

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157762 B



(21) Patentansøgning nr.: 3565/78

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 513/04

(22) Indleveringsdag: 11 aug 1978

(41) Alm. tilgængelig: 14 feb 1979

(44) Fremlagt: 12 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 aug 1977 DE 2736652

(71) Ansøger: *C.H. BOEHRINGER SOHN; D-6507 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Opfinder: Ernest *Cullen; CA, Genus *Possanza; CA, Patrick Brian *Stewart; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2,6-bis-(aminoacylamino)-benzo-(1,2-d:5,4-d')-bisthiazoler og/eller 2-amino-6-(aminoacylamino)-benzo-(1,2-d:5,4-d')-bisthiazoler og 2,6-bis-(halogenacylamino) - benzo-(1,2-d:5,4-d')-bisthiazoler til anvendelse som mellemprodukt til fremstilling af sådanne forbindelser

(56) Frændragne publikationer

DK 157762 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2,6-bis-(aminoacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler og/eller 2-amino-6-(aminoacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler med den i krav 1 angivne almene formel I, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte heraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Ved fremgangsmåde a) ifølge opfindelsen kan man opløse forbindelsen med formlen II i et indifferent opløsningsmiddel, såsom en lavere alkohol, dioxan, dimethylformamid, acetonitril, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, ethylacetat, chloroform, dichlorethan, methylisobutylketon, methylenchlorid, benzen, toluen eller xylen. Såfremt det for aminen III's vedkommende drejer sig

om en væske, kan reaktionen også gennemføres uden yderligere opløsningsmiddel. Temperraturen ligger ved denne fremgangsmåde fortrinsvis mellem 60°C og tilbagesvalingstemperatur for reaktionsblandingen.

Ved fremgangsmåde b) ifølge opfindelsen kan der som reaktionsdygtigt derivat af aminosyren V fortrinsvis anvendes methyl-, ethyl- eller phenylesteren. Omsætningen sker ved anvendelse af den frie aminosyre sædvanligvis i nærværelse af et aktiverende virkende reagens, såsom et carbodiimid, f.eks. 3-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid.

Methyl- eller ethylesteren kræver tilstedeværelse af metallisk natrium eller lithium, natriumhydrid, natriummethylat, natriumethylat eller lithiumdiethylamid.

Går man ud fra den frie aminosyre, så egner sig som opløsningsmiddel ether, tetrahydrofuran, methylenchlorid eller acetonitril. Ved anvendelse af et af de nævnte reaktionsdygtige derivater foretrækkes som opløsningsmiddel ether, lavere alkohol, såsom methanol eller ethanol, toluen, dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid.

Reaktionstemperaturen svinger alt efter arten af det anvendte udgangsstof og de anvendte reaktionsbetingelser mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperatur for reaktionsblandingen.

Ved de under a) og b) nævnte omsætninger får man for det meste ved siden af bisaminoacylamino-forbindelsen også vekslende mængder af de tilsvarende monoacylamino-forbindelser. Udbyttet kan styres inden for visse grænser, således har det vist sig, at der i opløsningsmidler, såsom dioxan og dimethylsulfoxid fortrinsvis dannes bisaminoacylamino-forbindelsen, mens der ved anvendelse af dimethylformamid eller ethanol foruden bis- også kan fås mono-forbindelsen i gode udbytter.

Forbindelser med den almene formel I kan ved behandling med uorganiske eller organiske syrer overføres til tilsvarende salte. Eksempler på syrer, der danner fysiologisk acceptable salte, er hydrogenhalogenidsyrer, især saltsyre og hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovlsyre, o-phosphorsyre, vinsyre, citronsyre, maleinsyre, fumarsyre, propionsyre, smørsyre, eddikesyre, ravsyre, methan-, benzen- og p-toluensulfonsyre. Efter de i det foregående angivne fremgangsmåder kan f.eks. fås følgende slutprodukter, fortrinsvis i form af deres salte med de i det foregående nævnte syrer:

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-[N'-methyl-N'-(N,N-diethylamino-acetylamino)]-benzo-[1,2-d:
5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(piperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-[(N-methyl-N-cyclohexylamino)acetylamino]-benzo-[1,2-d:5,4-
d']-bisthiazol,
2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-8-trifluormethyl-benzo-
[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-8-cyano--benzo-[1,2-d:
5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-methyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,
2,6-bis-(dimethylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(ethylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4,8-dichlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,
2,6-bis-(di-n-propylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthia-
zol,
2,6-bis-(3-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,
2,6-bis-(2-ethylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bis-
thiazol,
2,6-bis-(4-methylpiperidino-acetylamino)-benzo[1,2-d:5,4-d']-bis-
thiazol,
2,6-bis-(4-methylpiperazino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bis-
thiazol,
2,6-bis-(di-isopropylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bis-
thiazol,
2,6-bis-(diethylaminopropionylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(piperazino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2,6-bis-(cyclopentylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthia-
zol,
2,6-bis-(N-methyl-N-cycloheptylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-
d']-bisthiazol,
2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-brom-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,

2-amino-6-diethylamino-acetylamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,
2-amino-6-(di-n-propylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bis-
thiazol,

2-amino-6-(3-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,

2-amino-6-(2-ethylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,

2-amino-6-(4-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-
bisthiazol,

2-(diethylamino-acetylamino)-6-(piperidinoacetylamino)-benzo-
[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol,

2,6-bis-(dimethylamino-acetylamino)-4-chlor-8-cyano -benzo-[1,2-d:
5,4-d']-bisthiazol,

2,6-bis-(dimethylaminoacetylamino)-4-chlor-8-methyl-benzo-[1,2-d:
5,4-d']-bisthiazol,

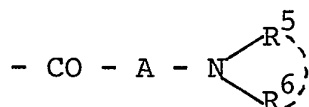
2,6-bis-(cyclohexylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthia-
zol,

2,6-bis-[N'-ethyl-N'-(N,N-diethylamino-acetylamino)]-benzo-[1,2-d:
5,4-d']-bisthiazol,

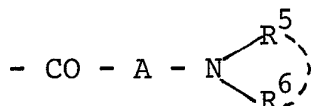
2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-methyl-8-chlor-benzo-[1,2-d:
5,4-d']-bisthiazol.

