

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA concedido el Registro de acuerdo
 con el que figura en la pre-
 sente memoria y con el
 texto de la memoria adjunta.

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

NUMERO	472.544
FECHA DE PRESENTACION	12-8-1978

ⓐ A1

ⓐ PRIORIDADES:	ⓑ FECHA	Ⓒ PAIS
ⓑ NUMERO		
P 27 36 652.5	13-8-1977	R.F.A.

Ⓓ FECHA DE PUBLICIDAD	ⓔ CLASIFICACION INTERNACIONAL	ⓕ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D, A61K	

ⓖ TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,6-BIS-(AMINOACILAMINO)-
 -BENZO- $\overline{1,2-d:5,4-d}$ -BISTIAZOLES Y DE 2-AMINO-6-(AMINOACILAMINO)-
 -BENZO- $\overline{1,2-d:5,4-d}$ -BISTIAZOLES"

ⓗ SOLICITANTE (S)

C. H. BOEHRINGER SOHN (Case 1/570-We/mv)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6507 Ingelheim am Rhein, R.F.A.

ⓓ INVENTOR (ES)

Dr. Ernest Cullen, Dr. Genus Possanza y Dr. Patrick Brian Stewart

ⓓ TITULAR (ES)

ⓓ REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-69.561)

jga

La invención se refiere a los compuestos de la fórmula general I caracterizados en las reivindicaciones y a sus sales por adición de ácido, a un procedimiento para su preparación y a medicamentos.

5 La expresión "alcohilo", empleada en las reivindicaciones y en la descripción, designa cadenas alcohilo, rectas o ramificadas, con 1 hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo. La designación general "alcoxi", tal como se usa también en las
10 expresiones "alcoxialcohilo" y "alcoxicarbonilo", abarca grupos alcoxi con 1 hasta 3 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi.

"Acilo" significa el radical de un ácido carboxílico alifático, saturado, de cadena recta con 1 hasta 3 átomos de carbono, por ejemplo acetilo o propionilo.
15

Los nuevos productos finales de la fórmula general I pueden obtenerse de la forma siguiente.

Un compuesto de la fórmula general II se hace reaccionar con una amina de la fórmula general III. En
20 este caso el compuesto de la fórmula II se disuelve en un disolvente indiferente, tal como un alcohol inferior, dioxano, dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloroformo, dicloroetano, metilisobutilcetona, cloruro de metileno, benceno,
25 tolueno o xileno. Si en el caso de la amina se trata de un líquido, la reacción puede realizarse también sin disolvente adicional. La temperatura de reacción está en el caso de este procedimiento preferentemente entre 60°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

30 En la mayor parte de los casos se obtiene

5

junto al compuesto bisaminoacilamínico también proporciones variables del correspondiente compuesto monoaminoacilamínico. Los rendimientos pueden controlarse dentro de ciertos límites; así se ha manifestado que en disolventes, tales como dioxano y dimetilsulfóxido se forma preferentemente el compuesto bisaminoacilamínico, mientras que en el caso de emplearse dimetilformamida o etanol puede obtenerse, junto al compuesto "bis", también el compuesto "mono" con buenos rendimientos.

10

La variante c) de la reivindicación 18ª se refiere a los productos finales de la fórmula general I.

15

Tales productos de la fórmula general I, en los que R_3 y/o R_4 significa un átomo de cloro o de bromo o un grupo nitro, pueden obtenerse, partiendo de los compuestos no sustituidos en la posición 4 o en la posición 8, de la molécula, mediante cloración, bromación o nitración directa. La cloración o bromación se realiza según un método usual para halogenaciones, por ejemplo por medio de cloro o bromo elemental o por medio de N-bromo-succinimida o N-cloro-succinimida. Las condiciones de reacción se rigen en este caso preferentemente por la naturaleza del agente de halogenación empleado. Así, la reacción, en caso de una cloración con cloro elemental, puede efectuarse por ejemplo en cloroformo/piridina como disolvente, convenientemente a temperatura ambiente. Una bromación con bromo elemental puede realizarse en el mismo disolvente, pero utilizando temperatura elevada. Se ha manifestado como especialmente adecuado como disolvente fosfato de trietilo. También la nitración se efectúa según métodos generalmente usuales, por ejemplo por medio

30

de ácido nítrico o de un nitrato de metal alcalino en presencia de ácido sulfúrico, ventajosamente a temperaturas bajas comprendidas entre aproximadamente -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$.

Compuestos de la fórmula general I pueden ser transformados en sales correspondientes mediante tratamiento con ácidos inorgánicos u orgánicos.

Ejemplos de ácidos, que forman sales fisiológicamente inocuas, son hidrácidos halogenados, especialmente ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido orto-fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido acético, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y para-toluenosulfónico etc...

Según el modo de procedimiento arriba explicado, más detalladamente pueden obtenerse por ejemplo los siguientes productos finales -preferentemente en forma de sus sales con los ácidos mencionados anteriormente-:

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2\text{-d:5,4-d}'\right]$ -bistiazol,

2,6-bis- $\left[N'\text{-metil-N}'\text{-(N,N-dietilamino-acetilamino)}\right]$ -benzo- $\left[1,2\text{-d:5,4-d}'\right]$ -bistiazol,

2,6-bis(piperidino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2\text{-d:5,4-d}'\right]$ -bistiazol,

2,6-bis- $\left[\text{(N-metil-N-ciclohexilamino)acetilamino}\right]$ -benzo- $\left[1,2\text{-d:5,4-d}'\right]$ -bistiazol,

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-8-trifluorometil-benzo- $\left[1,2\text{-d:5,4-d}'\right]$ -bistiazol,

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-8-nitrilo-benzo- $\left[1,2\text{-d:5,4-d}'\right]$ -bistiazol,

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-metil-benzo-
- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-benzo- \square 1,2-
-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

5 2,6-bis-(etilamino-acetilamino)-benzo- \square 1,2-d:
:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4,8-dicloro-
-benzo- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

10 2,6-bis-(di-n-propilamino-acetilamino)-benzo-
 \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(N-carboetoxipiperazino-acetilamino)-
benzo- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis- \square N-(β -hidroxietil)-piperazino-aceti-
lamino \mathcal{J} -benzo- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

15 2,6-bis-(3-metilpiperidino-acetilamino)-benzo-
- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(2-etilpiperidino-acetilamino)-benzo-
- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

