai metyyli ja Z on alempi-alkoksiryhmä tai aminoryhmä, jolloin alempi-alkyyli-ryhmässä on enintään kuusi hiiliatomia, alempi-alkoksiryhmissä on enintään neljä hiiliatomia ja sykloalkyyli-ryhmissä on 3-6 hiiliatomia. Yllä mainittujen patenttijulkaisujen esimerkissä 3 (b) on esimerkkinä yhdisteistä, joissa R_3 on fenyyli, 2-(bentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsoliini-3-asetamidi, so. fenyylirengas on tässäkin substituomaton.

Nyt on yllättäen havaittu, että 2-(substituoitu-bentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsoliinit, joilla on kaava (III), tehoavat erittäin hyvin Schistosoma mansoniin esim. hiiressä ja apinassa. Kaavan (III) yhdisteet ovat myös silmiinpistävän vähän myrkyllisiä isäntäeläimelle.

Edullisissa kaavan (III) yhdisteissä R^6 on $CO.CH_3$. Kaavan (III) yhdisteet, jotka halkiomatojen torjuntavaikutuksensa ja vähäisen myrkyllisyytensä ansiosta ovat erityisen edullisia, kuuluvat seuraavaan ryhmään: 2- $\overline{2}$ -(2-klooribentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli $\overline{7}$ -diasetamidi, 2- $\overline{2}$ -(2-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli $\overline{7}$ -diasetamidi, 2- $\overline{2}$ -(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli $\overline{7}$ -diasetamidi ja 2- $\overline{2}$ -(2-metyylibentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli $\overline{7}$ -diasetamidi.

Yhdisteistä, joissa R^6 on vetyatomi, muodostavat edullisen ryhmän kaavan (III) yhdisteet, joissa R^5 on metyyli tai nitrorihmä ja erityisen edullinen on 2- $\overline{2}$ -(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsoliini-3-asetamidi.

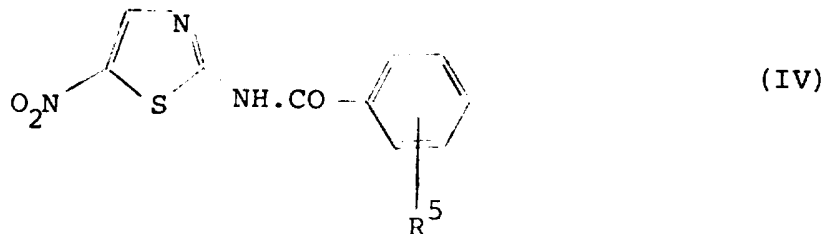
Kaavan (III) yhdisteet voidaan valmistaa samalla tavoin kuin valmistettaessa tekniikan tason tuntemin menetel-

min vastaavan rakenteen omaavia yhdisteitä.

Kaavan (III) yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että

a) annetaan yhdisteen, jolla on kaava IV

5



10

jossa R^5 merkitsee samaa kuin edellä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)

15



jossa R^6 merkitsee samaa kuin edellä ja X on halogeeniatomi, jolloin reaktio suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa ja aproottisessa polaarissa liuottimessa,

20 b) kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R^6 on vety ja R^5 on metyyliryhmä fenyyliin 2-asemassa tai nitroryhmä fenyyliin 3-asemassa, muutetaan kaavan (III) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^6 on $CO \cdot CH_3$ ja R^5 on metyyliryhmä fenyyliin 2-asemassa tai nitroryhmä fenyyliin 3-

25 asemassa.

Reaktio voidaan suorittaa emäksen ja/tai liuottimen läsnäollessa. Käyttökelpoisiin emäksiin kuuluvat eräorgaaniset emäkset, kuten alkalimetallialkoksidit, esim. natriummetoksidi tai alkalimetallikarbonaatti, esim. natriumkarbonaatti tai mieluiten alkalimetallihydridi, erityisesti natriumhydridi. Edullisen emäksen kanssa voidaan käyttää erilaisia hydroksyyliä sisältämättömiä liuottimia, mm. aproottisia, poolisia orgaanisia liuottimia. Edullinen reaktioliuotin on N,N-dimetyyliformamidi. Reaktio voidaan suorittaa 0-100°C:ssa, joskin edullinen reaktiolämpötila-alue on ympäristölämpötilasta 40°C:seen. Mieluiten reaktio suoritetaan käyttäen emäksen ja haloalkyloimisaineen pientä ylimäärää (20 %:iin saakka).