Fysiske data for de ovenfor opremsede forbindelser fremgår
af de nedenstående eksempler.

I en foretrukket klasse forbindelser med formelen I betyder
 R^1 hydrogen, de to grupper R^2 betyder gruppen



R^3 og R^4 , der kan være ens eller forskellige, betyder hver et
hydrogen-, chlor- eller bromatom, eller en methyl-,
cyano- eller trifluormethylgruppe, R^5 eller R^6 betyder methyl-
eller ethylgrupper eller danner sammen med nitrogenatomet en piperi-
din- eller piperazinring, der eventuelt kan være yderligere substi-
tueret med en methylgruppe, og A betyder en methylen-gruppe. Særligt
foretrukne er sådanne forbindelser med formlen I, hvor R^1 betyder
et hydrogenatom, grupperne R^2 betyder gruppen



R^3 betyder et hydrogen-, chlor- eller bromatom,

R^4 betyder et hydrogen-, chlor- eller bromatom eller en cyano- eller trifluormethylgruppe,

R^5 og R^6 betyder ethylgrupper eller sammen med nitrogenatomet en eventuelt med methyl substitueret piperidino- eller piperazinogruppe, og

A betyder en methylengruppe.

Nogle af de som udgangsstoffer anvendte 2,6-diaminobenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler er kendte fra litteraturen (G. Barnikow, H. Kunzek og M. Hofmann, J. Prakt. Chem. 27, 271 (1965); J.K. Landquist, J. Chem. Soc. (C), 2212 (1967), de øvrige kan fremstilles efter den der angivne fremgangsmåde. De hidtil ikke beskrevne udgangsforbindelser med den almene formel II kan fås ud fra de nævnte 2,6-diaminobenzo-bisthiazoler ved omsætning med et halogenacylhalogenid eller -anhydrid eller en halogencarboxylsyre-p-nitrophenylester, fortrinsvis under opvarmning.

I overensstemmelse med det ovenstående angår opfindelsen også hidtil ukendte 2,6-bis-(halogenacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler til anvendelse som mellemprodukter til fremstilling af 2,6-bis-(aminoacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler med den i krav 1 anførte almene formel I, hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de i krav 1 anførte betydninger, ved den i krav 1 a) anførte fremgangsmåde, hvilke 2,6-bis-(halogenacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler har den i krav 2 anførte almene formel II, hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og Hal har de i krav 1 anførte betydninger.

2,6-Diaminobenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazolerne med den almene formel I og syreadditionssaltene deraf har vist sig at være værdifulde lægemidler med anti-arthritiske og anti-rheumatiske egenskaber. Resultaterne af polyarthritisprøven efter B.B. Newbould (Brit. J. Pharmacol. 21, 137 (1963) og 24, 632 (1964) viser den gunstige virkning af de omhandlede forbindelser: Grupper på 6 hanrotter med vægt fra 150-160 g vejes. Forskellige doser af de forbindelser, som skal undersøges, indgives oralt. For 5 grupper behandlede dyr anvendes en gruppe kontroldyr.

Omfanget af de to bagpoter måles og et arthritisk syndrom påføres ved hjælp af intradermal injektion af 0,2 ml af en suspension af døde tuberkelbakterier i flydende paraffin (koncentration: 5 mg/ml) i overfladen af den venstre bagpote. Den daglige indgift af prøvestofferne fortsættes indtil 14. dag, og omfanget af bagpoterne måles med bestemte mellemrum. Den procentuelle formindskelse af opsvulmning af behandlede og ubehandlede poter samt begge poter beregnes efter ligningen $100(1 - (a - x)/(b - y))$.

Forbindelse	Dosis mg/kg p.o.	% formindskelse		
		Behandlede poter 2. dagen	14. dagen	Ubehandlede poter 14. dagen
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	200	3	81	100
2,6-Bis-(piperidinoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	200	25	56	69
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-8-trifluormethyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	25	2	57	100
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-8-nitrilo-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	100	0	80	100
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4,8-dichlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	0	79	100
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-brom-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	0	52	97
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	23	94	100
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-brom-8-chlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	5	68	100
2,6-Bis-(o-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	19	41	82

Forbindelse	Dosis mg/kg p.o.	% formindskelse		
		Behandlede poter		Ubehandlede poter
		2. dagen	14. dagen	14. dagen
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-methylbenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	14	59	100
2,6-Bis-(dimethylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	22	49	100
2,6-Bis-(p-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	37	70	100
2,6-Bis-(p-methylpiperazino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	28	40	100
2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-4-brombenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol	50	12	80	100

Middel letal dosis (LD_{50}) for de i tabellen anførte forbindelser udgør for mus langt over 100 mg/kg ved oral indgift. Det viste sig desuden, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen i modsætning til lignende kendte stoffer ikke forårsager leukopeni.

Til anvendelse i terapien blandes de omhandlede forbindelser med sædvanlige farmaceutiske fyld- eller bærerstoffer, strække-, spræng-, binde-, glide-, fortykkelses- eller fortyndelsesmidler. Som farmaceutiske præparatformer kommer f.eks. tabletter, drageer, piller, kapsler eller dispergerbare pulvere på tale.