20 2,6-bis- \square 1-(para-fluorofenil)-piperazino-
acetilamino \mathcal{J} -benzo- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(4-metilpiperidino-acetilamino)-benzo-
- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(4-metilpiperazino-acetilamino)-benzo-
- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

25 2,6-bis-(di-isopropilamino-acetilamino)-benzo-
- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(anilino-acetilamino)-benzo- \square 1,2-d:
:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

30 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-8-
metoxi-benzo- \square 1,2-d:5,4-d' \mathcal{J} -bistiazol,

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-acetil-
8-fenil-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(di-n-propilamino-acetilamino)-4-tri-
fluometil-8-aminocarbonil-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistia-
zol,

2,6-bis-(dietilaminopropionilamino)-benzo-
 \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(piperidino-piperidino-acetilamino)-
benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(4-fenilpiperidino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis- \int di-(etoxietil)-amino-acetilamino \int -
benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(N-etil-N-hidroxicarbonilmetilamino-
acetilamino)-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(tiomorfolino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(piperazino-acetilamino)-benzo- \int 1,2-
-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(ciclopentilamino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(N-metil-N-cicloheptilamino-acetilami-
no)-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-bromo-
benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(pirrolidino-acetilamino)-benzo-
 \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(hexametenimino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis- \int 1-(para-clorofenil)-piperazino-

- acetilamino 7-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(tiazolino-acetilamino)-benzo- \sphericalangle 1,2-d:
 :5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6-dietilamino-acetilamino-benzo- \sphericalangle 1,2-d:
 :5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6-(di-n-propilamino-acetilamino)-benzo-
 - \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6-(carboetoxipiperazino-acetilamino)-
 benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6-(3-metilpiperidino-acetilamino)-ben-
 zo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6-(2-etilpiperidino-acetilamino)-benzo-
 - \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6- \sphericalangle 1-(para-fluorofenil)-piperazino-
 -acetilamino 7-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2-amino-6-(4-metilpiperidino-acetilamino)-benzo-
 - \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(di-n-propilamino-acetilamino)-4-hidro-
 xicarbonil-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-4-cloro-8-
 hidroxicarbonil-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-4-cloro-8-
 acetil-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2-(dietilamino-acetilamino)-6-(piperidinoaceti-
 lamino)-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino-4-metil-8-
 -hidroxi-carbonil-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-4-cloro-8-
 -nitrilo-benzo- \sphericalangle 1,2-d:5,4-d' 7-bistiazol,
 2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-4-cloro-8-

-fenil-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-4-cloro-8-
metil-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

5

2,6-bis-(dimetilamino-acetilamino)-4-cloro-8-
aminocarbonil-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis-(ciclohexilamino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis- \int N'-etil-N'-(N,N-dietilamino-acetilami-
no) \int -benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

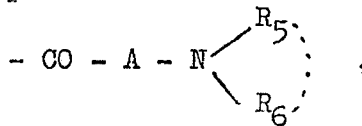
10

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-nitro-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol,

2,6-bis.(dietilamino-acetilamino)-4-metil-8-clo-
ro-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol.

15.

En una clase preferida de compuestos de la fór-
mula I, R_1 significa hidrógeno, los dos radicales R_2 sig-
nifican el grupo



20

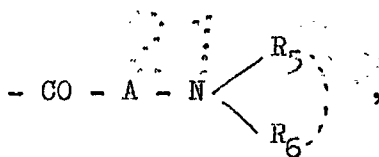
R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan
en cada caso un átomo de hidrógeno, cloro o bromo o el
grupo metilo, metoxi, nitrilo o trifluorometilo, R_5 y
 R_6 significan grupos metilo o etilo o juntamente con el
átomo de nitrógeno un anillo de piperidina o de piper-
zina, que puede estar adicionalmente sustituido con un
radical metilo, piperidino o con un radical fenilo, even-
tualmente sustituido con trifluorometilo y A significa
un grupo metileno.

25

Son especialmente preferidos los compuestos
de la fórmula I, en que R_1 significa hidrógeno, los ra-
dicales R_2 significan el grupo

30

08.09.8



5 R_3 significa hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, R_4 significa hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo o el radical nitrilo o trifluorometilo, R_5 y R_6 significan radicales etilo o juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de piperidina o de piperazina, eventualmente sustituido con metilo, y A significa el grupo metileno.

10 Algunos de los 2,6-diaminobenzo- $\begin{array}{l} \diagup 1,2-d:5,4- \\ -d' \diagdown \end{array}$ -bistiazoles empleados como sustancias de partida son conocidos por la bibliografía (G. Barnikow, H. Kunzek y M. Hofmann, J. Prak. Chem. 27, 271 (1965); J.K. Landquist. J. Chem. Soc. (C), 2212 (1967); los demás pueden obtenerse
15 según el procedimiento allí indicado.

Los compuestos de partida de la fórmula general II, todavía no descritos hasta ahora pueden obtenerse partiendo de los 2,6-diaminobenzo-bistiazoles mencionados, mediante veacción con un halogenuro o anhídrido de halogenoacilo o con un éster para-nitrofenílico de ácido halobenocarboxílico, preferentemente con calentamiento.
20

Los 2,6-diaminobenzo- $\begin{array}{l} \diagup 1,2-d:5,4-d' \diagdown \end{array}$ -bistiazoles de la fórmula general I y sus sales por adición de ácido se han manifestado como medicamentos valiosos con propiedades antiartríticas y antirreumáticas. Los resultados del ensayo de poliartritis según B.B.Newbould (Brit.J. Pharmacol. 21 , 137 (1963) y 24, 632 (1964)) manifiestan el efecto favorable de los nuevos compuestos:
25

30 Se pesan grupos de 6 ratas machos con peso de 150 hasta 160 g. Diferentes dosis de los compuestos que

han de investigarse se administran por vía oral; en 5 grupos de animales tratados hay en cada caso 1 grupo de animales testigos no tratados.

Se mide el perímetro de ambas patas traseras y por medio de una inyección intradérmica de 0,2 ml de una suspensión de bacilos de tuberculosis muertos en parafina líquida (concentración: 5 mg/ml) se establece en la superficie de la pata posterior izquierda un síndrome artrítico. Se prosigue la administración diaria de las sustancias de ensayo hasta el día décimocuarto y se mide el perímetro de las patas posteriores a determinados intervalos. La disminución porcentual de la hinchazón de las patas tratadas y no tratadas así como de ambas patas se calcula según la ecuación $100 (1 - (a - x)/(b - y))$.

