

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 18^{ΗΣ} ΜΑΡΤΙΟΥ 1976

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΝΙΚ. Κ. ΛΟΥΡΟΥ

ΧΗΜΕΙΑ.— Synthèse et étude pharmacodynamique de nouveaux dérivés du benzothiazole, par G. Foscolos et G. Tsatsas*.

Dans le présent travail on étudie la synthèse de [N-(Dialcoylamino-2, éthyl)-benzylamino] -2 benzothiazoles, substitués en position -6 et on donne un résumé de l'étude pharmacodynamique. En général la synthèse des composés ci-dessus s'effectue par cyclisation des thiourées correspondantes, à l'aide de brome. Les bases obtenues, ont été soumises à une étude pharmacodynamique générale, sous forme de fumarates. Certains de ces sels ont montré une importante activité psychotrope, analgésique, spasmolytique et adrénolytique. L'examen de l'action vasodilatatrice sur le cerveau du lapin, limité à quatre produits, a montré une augmentation de la circulation encéphalique.

INTRODUCTION

Après la synthèse par Mosnier de la Phenbenzamine [1], antihistaminique appartenant à la série de l'éthylènediamine, de nombreuses recherches ont été effectuées dans cette série dans le but de trouver d'autres antihistaminiques, isostères de la Phenbenzamine. Durant ces recherches on s'est efforcé de remplacer le phényle de la Phenbenzamine par de radicaux hétérocycliques isostères, p. ex. le pyridyl-2, le pyrimidyl-2, le furyl-2, le thiényl-2, le thiazolyl-2 etc. Ces travaux ont

* Γ. ΦΩΣΚΟΛΟΥ και Γ. ΤΣΑΤΣΑ, Σύνθεσις και φαρμακοδυναμική μελέτη νέων παραγώγων του βενζοθειαζολίου.

abouti à la synthèse d'antihistaminiques dérivés de l'éthylènediamine, possédant une activité bien supérieure et pourvus d'une toxicité bien inférieure à celle de la Phenbenzamine. Parmi ces produits on cite la Mepyramine, la Tripélénamine [2], la Thonzylamine [3], la Zolamine [4] etc.

Ces résultats nous ont donné l'idée du présent travail, dans lequel on étudie la synthèse de produits qui proviennent théoriquement de la substitution du phényle dans la molécule de la Phenbenzamine par le noyau benzothiazolique. Nous avons ainsi préparé une série de [N - (Dialcoylamino - 2 éthyl) - benzylamino] - 2 benzothiazoles, substitués en - 6, que nous avons soumis à une étude pharmacodynamique. Plus particulièrement, nous avons étudié l'action antihistaminique et analgésique ainsi que celle sur le système nerveux central et autonome, dans le but de voir le rôle de cette substitution dans les nouvelles éthylènediamines.

Partie théorique. Pour accéder aux [N - (Dialcoylamino - 2 éthyl) - benzylamino] - 2 benzothiazoles on fait réagir les aldéhydes benzoïques substitués sur le dialcoylamino - 2 éthylamines ; on obtient, ainsi, les N, N - dialcoyl - N' - benzylidène - éthylènediamines (I), qui, par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon à 10 % conduisent aux N, N - dialcoyl - N' - benzyl - éthylènediamines correspondantes (II). Cette méthode a été appliquée pour toutes les N, N - dialcoyl - N' - benzyl - éthylènediamines utilisées dans le présent travail, sauf pour la N, N - diméthyl - N' - (p-chlorobenzyl) - éthylènediamine pour laquelle une tentative de préparation par hydrogénation catalytique, a conduit—comme il a été prouvé par les réactions chimiques et l'étude dans l'I. R. — à la formation du monochlorhydrate de la N, N - diméthyl - N' - benzyl - éthylène-diamine. Il y a, donc, deshalogénéation catalytique. La préparation de la N, N - diméthyl - N' - (p-chlorobenzyl) - éthylènediamine, a été par contre, obtenue par réduction de la N, N - diméthyl - N' - (p-chlorobenzylidène) - éthylènediamine, à l'aide d'acide formique dans la triéthylamine [5].