Tilsvarende tabletter kan f.eks. fås ved blanding af et eller flere aktive stoffer med kendte hjælpestoffer, f.eks. indifferente fortyndingsmidler, såsom kalciumcarbonat, kalciumphosphat eller mælkesukker, sprængmidler såsom majsstivelse eller alginsyre, bindemidler, såsom stivelse eller gelatine, smøremidler, såsom magnesiumstearat eller talkum, eventuelt også midler til opnåelse af en depoteffekt, såsom carboxypolymethylen, carboxymethylcellulose, celluloseacetatphthalat eller polyvinylacetat.

Tilsvarende kan dragéer fremstilles ved overtrækning af analogt med tabletterne fremstillede kerner med sædvanlig dragéovertræk, f.eks. kollidon eller schellak, gummiarabicum, talkum, titandioxid

eller sukker. Til opnåelse af en depoteffekt eller til undgåelse af uforenelighed kan kernen bestå af flere lag. Ligeledes kan også dragéhylstrene til opnåelse af en depoteffekt bestå af flere lag, hvor de i det foregående for tabletter anvendte hjælpestoffer kan anvendes.

Kapsler med et eller flere aktive stoffer kan f.eks. fremstilles ved, at man blander de aktive stoffer med indifferente bærere, såsom mælkesukker eller sorbit, eller indkapsler dem i gelatinekapsler.

Den daglige dosis til anvendelse af de omhandlede forbindelser med den almene formel I udgør 50 til 300 mg og kan indgives i 1 til 4 enkeltdoser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere ved hjælp af følgende eksempler:

Eksempel 1

2,6-Bis-(diethylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

a) Man opvarmer en blanding af 23 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol (smp. 330°C) og 30 g diethylamin i 100 ml dimethylformamid i en trykflaske natten over ved 100°C . Man lader reaktionsblandingen afkøle, udhælder den i 500 ml vand og ekstraherer med 4 x 300 ml chloroform. Man vasker de samlede ekstrakter med vand og inddamper i vakuum. Resten (19 g) behandles med 20 ml chloroform, den uopløselige del filtreres fra, og filtratet chromatograferes på en 500 g silicagelsøjle med chloroform/methanol 97:3. 9 g = 33% af det teoretiske udbytte af 2,6-diethylaminoforbindelsen isoleres og omkrystalliseres med ethanol. Smp. $223-225^{\circ}\text{C}$. Man får dihydrochloridet ved behandling af en chloroformopløsning af basen med overskydende etherisk saltsyre. Man omkrystalliserer først med dioxan/vand og så med methanol. Smp. $> 270^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling).

Eksempel 2

2-Amino-6-diethylaminoacetyl-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Det i chloroform uopløselige produkt fra eksempel 1 omkrystalliseres med ethanol/dimethylformamid. Man får 2-amino-6-diethylaminoacetyl-amino-forbindelsen (2,5 g = 12% af det teoretiske udbytte) med smp. 203-205°C.

b) Hvis man gennemfører samme omsætning i ethanol under tilbagesvaling og oparbejder reaktionsblandingen som beskrevet i det foregående får man slutproduktet fra eksempel 1 og 2 i udbytter på 25 og 18%.

c) Man koger en blanding af 3,7 g 2,6-bis-(chloracetyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 5 g diethylamin i 50 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling. Derpå inddampes reaktionsblandingen i vakuum, resten opløses i chloroform, opløsningen vaskes med vand og tørres over natriumsulfat. Inddampningsresten kan opløses i 5 ml chloroform. Man chromatograferer denne opløsning på en 100 g silicagel-søjle med chloroform som flydemiddel. Man prøver fraktionerne ved hjælp af et tyndtlagschromatogram. Chloroform/methanol 97:3. Af hovedfraktionen fås 2,8 g (63,3% af det teoretiske udbytte) med smp. 223-225°C (fra ethanol) af det i eksempel 1 beskrevne slutprodukt. Man opløser igen i chloroform, behandler det med et overskud af etherisk saltsyre og får 3,0 g hydrochlorid med smp. >270°C (sønderdeling).

Den anvendte udgangsforbindelse fås på følgende måde:

a) til en suspension af 15 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 130 ml dimethylformamid sætter man ved 10 °C under stærk omrøring 20 ml chloracetylchlorid. Så opvarmer man blandingen 1 time i vandbad, afkøler og filtrerer, vasker efter med benzen og tørrer. Man får 24 g 2,6-di-(chloracetyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 330°C (fra dimethylformamid/vand).

b) En blanding af 222 mg 2,6-diaminobenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 500 mg chloreddikesyre-p-nitrophenylester i 5 ml dioxan opvarmes 15 minutter under tilbagesvaling. Den afkølede blanding filtreres, og de udskilte krystaller vaskes og tørres. Man får 350 mg (93% af det teoretiske udbytte) af 2,6-di-chloracetyl-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 330°C.

c) 222 mg 2,6-diamino-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 513 mg chloreddikesyreanhydrid opvarmes i 2 ml tør dimethylformamid 10 minutter under tilbagesvaling. Den opnåede suspension tilsættes ethanol, og de udskilte krystaller filtreres fra, vaskes og tørres. Man får

300 mg = 80% af det teoretiske udbytte af 2,6-di-chloracetyl-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 330°C.

Eksempel 3

2,6-Bis-[N'-methyl-N'-(N,N-diethylaminoacetyl)-amino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

En omrørt blanding af 10 g 2,6-bis-[N'-methyl-N'-(N,N-dichloracetyl)-amino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 10 g diethylamin i 100 ml dioxan opvarmes natten over i en trykbeholder til 100°C. Den opnåede blanding inddampes i vakuum, og man opløser resten i chloroform. Opløsningen vaskes med vand, tørres og inddampes til tørhed. Resten omkrystalliseres 3 gange med dimethylformamid. Udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse: 5,0 g (42% af det teoretiske udbytte) med smp. 267-269°C. En chloroformopløsning af produktet behandles med etherisk saltsyre, og hydrochloridet vaskes og tørres: smp. 244-246°C.