Compuesto	Dosis mg/kg vía peroral	% de reducción		
		Pata tratada día 2º	día 14º	Pata no tratada día 14º
2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-benzo- - \int 1,2-d:5,4-d' \int -bis tiazol	200	3	81	100
2,6-bis-(piperidino- -acetilamino)-benzo- - \int 1,2-d:5,4-d' \int -bis tiazol	200	25	56	69
2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-cloro- -8-trifluorometil-ben- zo- \int 1,2-d:5,4-d' \int - -bistiazol	25	2	57	100
2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-cloro- -8-nitrilo-benzo- \int 1,2- -d:5,4-d' \int -bistiazol	100	0	80	100

30

08.09.8

	Compuesto	Dosis mg/kg vía peroral	% de reducción		
			Pata tratada día 2º	Pata no tratada día 14º	Pata no tratada día 14º
5	2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4,8-di- cloro-benzo- \angle 1,2-d: :5,4-d' γ -bistiazol	50	0	79	100
	2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-bromo- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	0	52	97
10	2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-cloro- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	23	94	100
	2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-bromo- -8-cloro-benzo- \angle 1,2-d: :5,4-d' γ -bistiazol	50	5	68	100
15	2,6-bis-(orto-metilpi- peridino-acetilamino)- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	19	41	82
	2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-metil- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	14	59	100
20	2,6-bis-(dimetilamino- -acetilamino)-benzo- - \angle 1,2-d:5,4-d' γ -bis- tiazol	50	22	49	100
	2,6-bis-(para-metil-pi- peridino-acetilamino)- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	37	70	100
25	2,6-bis-(para-metil-pi- perazino-acetilamino)- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	28	40	100
	2,6-bis-(dietilamino- -acetilamino)-4-bromo- -benzo- \angle 1,2-d:5,4-d' γ - -bistiazol	50	12	80	100

La dosis letal media (DL_{50}) de los compuestos expuestos en la tabla tiene en el caso de ratones un valor muy por encima de 1.000 mg/kg en el caso de administración oral.

5 Se ha comprobado además que los compuestos según la invención, a diferencia de sustancias conocidas similares, no causan ninguna leucopenia. Para la utilización en la terapia se mezclan los nuevos compuestos con materiales de carga o excipientes farmacéuticos, agentes extendedores, disgregantes, agentes aglutinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes. Como formas de preparados farmacéuticos entran en consideración por ejemplo tabletas, grageas, píldoras, cápsulas o polvos dispersables.

10

15 Tabletas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando la o las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo con agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina,

20 agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, eventualmente también agentes para obtener un efecto de liberación retardada, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

25 De manera correspondiente pueden prepararse grageas recubriendo núcleos, preparados análogamente a las tabletas, con agentes empleados usualmente en recubrimientos de grageas, por ejemplo coloidón o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para

30 obtener un efecto de liberación retardada o para evitar

incompatibilidades el núcleo puede constar de varias capas. Igualmente también la envoltura de la gragea puede constar de varias capas para obtener un efecto de liberación retardada, pudiendo emplearse las sustancias auxiliares mencionadas anteriormente en el caso de las tabletas.

Cápsulas que contienen la o las sustancias activas pueden prepararse por ejemplo mezclando las sustancias activas con excipientes inertes, tales como lactosa o sorbita, e incorporándolas en cápsulas de gelatina.

La dosis diaria para la utilización de los compuestos según la invención de la fórmula general I asciende a 50 hasta 300 mg y puede administrarse en 1 hasta 4 dosis individuales.

Los ejemplos siguientes sirven para la explicación más detallada de la invención.

Ejemplo 1

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-benzo- $\overline{1,2}$ -
-d:5,4-d' $\overline{7}$ -bistiazol

a) Se calienta una mezcla a base de 23 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- $\overline{1,2}$ -d:5,4-d' $\overline{7}$ -bistiazol (punto de fusión 330°C) y de 30 g de dietilamina en 100 ml de dimetilformamida en un frasco a presión a lo largo de la noche a 100°C. Se deja enfriar la mezcla de reacción, se vierte en 500 ml de agua y se extrae con 4 x 300 ml de cloroformo. Se lavan con agua los extractos combinados y se concentran por evaporación en vacío. Se trata el residuo (19 g) con 20 ml de cloroformo, la porción insoluble se separa por filtración y el filtrado se cromatografía sobre una columna de 500 g de gel de sílice

con cloroformo/metanol 97 : 3. Se aíslan 9 g = 33 % de la teoría, del compuesto 2,6-dietilamínico y se recristalizan en etanol. Punto de fusión 223-225°C. El diclorhidrato se obtiene mediante tratamiento de una solución en cloroformo de la base con ácido clorhídrico etéreo en exceso. Se recristaliza sucesivamente en dioxano/agua y metanol.

Punto de fusión > 270°C (con descomposición).

Ejemplo 2

2-amino-6-dietilaminoacetilamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-7-bistiazol

El producto insoluble en cloroformo del ejemplo 1 se recristaliza en etanol/dimetilformamida. Se obtiene el compuesto 2-amino-6-dietilamino-acetilamínico (2,5 g = 12% de la teoría) de punto de fusión de 203-205°C.

b) Si se realiza la misma reacción en etanol a reflujo y la mezcla de reacción se trata, tal como se ha descrito anteriormente, se obtienen los productos finales de los ejemplos 1 y 2 con rendimientos de 25% o de 18% de la teoría.

c) Se lleva a ebullición a reflujo una mezcla a base de 3,7 g de 2,6-bis-(cloroacetil-amino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-7-bistiazol y 5 g de dietilamina en 50 ml de dioxano durante 2 horas. Después de esto se concentra la mezcla de reacción por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en cloroformo, la solución se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo de evaporación es soluble en 5 ml de cloroformo. Se cromatografía esta solución sobre una columna de 100 g de

gel de sílice con cloroformo como agente eluyente. Se comprueban las fracciones con ayuda del cromatograma en capa delgada; cloroformo/metanol 97 : 3. A partir de la fracción principal se obtienen 2,8 g (63,3% de la teoría) de punto de fusión de 223-225°C (en etanol) del producto final del ejemplo 1. Se disuelve nuevamente en cloroformo, se trata con un exceso de ácido clorhídrico etéreo y se obtienen 3,0 g de clorhidrato de punto de fusión > 270°C (con descomposición).