Par action des isothiocyanates des phenyls, substitués en position -p, sur les éthylènediamines ci-dessus, on obtient les (Dialcoylamino - 2 éthyl) - 1 benzyl - 1 phényl - 3 thiourées - 2 (III) sur lesquelles le brome dans le chloroforme exerce une action oxydante et conduit par

cyclisation aux produits recherchés, dérivés de l'amino-2 benzothiazoles (IV). Les esters isothiocyaniques ont été obtenus par action de chloroformiate d'éthyle, en présence de triéthylamine, sur les N-phényl-dithiocarbamates de triéthylammonium substitués [6].

Les diverses réactions ci-dessus sont indiquées dans le schéma suivant (A).

Les constantes des thiourées (III) sont indiquées dans les tableaux (I)

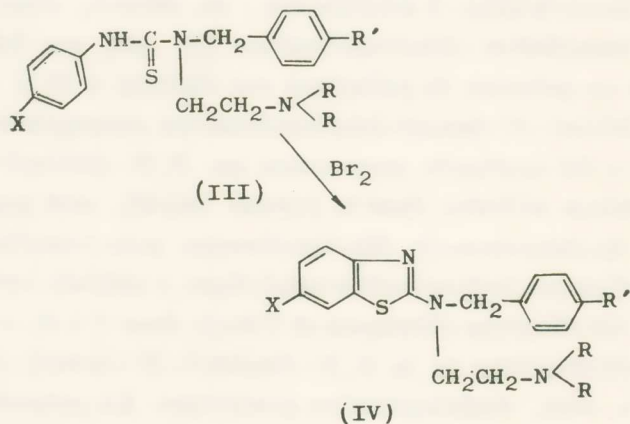
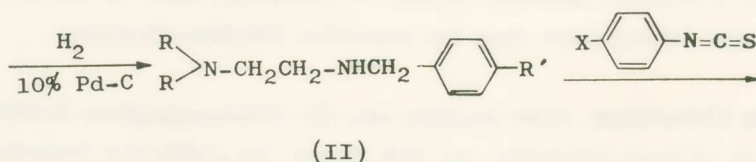
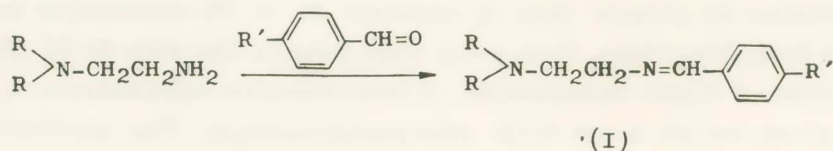


Schéma A.

et (I_A) et celles des dérivés de l'amino-2 benzothiazoles (IV) dans les tableaux (II) et (II_A). Les spectres U. V. des thiourées (III) montrent une zone d'absorption à 252 - 257 mμ due à l'absorption de la fonction thio-carbonyle. De même dans l'I. R. cette fonction se présente dans la région de 1360 - 1340 cm⁻¹.

Les spectres U. V. des benzothiazoles (IV) présentent deux zones d'absorption, une à 225 - 230 m μ et l'autre à 276 - 282 m μ , qui sont dues au noyau thiazolique en combinaison au déplacement bathochrome du noyau condensé au benzène. Les spectres I. R. des benzothiazoles (IV) présentent les trois absorptions caractéristiques du noyau du benzothiazole, à 1600 - 1585 cm $^{-1}$, 1570 - 1550 cm $^{-1}$ et 1545 - 1520 cm $^{-1}$ [7]. La pre-