Udgangsforbindelsen fås som følger:

Til en omrørt, isafkølet suspension af 6,5 g 2,6-bis-(dimethyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 50 ml dimethylformamid sættes 8 ml chloracetylchlorid. Blandingen opvarmes 1,5 time til 90°C og udhældes så i vand. Bundfaldet filtreres fra, vaskes og tørres. Man får 10 g (95% af det teoretiske udbytte) af 2,6-bis-[N'-methyl-N'-(N,N-dichloracetyl)-amino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 250°C (sønderdeling, fra dimethylformamid). Analogt blev fremstillet:

2,6-bis-[N'-ethyl-N'-(N,N-diethylaminoacetyl-amino)]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 133-135°C,

2,6-bis-[N'-ethyl-N'-(N,N-diethylaminoacetyl-amino)]-4-brom-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 158-160°C.

Eksempel 4

2,6-Bis-(piperidinoacetyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-dihydrochlorid · 1,5 H₂O.

a) En blanding af 7,5 g 2,6-bis-(dichloracetyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 14 g piperidin i 50 ml dioxan opvarmes 8 timer til 90°C. Til den afkøledes reaktionsblanding sættes 25 ml vand og 100 ml ethylacetat. Bundfaldet vaskes og omkrystalliseres først i ethanol i nærværelse af nogle dråber saltsyre og så i ethanol/vand.

Udbytte: 4,0 g (37% af det teoretiske) af den i overskriften nævnte

forbindelse med smp. 293-295°C.

b) En blanding af 0,9 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 2 g piperidin i 5 ml dimethylformamid opvarmes 15 timer på vandbad. Derpå inddampes reaktionsblandingen i vakuum, og resten behandles med etherisk saltsyre. Bundfaldet omkrystalliseres 2 gange med vand.

Udbytte: 0,9 g (68% af det teoretiske) af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 292-925°C.

På analog måde fik man desuden:

2,6-bis-(3',5'-dimethylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 262-265°C,

Eksempel 5

2,6-bis-[(N-methyl-N-cyclohexylamino)-acetylamino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-dihydrochlorid·1,5 H₂O.

En omrørt blanding af 9,0 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 20,0 g N-methylcyclohexylamin i 100 ml dioxan opvarmes 8 timer på vandbad. Derpå inddampes reaktionsblandingen i vakuum, og resten tilsættes chloroform og vand.

Den organiske fase vaskes med vand, tørres og inddampes. Man får 14 g rest, der chromatograferes på en 400 g silicagelsøjle med chloroform som flydemiddel. Det eluerede produkt (6,8 g = 58% af det teoretiske udbytte) behandles med chloroform i etherisk saltsyre, og hydrochloridet vaskes og tørres. Udbytte: 7 g hydrochlorid med smp. 230-235°C.

Analogt blev fremstillet:

2,6-bis-(N-methyl-N-cyclopentylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 189-191°C.

Eksempel 6

2,6-Bis-(diethylaminoacetylamino)-4-chlor-8-trifluormethyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-dihydrochlorid.

En omrørt blanding af 8,5 g 2,6-bis-(dichloracetylamino)-4-chlor-8-trifluormethyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 11 g diethylamin i 100 ml dioxan opvarmes i en lukket beholder 4 timer til 100°C. Reaktionsblandingen inddampes i vakuum, resten opløses i chloroform, opløsningen vaskes og tørres over natriumsulfat.

Ved inddampning får man 7,5 g råprodukt. Man opløser det igen og chromatograferer på en 220 g silicagelsøjle med chloroform som flydemiddel. Hovedfraktionen behandles med etherisk saltsyre. Det udfældede hydrochlorid vaskes og tørres. Udbytte: 6,0 g = 54% af det teoretiske med smp. 240-245°C (sønderdeling).

Udgangsforbindelsen fås som følger:

Til en omrørt blanding af 6 g 2,6-diamino-4-chlor-8-trifluormethylbenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 100 ml dimethylformamid sætter man under afkøling 10 ml chloracetylchlorid. Derpå opvarmes blandingen 1 time til 60°C og henstår natten over. Bundfaldet omkrystalliseres med dimethylformamid.

Udbytte: 8,5 g = 56% af det teoretiske med smp. >350°C.

2,6-Diamino-4-chlor-8-trifluormethylbenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. >340°C får man ved omsætning af en afkølet blanding af 2-chlor-5-trifluormethyl-m-phenylendiamin (se DOS 20 25 896) og kaliumthiocyanat i eddikesyre og methanol med en opløsning af brom i eddikesyre.

Eksempel 7

2,6-Bis-(diethylaminoacetylamino)-4-chlor-8-cyano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-dihydrochlorid.

En blanding af 8 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-4-chlor-8-cyano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 10 g diethylamin i 100 ml dioxan omsættes som beskrevet i eksempel 6. Udbytte: 3,8 g = 35 % af det teoretiske af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 260-265°C.

Udgangsforbindelsen fremstilles som følger:

Til en omrørt suspension af 2,6 g 2,6-diamin-4-chlor-8-cyano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 30 ml dimethylformamid sætter man ved 10°C 4 ml chloracetylchlorid. Blandingen opvarmes 4 timer til 80°C, afkøles, og bundfaldet omkrystalliseres med dimethylformamid. Den opnåede 2,6-bis-(chloracetylamino)-4-chlor-8-cyano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol smelter ved >330°C. Udbytte: 2,3 g = 58 % af det teoretiske.

2,6-Diamino-4-chlor-8-cyano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 350°C får man ved omsætning af 2-chlor-5-cyano-m-phenylendiamin (se DOS 20 25 896) og kaliumthiocyanat i eddikesyre og methanol med en opløsning af brom i eddikesyre.