10 El compuesto de partida empleado se obtiene por el procedimiento siguiente:

15 a) A una suspensión a base de 15 g de 2,6-diamino-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol en 130 ml de dimetilformamida se añaden a 10°C con vigorosa agitación 20 ml de cloruro de cloroacetilo. A continuación se calienta la mezcla durante una hora en un baño de agua, se la enfría y se filtra, se lava posteriormente con benceno y se seca. Se obtienen 24 g de 2,6-di-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol de punto de fusión de 330°C (en dimetilformamida/agua).

20 b) Una mezcla a base de 222 mg de 2,6-diaminobenzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y de 500 mg de éster para-nitrofenílico de ácido cloroacético en 5 ml de dioxano se calienta durante 15 minutos a reflujo. La mezcla enfriada se filtra y los cristales separados se lavan y se secan. Se obtienen 350 mg (93% de la teoría) de 2,6-di-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol de punto de fusión 330°C.

25 c) 222 mg de 2,6-diamino- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y 513 mg de anhídrido de ácido cloroacético se calien-

30

tan a reflujo durante 10 minutos en 2 ml de dimetilformamida seca. La suspensión obtenida se mezcla con etanol y los cristales separados se aíslan por filtración, se lavan y se secan. Se obtienen 300 mg = 80% de la teoría de 2,6-

5 -dicloroacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol de punto de fusión 330°C.

Ejemplo 3

2,6-bis-[N'-metil-N'-(N,N-dietilaminoacetil)-
-amino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

10

Una mezcla agitada a base de 10 g de 2,6-bis-

-[N'-metil-N'-(N,N-dicloroacetil)-amino]-benzo-[1,2-d:

15 :5,4-d']-bistiazol y 10 g de dietilamina en 100 ml de dioxano se calienta a 100°C a lo largo de la noche en un recipiente a presión. La mezcla obtenida se concentra por evaporación en vacío y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad. Se recrystaliza el residuo tres veces en dimetilformamida.

Rendimiento de compuesto del título: 5,0 g (42% de la teoría) de punto de fusión 267-269°C.

20

Una solución en cloroformo del producto se trata con ácido clorhídrico etéreo y el clorhidrato se lava y se seca: punto de fusión 244 - 246°C.

El compuesto de partida se obtiene tal como sigue:

25

A una suspensión agitada, enfriada con hielo, a base de 6,5 g de 2,6-bis-(dimetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 50 ml de dimetilformamida se añaden 8 ml de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se calien-

30

ta a 90°C durante 1,5 horas y a continuación se vierte en agua. El precipitado se separa por filtración, se lava y se seca. Se obtienen 10 g (95% de la teoría) de 2,6-bis-
- $\text{[N'-metil-N'-(N,N-dicloroacetil)-amino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol}$ de punto de fusión 250°C (con descomposición, en dimetilformamida).

Se prepararon análogamente:

2,6-bis- $\text{[N'-etil-N'-(N,N-dietilaminoacetilamino)]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol}$, punto de fusión 133 - 135°C;

2,6-bis- $\text{[N'-etil-N'-(N,N-dietilaminoacetil)-amino]-4-bromo-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol}$, punto de fusión 158 - 160°C.

Ejemplo 4

Diclorhidrato de 2,6-bis-(piperidinoacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol . 1,5H₂O

a) Una mezcla a base de 7,5 g de 2,6-bis-(dicloroacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol y 14 g de piperidina en 50 ml de dioxano se calienta durante 8 horas a 90°C. A la mezcla de reacción enfriada se añaden 25 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. El precipitado se lava y se recristaliza en etanol en presencia de algunas gotas de ácido clorhídrico y a continuación en etanol/agua.

Rendimiento: 4,0 g (37% de la teoría) del compuesto del título de punto de fusión 293 - 295°C.

b) Una mezcla a base de 0,9 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol y 2 g de piperidina en 5 ml de dimetilformamida se calienta durante 15 horas sobre un baño de agua. Después de esto la mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, y el

residuo se trata con ácido clorhídrico etéreo. El precipitado se recristaliza dos veces en agua.

Rendimiento: 0,9 g (68% de la teoría) del compuesto del título de punto de fusión de 292 - 295°C.

5 Se obtuvieron además de modo análogo:

2,6-bis-(pirrolidino-acetilamino)-benzo- \int 1,2-d:
:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 290 - 292°C;

2,6-bis-(tiazolidino-acetilamino)-benzo- \int 1,2-d:
:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 263 - 265°C;

10 2,6-bis-(tiomorfolino-acetilamino)-benzo- \int 1,2-d:
:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 303 - 305°C;

2,6-bis-(4-fenilpiperidino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 288 - 290°C;

15 2,6-bis-(morfolino-acetilamino)-benzo- \int 1,2-d:
:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 280°C;

2,6-bis-(piperidino-piperidino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 272 - 274°C;

20 2,6-bis-(3',5'-dimetilpiperidino-acetilamino)-
-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 262-
265°C;

2,6-bis-(4-bencilpiperidino-acetilamino)-benzo-
- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 233 - 235°C;

25 2,6-bis-(2-etoxicarbonilpiperidino-acetilamino)-
-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 138-
140°C.

Ejemplo 5

Diclorhidrato de 2,6-bis- \int (N-metil-N-ciclohexilamino)-acetilamino \int -benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol.

1,5 H₂O

Una mezcla agitada a base de 9,0 g de 2,6-bis-

-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y 20,0 g de N-metilciclohexilamina en 100 ml de dioxano se calienta durante 8 horas sobre un baño de agua. Después de esto se concentra la mezcla de reacción por evaporación en vacío, y al residuo se añaden cloroformo y agua.

La fase orgánica se lava, se seca y se concentra por evaporación. Se obtienen 14 g de residuo que se cromatografía sobre una columna de 400 g de gel de sílice con cloroformo como agente eluyente. El producto eluido (6,8 g = 58% de la teoría) se trata en cloroformo con ácido clorhídrico etéreo, el clorhidrato se lava y se seca. Rendimiento: 7 g de clorhidrato del punto de fusión de 230 - 235°C.

Se prepararon análogamente:

2,6-bis-(N-metil-N-ciclooctilamino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 137-139°C;

2,6-bis-(N-metil-N-ciclopentilamino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 189-191°C.