30

35

Kaavaa (IV) oleva lähtöainebentsamidi, jossa R⁵ merkitsee samaa kuin kaavassa (III), on mukavasti valmistettavissa bentsoyloimalla 2-amino-5-nitrotiatsoli mieluiten orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen, kuten tri-(alempi-alkyyli)-amiinin tai heterosyklisen emäksen, kuten pyridiinin, läsnäollessa. Bentsoyloimisaineena voi olla asianmukainen anhydridi tai happohalogenidi, kuten happokloridi tai happobromidi. Sopivia liuottimia ovat reagoimattomat hiilivedyt, esterit ja ketonit, joskin voidaan käyttää sopivan nestemäisen tertiäärisen amiinin ylimäärää. Joskin reaktio on suoritettavissa ekvimolaarisilla määrillä 2-amino-5-nitrotiatsolia, bentsoyloimisainetta ja emästä, on suositeltavaa käyttää pyridiinin ylimäärä sekä liuottimena että emäksenä. Reaktio voidaan suorittaa 0-100°C:ssa, mutta se on mukavasti suoritettavissa 0°C:sta ympäristölämpötilaan.

Menetelmävaihtoehdon b) mukainen asylointi voidaan suorittaa tekniikan tuntemin menetelmin esim. käyttäen reaktiokykyistä karboksyylihapojohdannaisista (so. R⁶-OH, kun R⁶ on muu kuin vetyatomi) mieluiten happokatalyyttin läsnäollessa. Sopivia reaktiokykyisiä johdannaisia ovat happoanhydridit ja -halogenidit käytettyinä ekvimolaarisen määrän ylittävänä määränä. Voidaan käyttää kaikkia happokatalyyttejä, mm. mineraalihappoja, esim. kloorivety-, bromivety-, typpi-, rikki- ja fosforihappoa sekä voimakkaasti happamia happoja, kuten bentseenisulfonihappoa. Suositeltava happokatalyytti on väkevä rikkihappo. Reaktio suoritetaan tyypillisesti 50-200°C:ssa, mieluiten 100-120°C:ssa.

Kaavan (III) yhdisteet (joita seuraavassa kutsutaan tehoyhdisteiksi) ovat käyttökelpoisia matolääkkeitä ja niitä voidaan käyttää imettäväisten halkiomatoinfektioiden ja erityisesti ihmisen, apinan, nautaeläinten, lampaan ja jyr-sijöiden halkiomatoinfektioiden hoidossa. Erityisesti voidaan hoitaa infektiota, joiden aiheuttajina ovat *S. mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum*, *S. bovis* ja *S. mattheei*.

Tehoyhdisteen annostusalue, joka on erityisen sopiva tehokkaan matolääkevaikutuksen saavuttamiseksi, riippuu infektoituneesta isäntälajista ja kulloinkin annettavasta yhdisteestä ja jää viime kädessä lääkärin harkinnan varaan.

Sopiva annos voi esim. olla 1-150 mg/kg eläimen kehon painoa päivässä valinnaisesti jaettuina annoksina esim. 2-3 annosta päivässä. Suositeltava annostusalue on 1,5 - 100 mg/kg päivässä, suositeltavampi on 5-40 mg/kg päivässä ja optimiannos on 20 mg/kg päivässä.

Erityisesti käytettäessä imettäväisten, kuten ihmisen, apinan, nautaeläinten ja lampaan halkiomatotaudin hoidossa tehoyhdistettä, annetaan suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolitse (so. ruiskeena ihon alle, lihakseen, vatsaonteloon tai laskimoon, mieluiten ihon alle tai lihakseen ja erityisesti lihakseen) ja mieluiten suun kautta.

Tyypillinen annostus ihmiselle on esim. kolmasti päivässä annosyksikköalueen ollessa 23,3 mg - 3,5 g, mieluiten 35 mg - 2,3 g ja erityisesti 116 mg - 930 mg optimiannoksen ollessa 470 mg.

Joskin on mahdollista antaa tehoyhdiste sellaisenaan, on suositeltavaa antaa tehoyhdiste yhden tai useamman farmaseuttisen formulaation muodossa. Käsiteltävänä olevan keksinnön formulaatio sekä eläin- että ihmislääkintäkäyttöön muodostuu tehoyhdisteestä ja sen yhdestä tai useammasta hyväksyttävästä kantajasta sekä valinnaisesti muusta hoidollisesta aineosasta (-osista). "Hyväksyttävä" tarkoittaa, että kantajan on sovittava yhteen formulaation muiden aineosien kanssa ja se ei saa vahingoittaa kohdettaan.

Formulaatio voi mukavasti olla yksikköannostusmuodossa ja se voidaan valmistaa farmasian tuntemin menetelmin. Kaikkiin näihin menetelmiin kuuluu vaihe, jossa saatetaan yhteen tehoaine ja yhdestä tai useammasta apuaineesta muodostuva kantaja. Formulaatio valmistetaan yleensä esim. sekoittamalla tehoaine ja nestemäinen kantaja tai hienojakoinen kiinteä kantaja tai molemmat homogeenisesti ja sitten haluttaessa muotoilemalla formulaatio haluttuun antomuotoon.