På analog måde får man også:

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4,8-dichlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 278-280°C,

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-methyl-8-chlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 245-247°C,

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-brom-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 192-194°C,

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 212-215°C,

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-8-brom-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 196-198°C,

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-brom-8-chlor-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 265-267°C,

2,6-bis-(diethylamino-acetylamino)-4-chlor-8-brom-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 278-280°C.

Eksempel 8

2,6-Bis-(diethylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

a) Til en opløsning af 1,1 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 1,6 g N,N-diethylglycinsyreethylester i 5 ml dimethylsulfoxid sætter man 0,5 g natriumhydrid. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur. Derefter tilsættes vand, og man ekstraherer blandingen med chloroform. Den efter inddampning af de tørrede chloroformekstrakter tilbageværende rest chromatograferes på en 30 g silicagelsøjle med chloroform som flydemiddel. I den anden fraktion fås 0,5 g = 23% af det teoretiske udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 224-225°C.

b) En opløsning af 222 mg 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 600 mg diethylglycinphenylester i 5 ml dimethylformamid opvarmes 1 time under omrøring og tilbagesvaling. Man oparbejder som angivet i eksempel 1 og 2 og får 200 mg = 44,5% af det teoretiske udbytte af 2,6-bis-(diethylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 223-225°C og 150 mg = 57% af det teoretiske udbytte af 2-amino-6-diethylaminoacetylamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med smp. 204-205°C.

Eksempel 9

2,6-Bis-(diethylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Til en suspension af 555 mg 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 655 mg N,N-diethylglycin i 20 ml methylenchlorid sætter man 1,0 g ethyl-3-(3-diethylaminopropyl)-carbodiimid og omrører blandingen ved stuetemperatur natten over. Efter tilsætning af vand og frafiltrering af bundfaldet fraskilles methylenchloridfasen, den tørres, koncentrerer og ledes over en tørret 10 g silicagelsøjle med chloroform som flydemiddel. Den i overskriften nævnte forbindelse opsamles i første fraktion og overføres ved behandling med etherisk saltsyre til dihydrochloridet.

Udbytte: 48 mg = 3,6% af det teoretiske udbytte med smp. $>270^{\circ}\text{C}$ (sønderdeling).

Eksempel 10

2,6-Bis-(diethylaminoacetylamino)-4-methyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Til 11,5 2,6-bis-(chloracetylamino)-4-methyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 80 ml dioxan sætter man 20 g diethylamin og koger blandingen i 3 timer. Så inddamper man den i vakuum til tørhed og chromatograferer resten (12 g) på en tør 300 g silicagelsøjle med benzen/chloroform (1:1) som flydemiddel. Den i overskriften nævnte forbindelse udfældes først. 9,0 g = 66% af det teoretiske udbytte med smp. $191-192^{\circ}\text{C}$ fås efter omkrystallisation med alkohol. Dihydrochloridet med smp. 225°C (sønderdeling) fås ud fra chloroformopløsningen med et overskud af etherisk saltsyre. Udgangsforbindelsen fremstilles som følger:

En opløsning af 6 g 2,6-diamino-4-methyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 50 ml dimethylformamid behandler man ved 5°C med 10 ml chloracetylchlorid. Blandingen opvarmer man 2 timer på vandbad. Ved afkøling krystalliserer 2,6-dichloracetylamino-4-methyl-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol ud. Forbindelsen vaskes og omkrystalliseres med dimethylformamid.

Udbytte: 6,5 g = 66% af det teoretiske udbytte, smp. 330°C .

Eksempel 11

2-(Diethylaminoacetylamino)-6-(piperidinoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

a) 2-Chloracetylamino-6-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Til en omrørt opløsning af 2,2 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 20 ml dimethylformamid sætter man ved 5°C langsomt 1,2 g chloracetylchlorid til. Den fremkomne suspension opvarmer man 1 time på vandbad, afkøler så og filtrerer fast 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol fra. Under omrøring tilsættes til filtratet 0,5 g mættet natriumcarbonatopløsning. Efter 1 time frafiltreres bundfaldet, det opløses i 30 ml dimethylformamid/dioxan, befries fra spor af uopløseligt materiale og udfældes igen med vand. Krystallerne opløses i dimethylformamid, og opløsningen behandles med overskydende 2 n saltsyre. Hydrochloridet vaskes og tørres. Udbytte: 1,0 g = 30% af det teoretiske, smp. 300°C.

b) 2-(Diethylaminoacetylamino)-6-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Man koger en blanding af 0,5 g 2-chloracetylamino-6-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 0,7 g diethylamin i 3 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling. Så afdamper man opløsningsmidlet i vakuum, opløser resten i ethylacetat, vasker med vand og tørrer over natriumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet får man 0,3 g = 60% af det teoretiske udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 203-205°C (fra ethanol/dimethylformamid).

c) 2-Diethylaminoacetylamino-6-chloracetylamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Til en omrørt opløsning af 950 g 2-diethylamino-acetylamino-6-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 5 ml dimethylformamid sætter man ved 0-5°C 500 mg chloracetylchlorid. Man opvarmer blandingen 30 minutter på vandbad, afkøler den, behandler den med 50 ml vand og gør den basisk med pyridin. Bundfaldet opsamles, vaskes og omkrystalliseres med dimethylformamid.

Udbytte 500 mg = 43% af det teoretiske udbytte, smp. 280-282°C.

d) Til en opløsning af 5,0 g 2-diethylaminoacetylamino-6-chloracetylamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol i 70 ml dioxan sætter man 6 g piperidin og koger blandingen 2 timer under tilbagesvaling. Den ved inddampning i vakuum opnåede rest opløses i chloroform og

chromatograferes på en tør 150 g silicagelsøjle med chloroform som flydemiddel. Den første fraktion opsamles, basen (4,6 g med smp. 221-223°C, fra acetonitril) opløses i chloroform og udfældes med overskydende etherisk saltsyre som hydrochlorid.