Ejemplo 6

Diclorhidrato de 2,6-bis-(dietilaminoacetilamino)-4-cloro-8-trifluorometil-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol

Una mezcla agitada a base de 8,5 g de 2,6-bis-(dicloroacetilamino)-4-cloro-8-trifluorometil-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y 11 g de dietilamina en 100 ml de dioxano se calienta en un recipiente cerrado durante 4 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación en vacío, el residuo se disuelve en

cloroformo, la solución se lava y a continuación se seca sobre sulfato de sodio. Al evaporar se obtienen 7,5 g del producto bruto. Se disuelve nuevamente y se cromatografía sobre una columna de 220 g de gel de sílice con cloroformo como agente eluyente. La fracción principal se trata con ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato que precipita se lava y se seca. Rendimiento: 6,0 g = 54% de la teoría de punto de fusión 240 - 245°C (con descomposición).

5

10

El compuesto de partida se obtiene tal como sigue:

A una mezcla agitada a base de 6 g de 2,6-diamino-4-cloro-8-trifluorometil-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 100 ml de dimetilformamida se añaden con enfriamiento 10 ml de cloruro de cloroacetilo. A continuación se calienta la mezcla durante 1 hora a 60°C y se deja reposar a lo largo de la noche. El precipitado se recristaliza en dimetilformamida. Rendimiento: 8,5 g = 96% de la teoría de punto de fusión > 350°C.

15

20

El 2,6-diamino-4-cloro-8-trifluorometil-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol de punto de fusión > 340°C se obtiene mediante reacción de una mezcla enfriada a base de 2-cloro-5-trifluorometil-meta-fenilendiamina (véase DE-OS 20 25 896) y tiocianato de potasio en ácido acético y metanol con una solución de bromo en ácido acético.

25

Ejemplo 7

Diclorhidrato de 2,6-bis-(diotilaminoacetilamino)-4-cloro-8-ciano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

30

Una mezcla a base de 8 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-4-cloro-8-ciano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

09.09.8

y 10 g de dietilamina en 100 ml de dioxano se hace reaccionar tal como en el ejemplo 6. Rendimiento: 3,8 g = 35% de la teoría del compuesto del título de punto de fusión 260 - 265°C.

5 El compuesto de partida se prepara tal como sigue:

10 A una suspensión agitada a base de 2,6 g de 2,6-diamino-4-cloro-8-ciano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 30 ml de dimetilformamida se añaden a 10°C 4 ml de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se calienta a 80°C durante 4 horas, se enfría, el precipitado se recristaliza en dimetilformamida. El 2,6-bis-(cloroacetilamino)-4-cloro-8-ciano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol obtenido funde a > 330°C; rendimiento: 2,3 g = 58 % de la teoría.

15 El 2,6-diamino-4-cloro-8-ciano-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol de punto de fusión 350°C se obtiene mediante reacción de 2-cloro-5-ciano-meta-fenilendiamina (véase DE-OS 20 25 896) y tiocianato de potasio en ácido acético y metanol con una solución de bromo en ácido acético.

20 En modo de trabajo análogo se obtiene también 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4,8-dicloro-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 278-280°C;

25 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-metil-8-cloro-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 245 - 247°C;

30 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-nitro-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 276 - 278°C;

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-bromo-
benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 192-
194°C;

5 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-
benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 212-
215°C;

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-8-metoxi-
benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 176 -
178°C;

10 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-metoxi-
benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 175 -
177°C;

15 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-8-bromo-
benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 196 -
198°C;

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-
-8-metoxi-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fu-
sión 172 - 174°C;

20 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-8-etoxicar-
bonil-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión
215 -217°C;

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-metil-
-8-etoxicarbonil-benzol- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, pun-
to de fusión 256 - 257°C;

25 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-
-8-fenil-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fu-
sión 247 - 249°C;

30 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-
-8-etoxicarbonil-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto
de fusión 268 - 270°C;

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-bromo-8-cloro-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 265 - 267°C;

5 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 160-162°C;

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-cloro-8-bromo-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 278 - 280°C.

10

Ejemplo 8

2,6-bis-(dietilaminoacetilamino)-4-metil-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

15

A 11,5 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-4-metil-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 80 ml de dioxano se añaden 20 g de dietilamina y se lleva a ebullición la mezcla durante 3 horas. A continuación se concentra a sequedad en vacío y se cromatografía el residuo (12 g) sobre una columna de 300 g de gel de sílice seco con benceno/cloroformo (1:1) como agente eluyente. Resulta primeramente la sustancia del título; y 9,0 g = 66% de la teoría de punto de fusión 191 - 192°C se obtienen después de la recristalización en alcohol. El diclorhidrato de punto de fusión 225°C (con descomposición) se obtiene a partir de la solución en cloroformo con un exceso de ácido clorhídrico etéreo.

20

25

El compuesto de partida se prepara tal como sigue:

30

Una solución a base de 6 g de 2,6-diamino-4-metil-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 50 ml de dimetilformamida se trata a 5°C con 10 ml de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se calienta durante 2 horas sobre un

baño de agua. Al enfriar cristaliza 2,6-dicloroacetilamino-4-metil-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol. Este se lava y se recristaliza en dimetilformamida.

5 Rendimiento: 6,5 g = 66 % de la teoría, punto de fusión 330°C.

Se prepararon análogamente:

2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-8-metoxi-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 176 - 178°C;

10 2,6-bis-(dietilamino-acetilamino)-4-(metoxi-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 175 - 177°C.

Ejemplo 9

15 2-(dietilaminoacetilamino)-6-(piperidinoacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

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

20 A una solución agitada a base de 2,2 g de 2,6-diamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 20 ml de dimetilformamida se añaden lentamente a 5°C 1,2 g de cloruro de cloroacetilo. La suspensión obtenida se calienta durante 1 hora sobre un baño de agua, luego se enfría y se filtra el 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol sólido. Con agitación se añade al filtrado 0,5 g de solución saturada de carbonato de sodio. Después de 1 hora se separa por filtración el precipitado, se disuelve en 30 ml de dimetilformamida/dioxano 1:1, se libera de trazas de material insoluble y se precipita nuevamente con agua. Los cristales se disuelven en dimetilformamida y la solución se trata con ácido clorhídrico 2 n en exceso. El

clorhidrato se lava y se seca. Rendimiento: 1,0 g = 30 % de la teoría, punto de fusión 300°C.

b) 2-(dietilaminoacetilamino)-6-amino-benzo-
-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

5 Se lleva a ebullición a reflujo durante 2 horas una mezcla a base de 0,5 g de 2-cloroacetilamino-6-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol y 0,7 g de dietilamina en 3 ml de dioxano. A continuación se separa el disolvente por evaporación en vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente se obtienen 0,3 g = 60 % de la teoría del compuesto del título de punto de fusión 203 - 205°C (en etanol/dimetilformamida).