Formulaatioihin kuuluvat sellaiset, jotka voidaan antaa suun kautta (esim. suuonteloon) tai ruoansulatuskanavan ulkopuolitse (mm. ruiskeena tai infuusiona ihon alle, lihakseen, vatsaonteloon tai laskimoon).

Keksinnön mukainen, suun kautta antoon sopiva formulaatio voi olla erillisyyksikkönä, kuten kapselina, annos-
jauheena, pastillina tai tablettina, joista jokainen sisältää
ennalta määrätyn määrän tehoyhdistettä jauheena tai ra-
5 keina, tai liuoksena tai suspensiona vesipitoisessa tai vedettömässä nesteessä tai öljy-vedessä-emulsiona tai vesi-
öljyssä-neste-emulsiona.

Tabletti voidaan valmistaa puristamalla tai valamalla valinnaisesti yhden tai useamman apuaineen kera. Puris-
10 tetabletit voidaan valmistaa puristamalla sopivassa koneessa tehoyhdiste vapaasti juoksevassa muodossaan, esim. hivennettynä, jauheena tai rakeina, jolloin valinnaisesti sekoi-
tetaan mukaan yhtä tai useampaa täyteainetta, kuten side-,
dispergoimis- tai liukastusaineita, esim. vastaavasti poly-
15 vinyylipyrrolidonia, esigeelitettyä tärkkelystä, gelatiinia, selluloosaa ja selluloosajohdannaisia; natriumtärkkelysglykolaattia, karboksimeetyliselluloosaa ja ioninvaihtohartseja; stearaatteja, hydrattuja öljyjä ja talkkia. Muita täyteaineita ovat farmaseuttisesti tehoton laimennin
20 ja/tai pinta-aktiivinen aine. Valetut tabletit voidaan valmistaa valamalla sopivassa koneessa tehoyhdiste ja sopiva kantaja, joka on kostutettu farmaseuttisesti tehottomalla nestelaimentimella.

Vaihtoehtoisesti kaavan (III) yhdiste voidaan dispergoida sulatettuun hydrofiiliseen kantajaan, jonka jäl-
25 keen liuos saa jäähtyä ja jähmettyä. Esimerkkejä tällaisista kantajista ovat polyetyleeniglykoli, polyvinyylipyrrolidoni, urea ja orgaaniset hapot, kuten meripihka- ja sitruunahappo. Sitten kiinteä dispersio rakeistetaan ja siitä
30 muodostetaan tabletteja tai sillä täytetään kapseleita, kuten yllä on kuvattu.

Kaavan (III) yhdisteiden suspensiot ovat toinen mukava suun kautta annettava muoto, ja ne voidaan valmistaa käyttäen täyteaineina suspendoimis-, säilöntä- ja makuai-
35 neita. Esimerkkejä sopivista aineista ovat Carbomer (British Pharmacopeia Codex), metyylihydroksibentsoaatti ja jokainen sopiva makuaine. Liukenevat ainekset voidaan liuottaa veteen ja sitten liukenemattomat ainekset disper-

goidaan liuokseen. Yleensä on toivottavaa säätää suspension happamuus pH-alueella 5-6.

Suun kautta annettaviin formulaatioihin voidaan myös lisätä liuotusaineita.

5 Ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antoon sopiviin formulaatioihin kuuluvat ihonalaisesti, lihakseen, laskimoon ja vatsaonteloon ruiskutettavat formulaatiot ja erityisesti ihonalaisesti tai lihakseen ruiskutettavat formulaatiot, varsinkin jälkimmäiset, esimerkissä 16 esitetyt.

10 Ruoansulatuskanavan ulkopuolitse annettavat ruiske-muodot ovat pääasiassa steriilejä ja pohjautuvat ruiskeeksi sopivaan veteen (British Pharmacopeia) tai muuhun vastaavaan standardiin. Formulointiin voidaan lisätä dispergoimis-, suspendoimis- ja/tai liuotusaineita.

15 Keksinnön mukainen formulaatio ruoansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten voi olla ampullissa, josta saadaan määrätty määrä nestettä infuusioliuoksen valmistusta varten.

20 Liuotusaineita ovat maapähkinäöljy, maissiöljy, oliiviöljy, glykofuroli, PEG 400 (kauppanimi), glyseroliformaali, dimetyylisulfoksidi, propyleeniglykoli ja Tween 80 (kauppanimi). Formulaatioissa ruoansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten suositeltavia aineita ovat maissiöljy ja glykofuroli ja erityisesti maissiöljy suun kautta annettujen formulaatioita varten, kuten esimerkistä 16 käy ilmi.