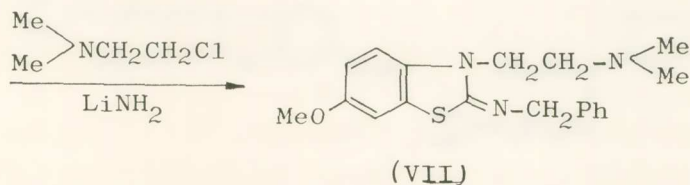
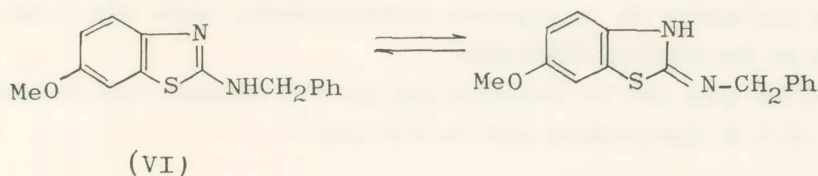
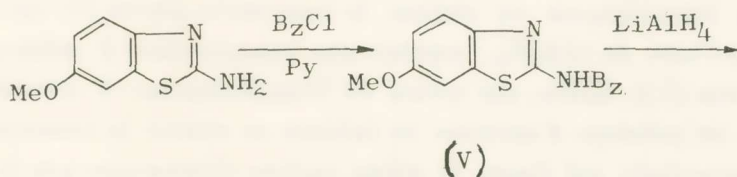


Schéma B.

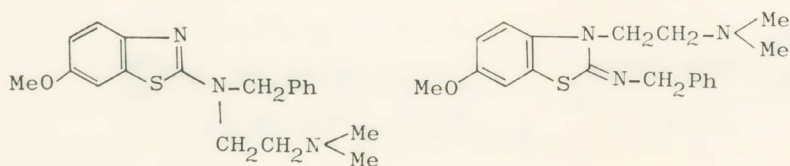
mière absorption est due à la vibration de valence du groupe C = N (thiazole I), la deuxième à la vibration de valence du groupe commun par les noyaux benzénique et thiazolique C = C et la troisième au groupe N = C - S (Thiazole II).

En dehors de la méthode décrite ci-dessus (schéma A) pour l'obtention des dérivés (IV), nous avons essayé la méthode directe de dialcoylamino-2 éthylation des benzylamino-2 benzothiazoles, comme elle est décrite par I. A. Kaye et C. L. Parris [8] pour la préparation du [N-(Diéthylamino-2, éthyl)-benzylamino] - 2 méthoxy-6 benzothiazole. Cette méthode, appliquée par nous a bien donné dans un cas un produit iden-

tique à celui qui provient de la cyclisation de la (Diéthylamino-2 éthyl)-1 benzyl-1 (p-anisyl)-3 thiourée-2. Mais cette méthode n'est pas générale; en effet, appliquée pour la préparation du [N-(Diméthylamino-2 éthyl)-benzylamino]-2 méthoxy-6 benzothiazole (Tableau II N° 1) a conduit à la formation de la (Diméthylamino-2 éthyl)-3 benzylamino-2 méthoxy-6 benzothiazoline (VII). Les réactions ont lieu comme suit.

Comme on voit dans le schéma B, par benzylation de l'amino-2 méthoxy-6 benzothiazole on obtient le benzamido-dérivé (V) qui, par réduction à l'aide de LiAlH_4 , conduit aux benzylamino-2 méthoxy-6 benzothiazoles (VI). Enfin, par action du Diméthylamino-2 chloréthyle sur le (VI), en présence d'amidure de lithium on obtient la benzothiazoline (VII) substituée, qui donne la même analyse élémentaire que le produit (N° 1 tableau II) dérivé de l'amino-2 benzothiazole, qui provient de la cyclisation de la thiourée correspondante, mais elle a un p. de fusion et des spectres différents.

C'est ainsi que les déplacements que l'on constate dans les spectres U. V. et I. R. des produits sont les suivants :



U. V. $\lambda_{\text{max I}}$	= 226 m μ	$\lambda_{\text{max I}}$	226 m μ
	$\lambda_{\text{max II}}$ = 275 m μ	$\lambda_{\text{max II}}$	268 - 269 m μ
I. R.	$\nu(\text{C}=\text{N}) = 1600 \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	1635 - 1630 cm^{-1}

Les déplacements ci-dessus sont attribués au caractère exocyclique de la fonction $\text{C}=\text{N}$ du dérivé de la benzothiazoline (VII) dans laquelle elle est privée de la résonance qui existe dans le noyau thiazolique de l'hétérocycle.