10 c) 2-dietilaminoacetilamino-6-cloroacetilamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

A una solución agitada a base de 950 g de 2-dietilamino-acetilamino-6-amino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 5 ml de dimetilformamida se añaden a 0 - 500 mg de cloruro de cloroacetilo. Se calienta la mezcla durante 30 minutos sobre un baño de agua, se enfría, se trata con 50 ml de agua y se la hace básica con piridina. El precipitado se recoge, se lava y se recristaliza en dimetilformamida.

25 Rendimiento: 500 mg = 43 % de la teoría, punto de fusión 280 - 282°C.

d) A una solución a base de 5,0 g de 2-dietilaminoacetilamino-6-cloroacetilamino-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol en 70 ml de dioxano se añaden 6 g de piperidina y se lleva la mezcla a ebullición durante 2 horas a reflujo. El residuo obtenido mediante concentración por eva-

poración en vacío se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre una columna de 150 g de gel de sílice seco con cloroformo como agente eluyente. La primera fracción se recoge, la base (4,6 g de punto de fusión 221 - 223°C, en acetonitrilo) se disuelve en cloroformo y se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo en exceso.

Rendimiento: 5,0 g = 70 % de la teoría, punto de fusión 280°C (con descomposición).

Se preparó análogamente:

2-(dietilaminoacetilamino)-6-(cloroacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 280 - 282°C.

Ejemplo 10

Diclorhidrato de 2,6-bis-(di-n-propilaminoacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol.

Se lleva a ebullición a reflujo durante 2 horas una mezcla a base de 7,2 g de 2,6-(cloroacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol y 10 g de di-n-propilamina en 100 ml de dioxano y se evapora en vacío a sequedad. El residuo se disuelve en cloroformo, la solución se lava con agua, se la seca, se concentra hasta un pequeño volumen y se cromatografía sobre una columna de 300 g de gel de sílice con cloroformo y cloroformo/metanol 95:5 como agente eluyente. El compuesto del título, 2,5 g = 25,5 % de la teoría se eluye, se disuelve en cloroformo, se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso y el clorhidrato recogido se recristaliza en etanol/agua. Punto de fusión 210°C.

Ejemplo 11

2-amino-6-(di-n-propilaminoacetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

A continuación de la elución del compuesto del título del ejemplo 14 se precipita el análogo monoacetilado. Se cristaliza en etanol. Punto de fusión 155 - 157°C.

Se prepararon análogamente:

- 5 2,6-bis-(hexametenimino-acetilamino)-benzo-
-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 245 - 247°C;
- 2,6-bis-(4-metilciclohexilamino-acetilamino)-
benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 250 -
252°C;
- 10 2,6-bis-(cicloheptilamino-acetilamino)-benzo-
-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 240-242°C;
- 2,6-bis-(ciclohexilamino-acetilamino)-benzo-
-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 257 - 259°C;
- 2,6-bis-(ciclopentilamino-acetilamino)-benzo-
15 -[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 258 - 260°C;
- 2,6-bis-(ciclopropilamino-acetilamino)-benzo-
-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 203 - 205°C;
- 2,6-bis-(3'-metil-ciclopentilamino-acetilamino)-
20 -benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 220 -
222°C;
- 2,6-bis-(2'-metil-ciclopentilamino-acetilami-
no)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión
238 - 240°C.

Ejemplo 12

- 25 a) 2,6-bis-(N-carboetoxipiperazino-acetilamino)-
-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol
- b) 2-amino-6-(N-carboetoxipiperazino-acetilami-
no)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol

Se lleva a ebullición a reflujo durante 1 hora

una mezcla a base de 7,5 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, 7 g de éster etílico de ácido N-piperazinocarboxílico y 4 g de trietilamina en 250 ml de dioxano y se trata la mezcla de reacción, tal como está descrito en el ejemplo 10. Se aislan 5,2 g = 43,5% de la teoría, del compuesto del título a),

Punto de fusión 238 - 240°C, diclorhidrato. 1,5 H₂O, punto de fusión 225°C (con descomposición) y 2,0 g = 24 % de la teoría del compuesto del título b), punto de fusión 228 - 230°C (en etanol).

Se preparó análogamente:

2,6-bis- $\left[N-(\text{etoxicarbonilmetil})\text{-piperazino-acetilamino} \right]$ -benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 158 - 160°C.

Ejemplo 13

Diclorhidrato de 2,6-bis- $\left[N-(\beta\text{-hidroxietil})\text{-piperazino-acetilamino} \right]$ -benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol . 1,5 H₂O

Se lleva a ebullición durante 2 horas a reflujo una mezcla a base de 9,5 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y 16 g de N- β -hidroxietilpiperazina en 200 ml de dioxano. A continuación se concentra la mezcla de reacción a sequedad por evaporación y se recristaliza el residuo dos veces en dimetilformamida. Se obtiene la base libre de punto de fusión 238 - 240°C, que se transforma de manera usual en el diclorhidrato. 1,5 H₂O correspondiente de punto de fusión 265 - 270°C (con descomposición).

Rendimiento: 8,0 g = 47,5% de la teoría.

Se preparó análogamente:

2,6-bis- Γ N-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazino-acetilamino Γ -benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol, punto de fusión 270 - 275°C (con descomposición).

Ejemplo 14

5

a) 2,6-bis-(3-metilpiperidino-acetilamino)-benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol

b) 2-amino-6-(3-metilpiperidino-acetilamino)-benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol monohidratado

10

Se lleva a ebullición durante 2 horas a reflujo una mezcla a base de 8,0 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol y 9,0 g de 3-metilpiperidina en 100 ml de dioxano.

La mezcla de reacción se trata, tal como está descrito en el ejemplo 10.

15

Rendimiento: 5,0 g = 47 % de la teoría del compuesto a), punto de fusión 240 - 242°C (en etanol/dimetilformamida) y 3,8 g = 47 % de la teoría del compuesto b), punto de fusión 184°C (en etanol)..