Keksintöä kuvataan nyt selvennyksen vuoksi seuraavien esimerkkien avulla, joissa kaikki lämpötilat ovat Celsiusasteina.

Esimerkki 1

30 2-/2-(2-metyylibentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/-dasetamidin valmistus

Liuos, jossa oli 17 g p-toluoyylikloridia muutamassa ml:ssa pyridiiniä, lisättiin tiputtaen suspensioon, jossa oli 16 g 2-amino-5-nitrotiatsolia 100 ml:ssa pyridiiniä, 35 alussa huoneen lämpötilassa ja sitten 0°C:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneen lämpötilassa ja reaktio keskeytettiin kaatamalla jääveteen.

Kiteyttämällä saostunut amidi uudelleen 2- metoksietanolista, saatiin 2-metyyli-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)-bentsamidi, sp. 228-230^oC.

Lisättiin annoksittain 0,9 g natriumhydridin 60 paino/paino-%:ista mineraaliöljydispersiota suspensioon, jossa oli 5,3 g 2-metyyli-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)bentsamidia 50 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Vedynkehityksen päätyttyä lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 4,7 g 2-bromodiasetamidia 20 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Reaktio-
seosta sekoitettiin tunti huoneen lämpötilassa (pH n. 7,0) ja laimennettiin jäävedellä. Kiteyttämällä saostunut kiintoaine kahdesti uudelleen teollisuusalkoholista (SVM), saatiin 2-/2⁻-(2-metyylibentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/-diasetamidi, sp. 226-228^o.

15 Esimerkki 2

2-/2⁻-(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/-diasetamidin valmistus

Seuraten esimerkin 1 ensimmäisessä kappaleessa kuvattua menetelmää, mutta käyttäen 27,8 g m-nitrobentsoylikloridia, 21,8 g 2-amino-5-nitrotiatsolia ja 100 ml pyridiiniä, saatiin 3-nitro-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)bentsamidi, sp. 200-201^o, etikkahaposta uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Seuraten esimerkin 1 toisessa kappaleessa kuvattua menetelmää, mutta käyttäen 0,9 g natriumhydridin 70 paino/paino-%:ista mineraaliöljydispersiota, 5,9 g 2-nitro-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)bentsamidia, 120 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 4,7 g 2-bromidiasetamidia saatiin 2-/2⁻-(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/-diasetamidi, sp. 234-236^o, pyridiinistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 3

2-/2⁻-(2-klooribentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/-diasetamidin valmistus

35 Seuraten esimerkin 1 ensimmäisessä kappaleessa kuvattua menetelmää, mutta käyttäen 26,3 g 2-klooribentsoylikloridia, 21,8 g 2-amino-5-nitrotiatsolia ja n. 150 ml pyridiiniä, saatiin 2-kloori-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)-bentsamidi, sp. 221-222^o, etikkahaposta uudelleenkiteyttä-

misen jälkeen.

Seuraten esimerkin 1 toisessa kappaleessa kuvattua menetelmää, mutta käyttäen 0,8 g natriumhydridin 60 paino/paino-%:ista mineraaliöljydispersiota, 3,5 2-bromidiasetamidia, 25 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 5,1 g 2-kloori-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)bentsamidia saatiin 2- $\sqrt{2}$ -(2-klooribentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidi, sp. 229-231^o etikkahaposta uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 4

10 2- $\sqrt{2}$ -(2-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidin valmistus

Seuraten esimerkin 1 ensimmäisessä kappaleessa kuvattua menetelmää, mutta käyttäen 18,5 g 2-nitrobentsoyylikloridia, 14,5 g 2-amino-5-nitrotiatsolia ja n. 80 ml pyridiiniä, saatiin 2-nitro-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)-bentsamidi, sp. 248-250^o, 2-metoksietanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Seuraten esimerkin 1 toisessa kappaleessa kuvattua menetelmää, mutta käyttäen 1,6 g natriumhydridin 60 paino/paino-%:ista mineraaliöljydispersiota, 8,2 g 2-bromidiasetamidia, n. 70 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 10,3 g 2-nitro-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)bentsamidia saatiin 2- $\sqrt{2}$ -(2-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidi, sp. 247-249^o, etikkahaposta uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

25 Esimerkki 5

2- $\sqrt{2}$ -(2-metyylibentsoyyli)imino-5-nitro-4-tiatsoliini-3-asetamidin valmistus

Lisättiin annoksittain 2,1 g natriumhydridin 60 paino/paino-%:ista mineraaliöljydispersiota sekoitettuun suspensioon, jossa oli 10,5 g 2-metyyli-N-(5-nitro-2-tiatsolyyli)bentsamidia 100 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia. Vedynkehityksen päätyttyä lisättiin annoksittain 11,1 g 2-jodiasetamidia. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa n. tunti ja kaadettiin sitten jääveteen. Kiteyttämällä saostunut kiintoaine uudelleen etikkahaposta, saatiin 2- $\sqrt{2}$ -(2-metyylibentsoyyli)imino-5-nitro-4-tiatsoliini-3-asetamidi, sp. 248-250^o.