Udbytte: 5,0 g = 70% af det teoretiske udbytte, smp. 280°C (sønderdeling).

Eksempel 12

2,6-Bis-(dimethylaminoacetylamo)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Til en omrørt opløsning af 11 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']- og 14 g N,N-diethylglycinsyreester i 50 ml dimethylsulfoxid sætter man portionsvis under nitrogen natriumhydrid (5 g af en 50%'s suspension i olie. Blandingen holdes derpå ved 5-10°C. Man lader blandingen henstå natten over ved stuetemperatur, udhælder den i 600 ml vand og ekstraherer med chloroform. Den vandige opløsning neutraliseres med fortyndet saltsyre, den frie base frafiltreres og omkrystalliseres med ethanol/dimethylformamid (1:1).

Udbytte: 6,5 g = 33% af det teoretiske udbytte, smp. 288-290°C.

Omkrystallisation fra ethanol/vand (4:1) i nærværelse af et overskud af koncentreret saltsyre fører til det tilsvarende dihydrochlorid med smp. 270-273°C (sønderdeling).

Eksempel 13

2,6-Bis-(ethylaminoacetylamo)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-dihydrochlorid.

Til en isafkølet og omrørt blanding af 16 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 20,5 g N-ethylglycinsyreester i 75 ml dimethylsulfoxid sætter man portionsvis natriumhydrid (7,3 g af en 50%'s oliesuspension) med en hastighed, der muliggør at temperaturen holdes mellem 5 og 10°C. Man lader blandingen henstå natten over ved stuetemperatur, udhælder den i 200 ml vand og neutraliserer med koncentreret saltsyre. Man opsamler bundfaldet og behandler det med 200 ml kogende dimethylformamid, filtrerer suspensionen varmt og omkrystalliserer bundfaldet med ethanol/2 n saltsyre (9:1).

Udbytte: 3,7 g = 11,3% af det teoretiske udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 230-250°C (sønderdeling).

Eksempel 14

2,6-Bis-(di-n-propylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-dihydrochlorid.

Man koger en blanding af 7,2 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 10 g di-n-propylamin i 100 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling og inddamper i vakuum til tørhed. Resten opløser man i chloroform, vasker opløsningen med vand, tørrer den, koncentrerer den til et lille rumfang og chromatograferer over en 300 g silicagelsøjle med chloroform og chloroform/methanol 95:5 som flydemiddel. Den i overskriften nævnte forbindelse (2,5 g = 25,5% af det teoretiske udbytte) elueres, opløses i chloroform, behandles med gasformigt hydrogenchlorid, og det opsamlede hydrochlorid omkrystalliseres med ethanol/vand. Smp. 210°C.

Eksempel 15

2-Amino-6-(di-n-propylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

I tilslutning til eluering af den i overskriften til eksempel 14 nævnte forbindelse udfældes den monoacetylerede analoge forbindelse. Den krystalliseres fra ethanol. Smp. 155-157°C.

På analog måde blev fremstillet:

2,6-bis-(cycloheptylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 240-242°C,

2,6-bis-(cyclohexylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 257-259°C,

2,6-bis-(cyclopentylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 258-260°C

2,6-bis-(cyclopropylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 203-205°C.

Eksempel 16

a) 2,6-Bis-(3-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

b) 2-Amino-6-(3-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol-monohydrat.

Man koger en blanding 8,0 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 9,0 g 3-methylpiperidin i 100 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 14 og 15.

Udbytte: 5,0 g = 47% af det teoretiske udbytte af den under a) nævnte forbindelse med smp. 240-242°C (fra ethanol/dimethylformamid) og 3,8 g = 47% af det teoretiske udbytte af den under b) nævnte forbindelse med smp. 184°C (fra ethanol).

Eksempel 17

- a) 2,6-Bis-(2-ethylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.
- b) 2-Amino-6-(2-ethylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Man koger en blanding af 8,0 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 10,0 g 2-ethylpiperidin i 100 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen oparbejdes som beskrevet i eksempel 14. Den under a) nævnte forbindelse med smp. 201-203°C (47% af det teoretiske udbytte, fra ethanol) og den under b) nævnte forbindelse med smp. 223-225°C (37% af det teoretiske udbytte, fra ethanol) isoleres.

Eksempel 18

- a) 2,6-Bis-(4-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.
- b) 2-Amino-6-(4-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Man koger en blanding af 8,0 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 9,0 g 4-methylpiperidin i 100 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling og oparbejder reaktionsblandingen som beskrevet i eksempel 14 og 15. Der isoleres 2 produkter:

- a) 6,0 g = 40,5% af det teoretiske udbytte, smp. 245-247°C (fra ethanol).
- b) 3,6 g = 34% af det teoretiske udbytte, smp. 155-159°C (fra ethanol).

På samme måde som forbindelse a) fik man 2,6-bis-(2-methylpiperidino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 242-245°C.

Eksempel 19

2,6-Bis-(4-methylpiperazino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Man koger en blanding af 8,0 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 9,0 g N-methylpiperazin i 100 ml dioxan 2 timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddamper man i vakuum til tørhed, resten opløser man i chloroform, vasker opløsningen med vand, tørrer den og afdamper opløsningsmidlet. Den faste rest (10 g) omkrystalliseres 2 gange med ethanol. Udbytte: 4,3 g = 40% af det teoretiske udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 256-258°C.

På analog måde får man 2,6-bis-(piperazino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 230-250°C (sønderdeling).