Ejemplo 15

20

a) 2,6-bis-(2-etilpiperidino-acetilamino)-benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol

b) 2-amino-6-(2-etilpiperidino-acetilamino)-benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol

25

Se lleva a ebullición durante 2 horas a reflujo una mezcla a base de 8,0 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- Γ 1,2-d:5,4-d' Γ -bistiazol y 10,0 g de 2-etilpiperidina en 100 ml de dioxano. La mezcla de reacción se trata tal como está descrito en el ejemplo 14; se aísla el compuesto a) (47 % de la teoría, en etanol), punto de fusión 201 - 203°C, y el compuesto b) (37 % de la teoría,

30

en etanol), punto de fusión 223 - 225°C.

Se prepararon análogamente:

5 2,6-bis-(2-hidroximetilpiperidino-acetilamino)-
-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión 226 -
228°C;

2,6-bis- \int 2-(β -hidroxietil)-piperidino-acetil
amino \int -benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión
185 - 187°C;

10 2,6-bis- \int 2-(ciclohexilmetil)-piperidino-acetil-
amino \int -benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, punto de fusión
> 110°C (con descomposición).

Ejemplo 16

a) 2,6-bis- \int 1-(para-fluorofenil)-piperazino-
acetilamino \int -benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol

15 b) 2-amino-6- \int 1-(para-fluorofenil)-piperazino-
-acetilamino \int -benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol

20 Se lleva a ebullición durante 2 horas a refluj-
jo una mezcla a base de 9,0 g de 2,6-bis-(cloroacetilami-
no)-benzo- \int 1,2-d:5,4-d' \int -bistiazol, 9,0 g de 1-(para-
fluorofenil)-piperazina y 5,0 g de trietilamina en 200 ml
de dioxano. Después de esto se concentra la mezcla de reac-
ción por evaporación, el residuo se trata con cloroformo y
agua, las porciones insolubles se recogen y se recristali-
zan en dimetilformamida.

25 Se obtienen 5,3 g = 33 % de la teoría del com-
puesto a), punto de fusión 268 - 270°C (en dimetilformami-
da/etanol).

30 El filtrado en cloroformo se seca y se concen-
tra a sequedad por evaporación. Quedan 9,0 g de un residuo,
que se trata con 50 ml de cloroformo. Se obtienen mediante

filtración 1,6 g de sustancia sólida, que es idéntica al compuesto a); el filtrado se cromatografía sobre una columna de 100 g de gel de sílice con cloroformo y cloroformo/metanol 95:5 como agente eluyente. La primera fracción (1,5 g) es idéntica al compuesto a) (rendimiento reunido de 54 % de la teoría). La segunda fracción (1,1 g = 10,5 % de la teoría) corresponde al análogo monoacetilado b), punto de fusión 230°C (em etanol/cloroformo).

Del mismo modo se prepararon:

2,6-bis-[1-(para-clorofenil)-piperazino-acetilamino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 225-227°C;

2,6-bis-(N-fenilpiperazino-acetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 293 - 295°C;

2,6-bis-[N-(3-trifluorometilfenil)-piperazino-acetilamino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 232 - 234°C;

Tetraclorhidrato de 2,6-bis-(2', 5' -dimetilpiperazino-acetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 260°C (con descomposición);

Clorhidrato de 2,6-bis-[N-(4'-acetilfenil)-piperazino-acetilamino]-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión > 300°C;

2,6-bis-[N-(piridil-(2)-piperazino-acetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 285°C (con descomposición);

2,6-bis-(N-bencilpiperazino-acetilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazol, punto de fusión 247 - 249°C.

Ejemplo 17

a) 2,6-bis-(4-metilpiperidino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol

b) 2-amino-6-(4-metilpiperidino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol

Se lleva a ebullición durante 2 horas a reflujo una mezcla a base de 8,0 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y 9,0 g de 4-metilpiperidina en 100 ml de dioxano y se trata la mezcla de reacción tal como anteriormente, véase ejemplo 10. Se aislan dos productos:

a) 6,0 g = 40,5 % de la teoría, punto de fusión 245 - 247°C (en etanol).

b) 3,6 g = 34 % de la teoría, punto de fusión 155 - 159°C (en etanol).

Del mismo modo se preparó el 2,6-bis-(2-metilpiperidino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 242 - 245°C.

Ejemplo 18

2,6-bis-(4-metilpiperazino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol

Se lleva a ebullición a reflujo durante 2 horas una mezcla a base de 8,0 g de 2,6-bis-(cloroacetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol y 9,0 g de N-metilpiperazina en 100 ml de dioxano. La mezcla de reacción se concentra a se quedad en vacío, se disuelve el residuo en cloroformo, se lava la solución con agua, se seca y se evapora el disolvente. El residuo sólido (10 g) se recristaliza dos veces en etanol. Rendimiento: 4,3 g = 40 % de

la teoría, del producto del título. Punto de fusión 256 - 258°C.

Se obtiene análogamente el 2,6-bis-(piperazino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol, punto de fusión 230 - 250°C (con descomposición) y el 2,6-bis-(di-isopropilamino-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol. Punto de fusión 255 - 257°C.

Ejemplo 19

2,6-bis-(dietilaminoacetilamino)-benzo-
- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol

Una mezcla a base de 11,2 g de 2,6-bis-(cloro-acetilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol (punto de fusión 330°C) y 13,2 g de dietilamina se calienta a reflujo durante 2 horas en 100 ml de 1,2-dicloroetano. La solución se enfría a temperatura ambiente, se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recristaliza tres veces en etanol. Se obtienen 5,3 g del compuesto del título. El filtrado se evapora a sequedad y el residuo se mezcla con 50 ml de tolueno hirviendo. La porción insoluble (1,4 g de 2-amino-6-dietilaminoacetilamino-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazol bruto) se separa por filtración, el filtrado se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza tres veces en etanol. Se obtienen de nuevo 1,9 g del compuesto puro del título. El rendimiento total asciende a 7,2 g = 53,5 % de la teoría de punto de fusión 223 - 224°C.