Esimerkki 6

2-/(3-nitrobentsoyyli)imino/-5-nitro-4-tiatsoliini-
3-asetamidin valmistus

Seuraten esimerkissä 5 kuvattua menetelmää, mutta
5 käyttäen 2,1 g natriumhydridin 60 paino/paino-%:ista mi-
neraaliöljydispersiota, 11,8 g 3-nitro-N-(5-nitro-2-tiat-
solyyli)bentsamidia, 100 ml N,N-dimetyyliformamidia ja
11,1 g 2-jodiasetamidia saatiin 2-/(3-nitrobentsoyyli)imi-
no/-5-nitro-4-tiatsoliini-3-asetamidi, sp. 251-252^o, pyri-
10 diinistä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 7

2-/(2-metyyllibentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatso-
lin-3-yyli/-diasetamidin valmistus

Seosta, jossa oli 6,4 g 2-/(2-metyyllibentsoyyli)-
15 imino/-5-nitro-4-tiatsoliini-3-asetamidia (valmistettu esi-
merkin 5 mukaan), 50 ml asetanhydridiä ja viisi tippaa vä-
kevää rikkihappoa, kuumennettiin kaksi tuntia n. 100^o:ssa
ja seisotettiin sitten yli yön huoneen lämpötilassa. Ki-
teyttämällä saostunut kiintoaine uudelleen teollisuusalko-
20 holista (SVM), saatiin 2-/(2-metyyllibentsoyyli-imino)-5-
nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidin näyte, joka oli sama
kuin esimerkissä 1 valmistettu.

Esimerkki 8

2-/(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-
25 3-yyli/diasetamidin valmistus

Seuraten esimerkissä 7 kuvattua menetelmää, mutta
käyttäen 7,0 g 2-/(3-nitrobentsoyyli)imino/-5-nitro-4-
tiatsoliini-3-asetamidia (valmistettu esimerkin 6 mukaan),
50 ml asetanhydridiä ja viisi tippaa väkevää rikkihappoa,
30 saatiin 2-/(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-
3-yyli/diasetamidin näyte, joka oli sama kuin esimerkissä
2 saatu.

Esimerkki A

2-/(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-
35 3-yyli/diasetamidia sisältäviä tabletteja

	Aineosat	Painomäärä tablettia kohti
	diasetamidia	350 mg
	tärkkelystä	50 mg
5	polyvinyylipyrrolidonia	2 mg
	magnesiumstearaattia	2 mg

Sekoitettiin diasetamidi ja tärkkelys ja rakeistettiin veteen liuotetun polyvinyylipyrrolidonin kera. Rakeet kuivattiin 50^o:ssa, seulottiin 1 000 µm seulan läpi ja sekoitettiin magnesiumstearaattiin. Sitten seos puristettiin tableteiksi, joista kukin painoi 400 mg.

Esimerkki B

2-/2-(3-nitroentosyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidia sisältäviä kapseleita

15 a) Esimerkissä A valmistettuja ja stearaatin kanssa sekoitettuja rakeita lisättiin kovagelatiinikapseleihin, joista kukin sisälsi 404 mg seosta.

b)

	Aineosat	Painomäärä kapselia kohti
20	diasetamidia	175 mg
	polyetyleeniglykoli 4 000:ä	325 mg
	magnesiumstearaattia	2 mg
25	Glykoli sulatettiin ja lisättiin mikronoitu diasetamidi. Jäähdytymisen jälkeen seos jauhettiin ja seulottiin 1 000 µm seulan läpi. Magnesiumstearaatti lisättiin ja sekoitettiin mukaan ja muodostunut seos lisättiin kovagelatiinikapseleihin.	

Esimerkki C

30 2-/2-(3-nitroentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidia sisältäviä hajoavia tabletteja

	Aineosat	Painomäärä tablettia kohti
35	diasetamidia	675 mg
	natriumtärkkelysglykolaattia	70 mg
	mikrokiteistä selluloosaa	100 mg
	polyvinyylipyrrolidonia	10 mg
	dioktyylinatriumsulfosukkinaattia	0,5 mg
	tärkkelystä	70,0 mg
	magnesiumstearaattia	5,5 mg

Sekoitettiin mikronoitu diasetamidi, natriumtärkkelysglykolaatti ja tärkkelys ja seos rakeistettiin polyviinyylipyrrolidonin ja 50 tilavuus/tilavuus-%:isessa alkoholissa olevan sulfosukkinaatin kera. Rakeet kuivattiin, seulottiin 1 000 μm seulan läpi ja sekoitettiin selluloosan ja stearaatin kanssa. Sitten puristettiin tabletteja, joista kukin painoi 931 mg.