Eksempel 20

2,6-Bis-(di-isopropylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

Til en blanding af 11 g 2,6-diamino-benzo[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol og 19 g N,N-di-isopropylglycinsyreethylester i 50 ml dimethylformamid sætter man ved 10-15°C natriumhydrid (5 g af en 50%'s oliesuspension). Efter endt tilsætning omrører man blandingen natten over ved stuetemperatur. Man tilsætter 100 ml vand, bringer blandingen ved tilsætning af 6 n saltsyre på pH 2 og ekstraherer den med chloroform. Ekstrakten vaskes, tørres og inddampes i vakuum. Resten chromatograferes på silicagel med chloroform og chloroform/methanol 95:5 som flydemiddel. Den i overskriften nævnte forbindelse (10 g = 39,6% af det teoretiske udbytte) omkrystalliseres med ethanol og smelter ved 255-257°C.

På analog måde får man

2,6-bis-(isopropylamino-acetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, smp. 255-257°C.

Eksempel 21

2,6-Bis-(diethylaminoacetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

En blanding af 11,2 g 2,6-bis-(chloracetylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol (smp. 330°C) og 13,2 g diethylamin opvarmes i 100 ml 1,2-dichlorethan 2 timer under tilbagesvaling. Opløsningen afkøles til stuetemperatur, der vaskes med vand, tørres og

inddampes i vakuum til tørhed. Resten omkrystalliseres 3 gange med ethanol. Man får 5,3 g af den i overskriften nævnte forbindelse. Filtratet inddampes til tørhed, og resten tilsættes 50 ml kogende toluen. Den uopløselige del (1,4 g rå 2-amino-6-diethylaminoacetyl-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol) filtreres fra, filtratet inddampes, og resten omkrystalliseres 3 gange med ethanol. Man får yderligere 1,9 g af den rene i overskriften nævnte forbindelse. Det samlede udbytte udgør 7,2 g = 53,5% af det teoretiske udbytte med smp. 223-224°C.

Eksempel 22

2,6-Bis-(diethylaminoacetyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

En blanding af 2,2 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, 4,8 g N,N-diethylglycinethylester og 50 ml 0,6 n natriumethylatopløsning omrøres 20 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes så, resten opløses i vand og neutraliseres med 15 ml 2 n saltsyre og ekstraheres med chloroform. Ekstraktet vaskes med vand, tørres og inddampes til tørhed i vakuum. Den faste rest omkrystalliseres 1 gang med ethanol. Man får 2,8 g = 52,5% af det teoretiske udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse.

Eksempel 23

2,6-Bis-(diethylaminopropionyl-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol.

En suspension af 5,5 g 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol, 13 g 2-(N,N-diethylamino)-propionsyreethylester og 125 ml 0,6 n natriummethylatopløsning omrøres 20 timer ved -6°C. Derpå inddampes blandingen i vakuum til tørhed, resten opløses i vand, neutraliseres med ca. 37 ml 2 n saltsyre og ekstraheres 3 gange med chloroform. De samlede ekstrakter vaskes, tørres, og opløsningsmidlet afdampes. Resten omkrystalliseres 3 gange med ethanol/dimethylformamid. Man får 24 g = 22% af det teoretiske udbytte af den i overskriften nævnte forbindelse med smp. 300-320°C (sønderdeling).

Farmaceutiske anvendelseseksempler

a) Dragéer

1 Dragé kan indeholde:

Aktivt stof ifølge krav 1

100,0 mg

Mælkesukker	60,0 mg
Majsstivelse	35,0 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	200,0 mg

Fremstilling:

Blandingen af aktivt stof med mælkesukker og majsstivelse granuleres med en 10%'s vandig gelatineopløsning gennem en sigte med 1 mm maskevidde, tørres ved 40°C og rives endnu en gang gennem en sigte. Det således opnåede granulat blandes med magnesiumstearat og presses. De således opnåede kerner overtrækkes på almindelig måde med et hylster, der anbringes ved hjælp af en vandig suspension af sukker, titandioxyd, talkum og gummiarabicum. De færdige dragéer poleres med bivoks.

b) Tabletter

Aktivt stof ifølge krav 1	100,0 mg
Mælkesukker	70,0 mg
Majsstivelse	50,0 mg
Opløselig stivelse	7,0 mg
Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
	230,0 mg

Fremstilling:

Aktivt stof og magnesiumstearat granuleres med en vandig opløsning af opløselig stivelse, granulatet tørres og blandes grundigt med mælkesukker og majsstivelse. Blandingen presses således til tabletter med vægt på 230 mg, der hver indeholder 100 mg aktivt stof.

c) Salver

Sammensætning:	g/100 g salve
Aktivt stof ifølge krav 1	2,000 g
Rygende saltsyre	0,011 g
Natriumpyrosulfit	0,050 g
Blanding af lige dele cetyl- alkohol og stearylalkohol	20,000 g
Hvid vaseline	5,000 g
Kunstig bergamotteolie	0,075 g
Destilleret vand ad	100,000 g

Bestanddelene forarbejdes på almindelig måde til en salve.

d) Kapsler

Aktivt stof ifølge eksempel 1	100,0 mg
Mælkesukker	250,0 mg
Majsstivelse	40,0 mg
Talkum	10,0 mg

Aktivt stof, mælkesukker og majsstivelse blandes først i en blandemaskine og derpå i et findelingsapparat. Blandingen overføres endnu en gang til blandemaskinen, blandes grundigt med talkum og fyldes maskinelt i hårde gelatinekapsler.