Partie expérimentale. Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires et ne sont pas corrigés. Les indices de réfraction ont été mesurés à l'aide d'un réfractomètre Abbé. Les analyses ont été effectuées au Laboratoire du S. C. M. du C. N. R. S. (France) et au Laboratoire de

Microanalyse de Ciba (Suisse) que nous remercions. Les spectres U. V. ont été obtenus avec un appareil Carl Zeiss PMQ II dans alcool 95° et les spectres I. R. avec un appareil Perkin-Elmer/521 et 136/model.

N, N - Dialcoyl - N' - benzyldène - éthylènediamines (I).

0,2 Moles de dialcoylamino - 2 éthylamine sont ajoutés goutte à goutte, sous agitation et en refroidissant, dans une solution de 0,25 moles d'aldehyde benzoïque correspondant, dans 100 ml de benzène anhydre. Après l'addition du réactif, le mélange est soumis à l'ébullition dans l'appareil Dean - Stark jusqu'à ce que la partie calculée d'eau soit distillée. Le benzène est éliminé et le résidu est soumis au fractionnement.

Parmi les produits préparés (I) les deux bases de Schiff ci-dessous ne sont pas signalées dans la bibliographie :

- a) [(p - Méthoxy - benzyldèneamino) 2 - éthyl] - 4 morpholine.
Rendement 95 % E 0,5 mm 168° $n_D^{33,5} = 1,5470$
C₁₄H₂₀N₂O₂ Analyse N% Calculé 11,28, Trouvé 11,26
- b) N, N - Diméthyl - N' - (p - chloro - benzyldène) - éthylènediamine.
Rendement 97% E 0,01 mm 106 - 107° $n_D^{20} = 1,5435$
C₁₁H₁₅ClN₂ Analyse N% Calculé 13,30, Trouvé 13,34

N, N - Dialcoyl - N' - benzyl - éthylènediamines (II).

0,2 Mole de (I) sont dissous dans 80 ml d'éthanol, additionnés de 1,5 g de Pd/C à 10 % et le mélange est soumis à l'hydrogénation catalytique sous pression initiale de 50 - 60 lb/in². Après la fin de l'hydrogénation, le catalyseur est filtré et le solvant évaporé. Le résidu est soumis au fractionnement.

Le produit ci-dessous n'est pas décrit dans la littérature chimique.

[(p - méthoxy - benzylamino) - 2 éthyl] - 4 morpholine.

Rendement 90 % E 0,01 mm 138° $n_D^{32} = 1,5180$

Anal y se C₁₄H₂₂N₂O₂ N% Calculé 11,21, Trouvé 11,15

Monopícrate F 141 - 143° (méthanol)

Anal y se C₂₀H₂₅N₅O₉

Calculé % C : 50,01 H : 5,26 N : 14,61

Trouvé % C : 50,34 H : 5,33 N : 14,61

Dichlorhydrate F 220° (éthanol - éther)

A n a l y s e $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Calculé % C: 52,01 H: 7,49, Cl: 21,93 N: 8,67, O: 9,90

Trouvé % C: 51,91 H: 7,42, Cl: 21,98 N: 8,68, O: 9,90

(Dialcoylamino - 2 éthyl) - 1 - benzyl - 1 phényl - 3 thiourées - 2 (III).

0,05 Mole de (II) dissous dans 50 ml d'acétone sont additionnés goutte à goutte, sous agitation et en refroidissant à 0,05 mole d'isothiocyanate de phényle correspondant, dissous dans 50 ml d'acétone. Le mélange est ensuite chauffé pendant 15-20 minutes et, comme il est chaud, il est versé dans un mélange glace-eau. Après un repos la thiourée est prise en masse; elle est essorée, lavée à l'eau et séchée. Elle est récrystallisée dans l'isopropanol (voir Tableau I).

[N - (Dialcoylamino - 2 éthyl) - benzylamino] - 2 benzothiazoles substitués en - 6.