Esimerkki D

2- $\overline{2}$ -(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidia sisältävä, suun kautta annettava suspensio

Aineosat	Määrä/100 ml
diasetamidia	10,00 g
Carbomer'iä (BPC, 1976 Supplement)	0,60 g
1-m natriumhydroksidia q.s.	pH-arvoon 5-6
metyylihydroksibentsoaattia	0,10 g
sakkaroosia	45,00 g
makuainetta	q.s.
puhdistettua vettä BP ad	100,00 ml

Carbomer, joka toimii suspendoimis- ja viskositeetin sitomisaineena, dispergoitiin liuokseen, jossa oli metyylihydroksibentsoaatti 65 ml:ssa puhdistettua vettä. Sakkaroosi lisättiin ja liuotettiin sekoittaen liuosta suurella nopeudella ja sitten diasetamidi lisättiin ja dispergoitiin. Dispersion pH säädettiin halutulle alueelle 5-6 lisäämällä natriumhydroksidi. Tässä kohdin suspensio sakeni. Makuaine lisättiin hitaasti sekoittaen ja lopputilavuus säädettiin lisäämällä puhdistettua vettä.

30 Esimerkki E

2- $\overline{2}$ -(3-nitrobentsoyyli-imino)-5-nitro-4-tiatsolin-3-yyli/diasetamidia sisältävä ruiskesuspensio

Aineosat	Määrä/ml
mikronoitua diasetamidia	125 mg
Polysorbate 80:aa (kostutus-dispergoimisaine)	5 mg
metyylihydroksibentsoaattia (säilöntäaine)	10 mg
vettä ruisketta varten BP	1,00 mg

Hydroksibentsoaatti liuotettiin 80^o:ssa 0,8 ml:aan vettä ruisketta varten, British Pharmacopeia standard (BP) ja liuoksen annettiin jäähtyä. Lisättiin polysorbaatti, muodostunut liuos steriloidtiin valuttamalla se membraani-suodattimen läpi, huokoskoko 0,22 µm, ja suodos otettiin 5 talteen steriiliin astiaan. Ennalta gammasäteilyttämällä steriloitu diasetamidi lisättiin aseptisissä olosuhteissa ja dispergoitiin suuren leikkausvoiman omaavalla sekoittimella. Suspensio laimennettiin tarvittavaan tilavuuteen 10 steriilillä vedellä ruisketta varten BP ja lisättiin steriloituihin 2 ml tai 3 ml lasipulloihin. Nämä suljettiin steriilillä kumitulpalla.

Esimerkki F

Muita farmaseuttisia koostumuksia

15 Valmistettiin esimerkkien A-E mukaan vastaavasti tabletteja, kapsелеita, hajoavia tabletteja, suspensioita suun kautta antoa varten ja ruiskesuspensioita käyttäen 3-nitrobentsooyli-iminodiasetamidin asemesta seuraavia yhdisteitä:

- 20 1) 2-/2̄-(2-nitrobentsooyli-imino)-5-nitro-4-tiat-solin-3-yyli/diasetamidi,
 2) 2-/2̄-(2-metyylibentsooyli-imino)-5-nitro-4-tiat-solin-3-yyli/diasetamidi,
 3) 2-/2̄-(3-nitrobentsooyli)imino/-5-nitro-4-tiatso-
 25 liini-3-asetamidi.

Esimerkki 1

Kaavan (III) yhdisteiden halkiomatoja torjuva vaikutus

30 Koirashiiriä, paino 18-20 g, infektoitiin kukin ihonsisäisesti 80-100 Schistosoma mansoniin toukalla. 7-9 viikkoa kestäneen halkiomatoinfektion jälkeen viisi tai 10 hiirtä käsittäville ryhmille annettiin suun kautta (po.) tai ihon alle (sk.) 12,5 mg/kg testiyhdisteitä ja eläimille tehtiin ruumiinavaus 7-10 päivää hoidon jälkeen. Määritettiin 35 suolilievälaskimosta, porttilaskimosta ja maksansisäisestä laskimosta löydettyjen halkiomatojen lukumäärä, sukupuoli ja suhteellinen jakautuma ja annosvasteen lopullinen arviointi tapahtui hoitoryhmästä löydettyjen kuolleiden matojen ja matojen kokonaismäärän suhteen perusteella.