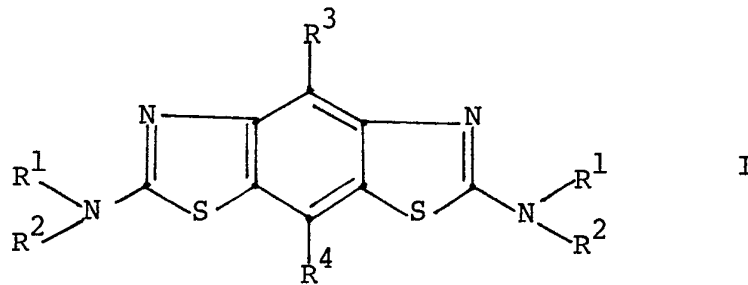
e) Suppositorier

Aktivt stof ifølge eksempel 1	0,1 g
Kakaosmør (smp. 36-37°C)	1,6 g
Carnaubavoks	0,1 g

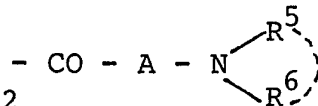
Kakaosmør og carnaubavoks smeltes, blandes grundigt og afkøles til 45°C. I denne masse indrøres det fint pulveriserede aktive stof. Derpå hældes blandingen i let forafkølede suppositorieforme af egnet størrelse og henstår til afkøling.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2,6-bis-(aminoacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler og/eller 2-amino-6-(aminoacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler med den almene formel I

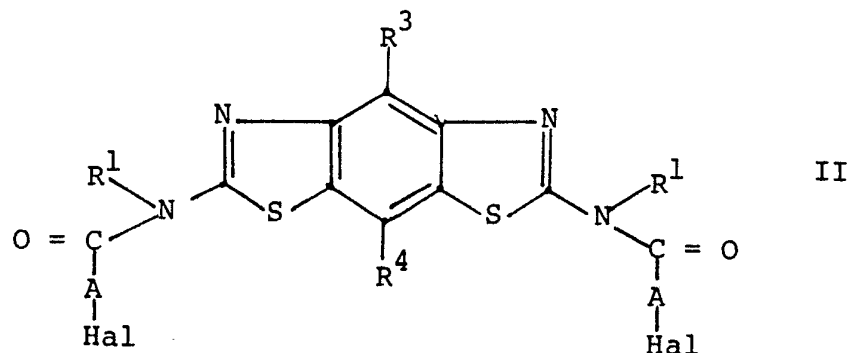


hvor grupperne R^1 , der kan være ens eller forskellige, hver betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-2 carbonatomer, grupperne R^2 , der kan være ens eller forskellige, betyder gruppen

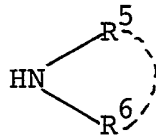


eller en af grupperne R^2 er nævnte gruppe og den anden et hydrogenatom, grupperne R^3 og R^4 , der kan være ens eller forskellige, hver betyder et hydrogen-, chlor- eller bromatom, en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en trifluormethyl- eller en cyanogruppe, R^5 betyder en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en cycloalkylgruppe med 3-7 carbonatomer, R^6 betyder et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, danner en eventuelt C_1 - C_4 -alkylsubstitueret piperidino- eller piperazinogruppe, og A betyder en alkylengruppe med 1-2 carbonatomer, eller fysiologisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) overfører en forbindelse med den almene formel II



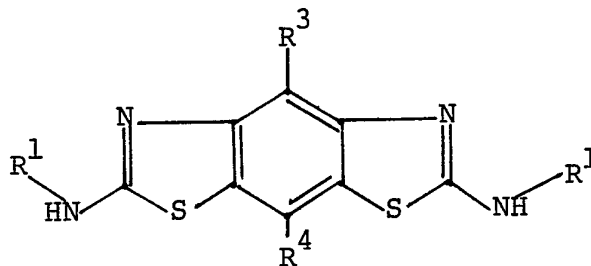
hvor grupperne R^1 , R^3 , R^4 og A har den ovenfor angivne betydning, og Hal betyder et halogenatom, med en amin med den almene formel III



III

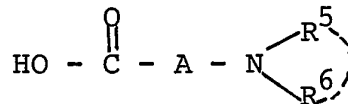
hvor R^5 og R^6 har den ovenfor angivne betydning, til et slutprodukt med den almene formel I, eller

b) omsætter en 2,6-diaminobenzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazol med den almene formel IV



IV

hvor grupperne R^1 , R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, med en aminosyre med den almene formel V

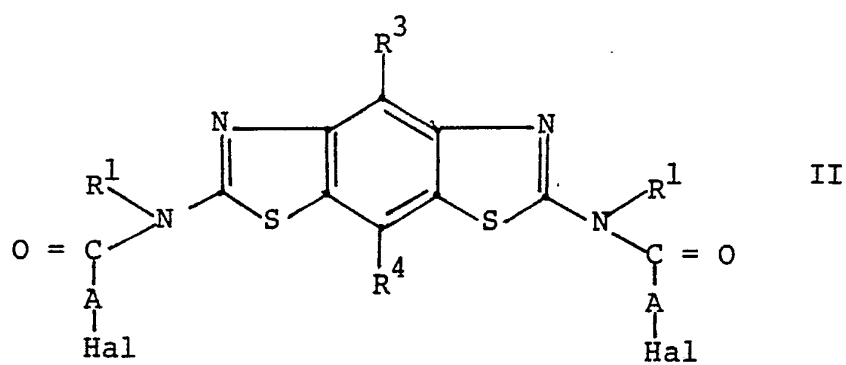


V

hvor A, R^5 og R^6 har den ovenfor anførte betydning, eller med et egnet reaktionsdygtigt derivat af denne syre, til et slutprodukt med den almene formel I,

hvorefter man om ønsket overfører det således opnåede slutprodukt med den almene formel I til et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. 2,6-Bis-(halogenacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler til anvendelse som mellemprodukt til fremstilling af 2,6-bis-(aminoacylamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bisthiazoler med den i krav 1 anførte almene formel I, hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de i krav 1 anført betydninger, ved den i krav 1 a) anførte fremgangsmåde, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel II



hvori R^1 , R^3 , R^4 , A og Hal har de i krav 1 anførte betydninger.