Une solution de 9,6 g (0,06 mole) de brome dans 30 ml de chloroforme est ajoutée goutte à goutte à une t^0 de 25-30° et avec agitation dans une solution de 0,048 mole de (III) dans 100 ml de chloroforme. Après agitation pendant une demie heure à t^0 ambiante le mélange est soumis à l'ébullition pendant 6 hrs. On remarque le dégagement d'acide bromhydrique. Le chloroforme est évaporé jusqu'à sec et le résidu résineux de bromhydrate est dissous dans l'eau bouillante, traité avec une solution concentrée d'ammoniaque jusqu'à réaction fortement alcaline et la base libérée est extraite à l'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées à l'eau, séchées sur carbonate de potassium, concentrées et décolorées à l'aide de charbon. La solution étherée est concentrée jusqu'à un volume de 25-30 ml et purifiée sur une colonne de 120 g d'oxyde d'aluminium neutre, en utilisant comme solvant d'élution l'éther. Par évaporation des solutions étherées il reste un produit huileux (IV) qui est utilisé pour la préparation des sels (fumarate, picrate, oxalate, suivant le cas). Le produit N° 15 (voir tableau II) n'a pas été possible d'être isolé par la méthode décrite ci-dessus. Il a été soumis à la chromatographie sur colonne (1 g de produit huileux sur 30 g d'oxyde d'aluminium neutre, solvants d'élution: mélanges de benzène et d'éther 75:25, 50:50, 25:75).

N - (Μέθοxy - 6 benzothiazolyl - 2) - benzamide [9] (V).

Dans une solution agitée de 10,8 (0,06 mole) d' amino - 2 méthoxy - 6 benzothiazole dans 90 ml de pyridine on ajoute goutte à goutte et avec refroidissement, 17 g (0,12 mole) de chlorure de benzoyle. Après l'addition du réactif, le mélange, toujours agité, est soumis à l'ébullition pendant une heure. Ensuite la pyridine est éliminée sous vide et le résidu solide est repris par l'éther de pétrole, traité par une solution saturée de carbonate de sodium et, enfin, à l'eau. Il est récrystallisé dans l'éthanol aqueux.

Rendement 93 % F. 200 - 202⁰ (lit. 202⁰) [10].

Benzylamino - 2 méthoxy - 6 benzothiazole (VI).

10 g (0,035 mole) de (V) sont dissous dans le minimum de tétrahydrofurane anhydre et réduits par 4 g (0,105 mole) d'hydrure de lithium-aluminium, suspendus dans 350 ml d'éther anhydre. Le mélange est soumis à douce ébullition pendant 6 heures et le complexe formé est décomposé comme d'habitude. On élimine le minéral et les solutions sont évaporées. Le résidu solide est récrystallisé dans l'isopropanol.

Rendement 95,5 % F. 136 - 137⁰.

A n a l y s e C₁₅H₁₄N₂OS

Calculé % C: 66,64, H: 5,22, N: 10,37, S: 11,86

Trouvé % C: 66,60, H: 5,21, N: 10,43, S: 11,87

(Diméthylamino - 2 éthyl) - 3 benzylimino - 2 méthoxy - 6 benzothiazoline (VII).

On prépare extemporanément l'amidure de lithium par dissolution de 0,5 g (0,06 Grat) de lithium métallique pur dans 60 ml d'ammoniac liquide. Après l'élimination de l'ammoniac l'amidure de lithium est couvert par 60 ml de benzène anhydre, additionné de 4,1 g (0,015 mole) de (VI) et de 2,7 g (0,019 mole) de chlorhydrate de diméthylamino - 2 chloréthane et le mélange est soumis à l'ébullition pendant 24 heures. Le produit résineux qui se forme est essoré et lavé au benzène. Le solvant est évaporé et le résidu huileux est dissous dans un petit volume d'éther et purifié à travers une colonne de 60 g d'oxyde d'aluminium neutre (solvant d'élution éther). Après élimination du solvant le résidu est transformé en fumarate. Par cristallisation dans l'éthanol on obtient 5,6 g de sel, soit 81 % de rendement F. 170 - 172⁰.