Kaavan (III) yhdisteillä saavutetut tulokset olivat seuraavat:

a) Yhdisteet, joissa R^6 on $CO.CH_3$, so. diasetamidit:

Esimerkin yhdiste	R^5	Tuhoutumis-% po.	Tuhoutumis-% sk.	
5	1	2- CH_3	80	100
	2	3- NO_2	100	100
	3	2-Cl	100	99
	4	2- NO_2	74	98
	+) --- (1)	H	58	53

+) (1) Tätä yhdistettä on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 1 245 916 ja US-patenttijulkaisussa 3 660 417

b) Yhdisteet, joissa R^6 on vetyatomi, so. asetamidit:

Esimerkin yhdiste	R^5	Tuhoutumis-% po.	Tuhoutumis-% sk.	
15	3	3- NO_2	71	98
	+) --- (2)	H	8,5	0

+) (2) Tätä yhdistettä on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 1 158 751 ja US-patenttijulkaisussa 3 499 907

Esimerkki II

Esimerkin 1 yhdisteen halkiomatoja torjuva vaikutus

20 Esimerkin 1 yhdisteen halkiomatoja torjuvaa vaikutusta vertailtiin antamalla sitä eri teitä ja erilaisina formulointeina. Formulointeja testattiin sukukypsän *S. mansoni* suhteen patas-apinalla taulukon osoittamalla tavalla. Kunkin formuloinnin halkiomatoja torjuvan vaikutuksen arviointi perustui menetelmään, jossa ulosteista eristettyjä elinkykyisiä munia haudottiin 4-6 viikon seuranta-aikana lääkkeenannon jälkeen. "Kliininen parantuminen" tarkoittaa, että seuranta-aikana ulosteista ei löytynyt elinkykyisiä muna. "Näennäinen parantuminen" tarkoittaa, että seuranta-
30 aikana ulosteista oli hävinnyt 90-99 % elinkykyisistä munista.

	Annos mg/kg x annettujen annosten määrä	Antotie	Kantaja	Halkiomatoja torjuva vaikutus
5	12,5 x 4 (1,5 tunnin välein)	Suun kautta	Suspensio tragenttikumissa ja vedessä	Näennäinen parantuminen: 2 apinaa 4:stä
	12,5 x 4 (1,5 tunnin välein)	Suun kautta	Suspensio 100-%:isessa maissiöljyssä	Kliininen parantuminen: 2 apinaa 2:sta
10	25 x 1	Lihakseen	Suspensio 100-%:isessa maissiöljyssä	Kliininen parantuminen: 1 apina
	25 x 1	Ihon alle	Suspensio 100-%:isessa maissiöljyssä	Kliininen parantuminen: 1 apina
15	25 x 1	Lihakseen	Liuos 100-%:isessa glykoguroolissa	Kliininen parantuminen: 1 apina
	25 x 1	Ihon alle	Liuos 100-%:isessa glykofurolissa	Näennäinen parantuminen: 1 apina
20				

Esimerkki III

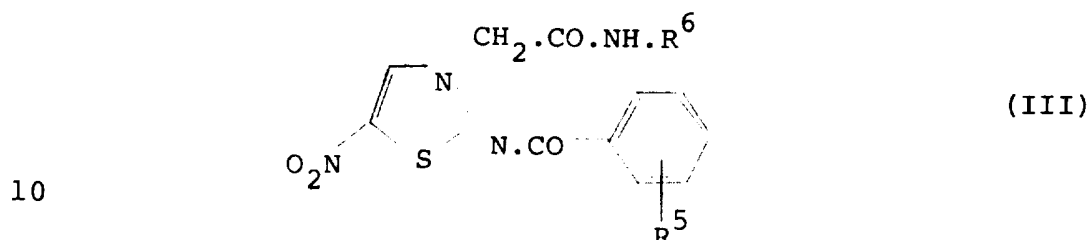
Kaavan (III) yhdisteiden myrkyllisyys

Täysikasvuisten koirashiirien ryhmille annettiin kasvavina annoksina testiyhdistettä mahaletkun (po.) kautta tai ihon alle (sk.). Eläimiä tarkkailtiin aika ajoin kuuteen tuntiin saakka, sitten 24 tunnin kohdalla ja päivittäin 10 päivään saakka ja merkittiin muistiin käyttäytymispoikkeavuudet ja kuolemantapaukset. Lasketut LD₅₀-arvot olivat:

Esimerkin yhdiste	R ⁵	R ⁶	LD ₅₀ po.	LD ₅₀ sk.	
1	2-CH ₃	CO.CH ₃	>2 000 mg/kg	>2 000 mg/kg	
2	3-NO ₂	CO.CH ₃	>2 000 mg/kg	>2 000 mg/kg	
5	5	2-CH ₃	H	>2 000 mg/kg	>1 000 mg/kg
6	3-NO ₂	H	>1 000 mg/kg	> 500 mg/kg	
+) --- (1)	H	CO.CH ₃	935 mg/kg	(iv. = 192 mg/kg)	
+) (1) Tämä yhdiste on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 1 245 916 ja US-patenttijulkaisussa 3 660 417.					