Análogamente a la síntesis descrita precedentemente se obtuvieron los siguientes productos finales:

2,6-bis-(dimetilaminoacetilamino)-benzo-
- \lceil 1,2-d:5,4-d' \rceil -bistiazol,

diclorhidrato de 2,6-bis-(etilaminoacetilami-
no)-benzo- \lceil 1,2-d:5,4-d' \rceil -bistiazol,

5

2,6-bis-(di-isopropilaminoacetilamino)-benzo-
- \lceil 1,2-d:5,4-d' \rceil -bistiazol,

2,6-bis- \lceil di-(etoxietil)-amino-acetilamino \rceil -
benzo- \lceil 1,2-d:5,4-d' \rceil -bistiazol,

10

2,6-bis-(isopropilaminoacetilamino)-benzo-
- \lceil 1,2-d:5,4-d' \rceil -bistiazol,

2,6-bis-(anilinoacetilamino)-benzo- \lceil 1,2-d:
5,4-d' \rceil -bistiazol,

2-amino-6-anilinoacetilamino-benzo- \lceil 1,2-d:
5,4-d' \rceil -bistiazol,

15

2,6-bis-(dietilaminopropionilamino)-benzo-
- \lceil 1,2-d:5,4-d' \rceil -bistiazol.

20

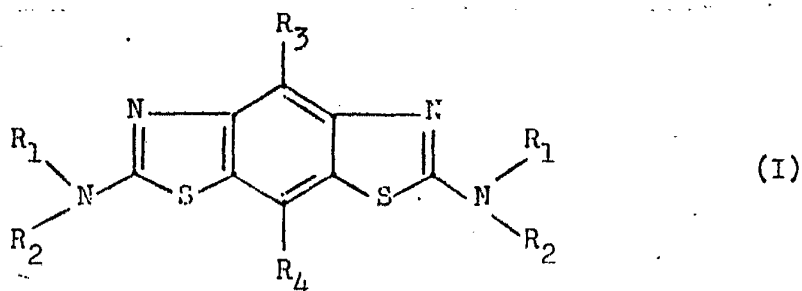
25

30

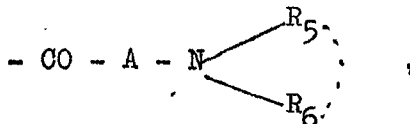
REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de 2,6-bis-(aminoacilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazoles y de 2-amino-6-(aminoacilamino)-benzo-[1,2-d:5,4-d']-bistiazoles de la fórmula general

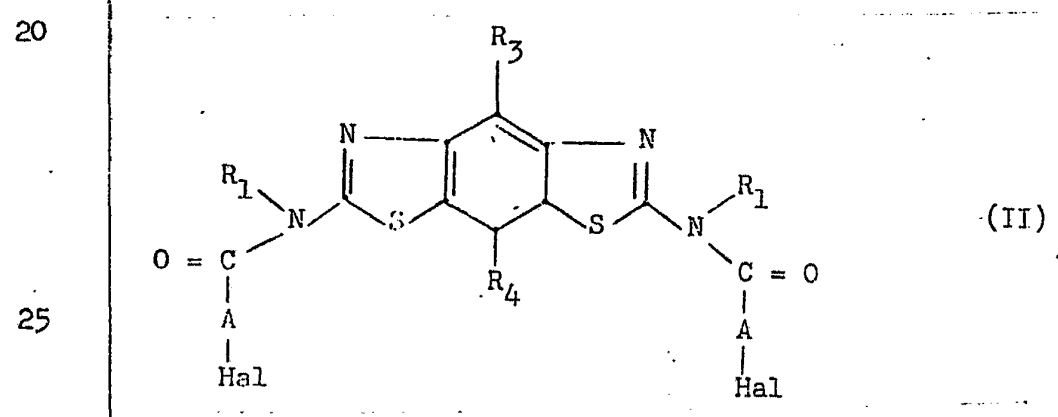


en que los radicales R_1 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 2 átomos de carbono, por lo menos uno de los radicales R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa el grupo



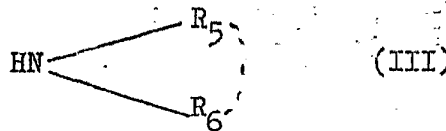
los radicales R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, un grupo alcohilo o alcoxi, un grupo acilo inferior, el grupo hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo o fenilo o un grupo trifluorometilo, nitro, nitrilo o amino, R_5 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo, alcohilaminoalcohilo, alcóxialcohilo o hidroxial-

carbonilalcohilo, un grupo cicloalcohilo con 5 hasta 8 átomos de carbono, que está sustituido eventualmente con un radical alcohilo, un grupo fenilo o morfolino, R₆ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo, alcohilaminoalcohilo o alcoxialcohilo, o R₅ y R₆, juntamente con el átomo de nitrógeno, significan un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros, pudiendo contener el anillo de 5 o de 6 miembros eventualmente como otro heteroátomo un átomo de azufre o de nitrógeno y en el último caso puede estar sustituido adicionalmente de forma eventual con uno o dos grupos alcohilo inferiores, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcóxicarbonilmetilo, un grupo hidroxialcohilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo cicloalcohilo eventualmente sustituido con un radical alcohilo inferior, un radical ciclohexilmetilo, bencilo, piridilo, piperidino o un radical fenilo, eventualmente sustituido con flúor, cloro, trifluorometilo o acetilo, y A significa un radical alcohileno con 1 a 2 átomos de carbono que se caracteriza porque a) un compuesto de la fórmula general



en la que los radicales R₁, R₃, R₄ y A poseen los significados indicados anteriormente y Hal significa un átomo de halógeno, se transforma con una amina de la fórmula

general



5 en la que R_5 y R_6 tienen los significados indicados anteriormente, en un producto de la fórmula general I, en la que A, R_5 y R_6 poseen los significados indicados anteriormente, o con un derivado capaz de reaccionar, adecuado, de este ácido, tal como el éster metílico, etílico o fenílico, y porque, para la preparación de los productos finales de la fórmula general I, en los que R_3 y/o R_4 significan un átomo de cloro o de bromo o un grupo nitro en un compuesto de la fórmula general I, que no está sustituido en la posición 4 y/u 8, se introducen uno o dos átomo(s) de cloro o de bromo o uno a dos grupo(s) nitro, de manera conocida en sí, y porque, si se desea, un producto final, obtenido de esta manera, de la fórmula general I se transforma en una sal por adición de ácido, fisiológicamente inocua.

15 2ª.- Procedimiento para la preparación de 2,6-bis-(aminoacilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazoles y de 2-amino-6-(aminoacilamino)-benzo- $\left[1,2-d:5,4-d'\right]$ -bistiazoles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

25 Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21. SET. 1978

P.A.

Alberto de Elzabur
Por Encargado

30