A n a l y s e $C_{23}H_{27}N_3O_5S$

Calculé % C: 60,37, H: 5,95, N: 9,19, S: 7,01

Trouvé % C: 60,30, H: 5,94, N: 9,04, S: 7,19.

Résultats pharmacologiques * et discussion.

Selon les résultats pharmacologiques, il est évident que les produits de la série IV ne présentent pas d'activité antihistaminique c'est-à-dire, contrairement à ce qu' on attendait, l'introduction du noyau benzothiazolique sur le modèle des antihistaminiques du groupe de l'éthylènediamine a pour effet la perte de l'action antagoniste vis-à-vis de l'histamine. Par contre, plusieurs de produits de cette série présentent une activité sur le système autonome. Ainsi ils présentent une activité adrénolytique, qui pour les produits N° 3, 6, 11, 15, 17 et 21 est trois fois plus intense que celle de la Yochimbine. De même certains produits présentent une activité spasmolytique qui pour les produits N° 9 et 11 est à peu près quatre fois celle de la Papavérine.

Par ailleurs les produits N° 6, 11, 17 et 19 présentent une activité analgésique intéressante.

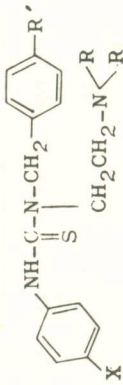
L'examen pharmacologique de produits du groupe IV sur la sphère psychique prouve une action très intéressante des propriétés psychotropes. C'est ainsi que ces produits présentent une synergie au Pentétrazole (PTZ) et de propriétés adrénolytiques, tandis qu'ils présentent en même temps une action sédative.

Ce fait, contrairement aux tranquillisants nous conduit à penser que ces produits possèdent des propriétés neuvoleptiques. C'est ainsi que le N° 7, à de hautes doses, provoque la mort avec de spasmes en augmentant l'action du PTZ, tandis que, en même temps, il présente une activité adrénolytique et sédative, ayant, ainsi une activité psycholeptique du type neuvoleptique. L'examen sur la dilatation des vaisseaux encéphaliques du lapin, qui a été fait sur les produits N° 7, 9, 10 et 11 a montré que ces produits présentent une augmentation de la circulation encéphalique analogue à celle de la Vincamine.

* L'étude pharmacodynamique a été confiée aux Laboratoires Sauba (France) que nous remercions très sincèrement.





T A B L E A U I

(Dialcylamino - 2 éthyl) - 1 benzyl - 1 phényl - 3 thiourées - 2.



X	R > N R	R'	PF°C	Rende- ment %	Formule Moléculaire	A n a l y s e							
						C %		H %		N %		S %	
						Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.
MeO	Me ₂ N	H	120 - 1	92	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	66,43	66,56	7,34	7,52	12,24	12,66		
MeO	◊N	H	125 - 7	90	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	68,89	68,50	7,62	7,93	10,95	10,91		
MeO	◊N	H	121 - 2	91	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	68,26	68,68	7,37	7,29	11,37	11,32		
MeO	O◊N	H	146 - 7	88	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	65,43	65,83	7,06	6,97	10,90	11,06		
MeO	Me ₂ N	MeO	109 - 11	89	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	64,31	64,33	7,29	7,45	11,25	11,39	8,58	8,39
MeO	Et ₂ N	MeO	121 - 2	83	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	65,80	65,89	7,78	7,70	10,46	10,62	7,99	8,06
MeO	◊N	MeO	109 - 11	90	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	66,79	66,78	7,56	7,43	10,16	10,12	7,75	7,64
MeO	◊N	MeO	119 - 21	98	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	66,13	66,33	7,32	7,27	10,52	10,58	8,03	8,19
MeO	O◊N	MeO	148 - 9	95	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	63,59	63,52	7,03	7,02	10,11	10,23	7,72	7,84
Cl	Me ₂ N	H	132 - 4	98	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ S	62,14	62,23	6,37	6,45	12,08	12,13	9,21	9,45

(Tableau I, suite)