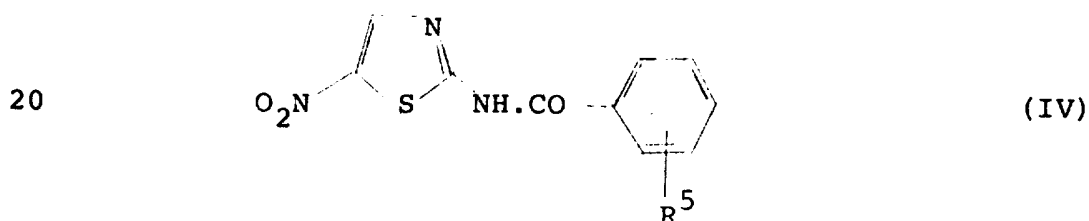
Patenttivaatimus

Menetelmä farmaseuttisesti käytettävien 2-(substituoitu-bentsoyylimino)-5-nitro-4-tiatsoliinien valmistamiseksi, joilla on kaava III,



jossa R^5 on yksi substituentti fenyyliin 2- tai 3-asemassa ja 2-asemassa ollessaan R^5 on klooriatomi, metyyli-ryhmä tai nitroryhmä ja 3-asemassa ollessaan R^5 on nitroryhmä, ja R^6 on vetyatomi tai ryhmä $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$, tunnettua siitä, että

a) annetaan yhdisteen, jolla on kaava (IV)



jossa R^5 merkitsee samaa kuin edellä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)

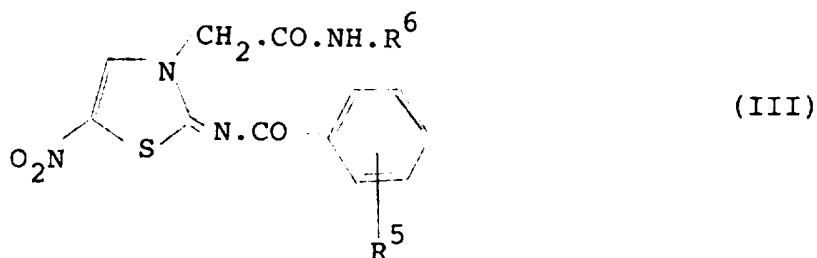


30 jolloin reaktio suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa ja aproottisessa polaarissa liuotuksessa,

b) kaavan (III) mukainen yhdiste, jossa R^6 on vety ja R^5 on metyyli-ryhmä fenyyliin 2-asemassa tai nitroryhmä fenyyliin 3-asemassa, muutetaan kaavan (III) mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^6 on $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ ja R^5 on metyyli-ryhmä fenyyliin 2-asemassa tai nitroryhmä fenyyliin 3-asemassa.

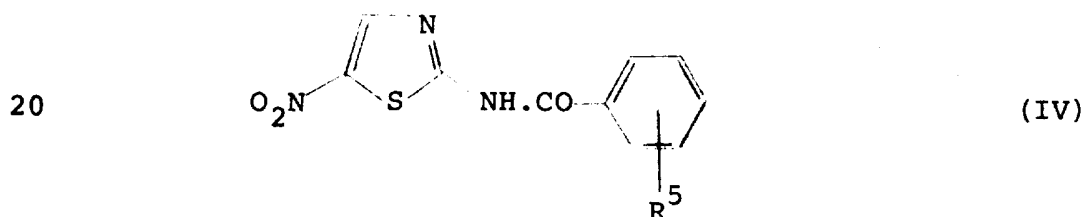
Patentkrav

Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara 2-(substituerad-bensoyl-imino)-5-nitro-tiazoliner med formeln III,



15 vari R^5 är en enkel substituent i ställning 2 eller 3 av fenytringen, varvid R^5 i 2-ställning är en kloratom, en metylgrupp eller en nitrogrupp och i 3-ställning en nitrogrupp, och R^6 är en väteatom eller en $CO.CH_3$ -grupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln (IV)



25 vari R^5 har samma betydelse som ovan, omsätts med en förening med formeln (V)



30 vari R^6 har samma betydelse som ovan X är en halogenatom, varvid reaktionen företrädesvis utförs i närvaro av en bas och i ett aprotiskt polart lösningsmedel,
 b) en förening med formeln (III), vari R^6 är väte och R^5 är en metylgrupp i 2-ställning av fenytringen eller en nitrogrupp i 3-ställning av fenytringen, omvandlas till en
 35 förening med formeln (III), vari R^6 är $CO.CH_3$ och R^5 är en metylgrupp i 2-ställning av fenytringen eller en nitrogrupp i 3-ställning av fenytringen.