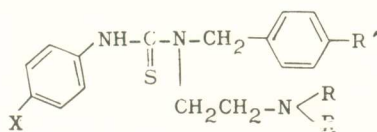
X	R R	R'	PF ^o C	Rende- ment %	Formule Moléculaire	A n a l y s e							
						C %		H %		N %		S %	
						Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.
Cl	Et ₂ N	H	112 - 3	80	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₃ S ^(a)	63,89	64,05	6,97	6,72	11,18	11,21	8,53	8,69
Cl	Me ₂ N	MeO	120 - 2	69	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ OS ^(b)	60,38	60,10	6,40	6,36	11,12	11,05	8,48	8,23
Cl	Et ₂ N	MeO	101 - 2	76	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₃ OS	62,12	62,15	6,95	6,73	10,35	10,40	7,90	8,08
Cl		H	178 - 9	80	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ S	65,01	65,08	6,75	6,78	10,83	10,72	8,26	8,25
Cl		MeO	149 - 50	78	C ₂₂ H ₂₈ ClN ₃ OS	63,21	63,30	6,75	6,70	10,05	9,89	7,67	7,79
Cl	O 	H	163 - 4	78	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₃ OS	61,60	61,71	6,20	6,42	10,78	10,96	8,22	8,35
Cl	O 	MeO	154 - 6	93	C ₂₁ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S	60,06	60,11	6,24	6,25	10,01	10,18	7,63	7,77
Me	Me ₂ N	H	122 - 4	82	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ S	69,68	69,40	7,70	7,56	12,83	12,75	9,79	9,98
Me	Et ₂ N	H	102 - 4	79	C ₂₁ H ₂₈ N ₃ S	70,94	70,72	8,22	8,13	11,82	11,85	9,02	9,22
Me	Me ₂ N	Me	122 - 5	84	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ S	70,33	70,17	7,97	7,78	12,30	11,78	9,39	9,52
EtO	Me ₂ N	H	120 - 2	97	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ OS	67,18	67,12	7,61	7,60	11,75	11,75		
MeO	Me ₂ N	Cl	117 - 20	95	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ OS	60,38	60,47	6,40	6,51	11,12	11,33		

(a) Calc. % Cl : 9,43 Tr % Cl : 9,45

(b) % Cl : 9,38 Tr % Cl : 9,46

TABLEAU I_A THIOURÉES

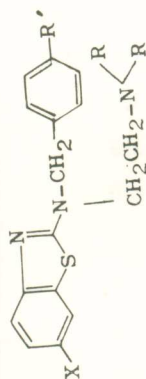
Spectres d'absorption dans l'I. R.



X	R $\left\langle \right\rangle$ N -	R'	ν (C = S) (cm ⁻¹)
MeO	Me ₂ N	H	1350
MeO	$\langle \rangle$ N	H	1350 - 1345
MeO	$\langle \rangle$ N	H	1350
MeO	O $\langle \rangle$ N	H	1345 - 1340
MeO	Me ₂ N	MeO	1340
MeO	Et ₂ N	MeO	1353 - 1350
MeO	$\langle \rangle$ N	MeO	1340
MeO	$\langle \rangle$ N	MeO	1335
MeO	O $\langle \rangle$ N	MeO	1340
Cl	Me ₂ N	H	1350
Cl	Et ₂ N	H	1350
Cl	Me ₂ N	MeO	1340
Cl	Et ₂ N	MeO	1340
Cl	$\langle \rangle$ N	H	1340
Cl	$\langle \rangle$ N	MeO	1350 - 1345
Cl	O $\langle \rangle$ N	H	1345 - 1340
Cl	O $\langle \rangle$ N	MeO	1340
Me	Me ₂ N	H	1350
Me	Et ₂ N	H	1340
Me	Me ₂ N	Me	1350 - 1345
EtO	Me ₂ N	H	1340
MeO	Me ₂ N	Cl	1350 - 1345

T A B L E A U II

Sels de [N - (Dialcylamino - 2 éthyl) - benzylamino] - 2 - benzothiazoles substitués en - 6.



N°	X	R > N R	R'	Sel	Rendement (¹) %	P. F °C	Solvent de récrystal- lisation	Formule Moléculaire	A n a l y s e							
									C %		H %		N %		S %	
								Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	
1	MeO	Me ₂ N	H	Dipicrate		149 - 50	MeOH	C ₃₁ H ₂₉ N ₉ O ₁₅ S	46,56	46,74	3,66	3,92				
	MeO	Me ₂ N	H	Fumarate	79	151, 5-3	iso - PrOH	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅ S (2)	60,37	59,97	5,95	5,92	9,19	9,19	7,01	7,01
2	MeO	Et ₂ N	H	Dipicrate		149	MeOH	C ₃₃ H ₃₃ N ₉ O ₁₅ S	47,88	47,93	4,01	4,46				
	MeO	Et ₂ N	H	Fumarate	81	131 - 3	EtOH - Et ₂ O	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₅ S	61,84	61,46	6,43	6,36	8,65	8,67	6,60	6,58
3	MeO	<>N	H	Dipicrate		167 - 8	MeOH	C ₃₄ H ₃₃ N ₉ O ₁₅ S	48,63	48,66	3,96	4,08	15,01	14,93	3,82	3,86
	MeO	<>N	H	Fumarate	71	158 - 9	EtOH - Et ₂ O	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₅ S	62,75	62,65	6,28	6,13	8,45	8,47	6,44	6,44
4	MeO	<>N	H	Dipicrate		171 - 3	MeOH	C ₃₃ H ₃₁ N ₉ O ₁₅ S	48,00	47,77	3,77	3,47				
	MeO	<>N	H	Fumarate	70	140 - 1	EtOH - Et ₂ O	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅ S	62,09	61,79	6,04	5,96	8,69	8,55	6,63	6,73

(1) Rendements exprimés en bases.

(2) Oxygène Calc. % 17,49, Tr. % 17,36

(Tableau II, suite)

N°	X	R R	R'	Sel	Rendement %	P. F.°C	Solvent de récrystal- lisation	Formule Moléculaire	A n a l y s e							
									C %		H %		N %		S %	
									Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.		
5	MeO	O < > N	H	Dipicrate		176 - 8	MeOH	C ₃₃ H ₃₁ N ₉ O ₁₆ S	47,09	47,05	3,71	3,77	14,97	15,12	3,81	3,95
	MeO	O < > N	H	Fumarate	74	148 - 9	iso - PrOH	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₆ S	60,10	60,22	5,85	5,75	8,41	8,44	6,42	6,34
6	MeO	Me ₂ N	MeO	Monopicrate		139 - 40	MeOH	C ₂₆ H ₂₃ N ₆ O ₉ S	51,99	52,20	4,70	4,70	14,00	13,85	5,33	5,61
	MeO	Me ₂ N	MeO	Fumarate	73	135 - 6	EtOH - Et ₂ O	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₆ S	59,12	58,98	5,99	5,92	8,62	8,83	6,58	6,57
7	MeO	Et ₂ N	MeO	Oxalate		145 - 8	EtOH	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₆ S	58,87	59,03	6,38	6,37	8,58	8,43	6,55	6,79
	MeO	Et ₂ N	MeO	Fumarate	75	140 - 1	EtOH - Et ₂ O	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₆ S	60,60	61,12	6,45	6,46	8,15	8,47	6,22	6,48
8	MeO	< > N	MeO	Dipicrate		146 - 7	MeOH	C ₃₅ H ₃₃ N ₉ O ₁₆ S	48,33	48,21	4,06	4,05	14,49	14,70	3,69	3,88
	MeO	< > N	MeO	Fumarate	65	200	EtOH	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₆ S	61,46	61,53	6,30	6,44	7,96	7,92	6,08	6,18
9	MeO	O < > N	MeO	Monopicrate		184 - 5	MeOH	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₁₀ S ⁽³⁾	52,33	52,32	4,71	4,75	13,07	13,11	4,99	5,08
	MeO	O < > N	MeO	Fumarate	71	160 - 1	EtOH - Et ₂ O	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₇ S	58,97	58,96	5,90	5,93	7,93	7,99	6,05	6,11
10	MeO	< > N	MeO	Dipicrate		161 - 4	MeOH	C ₃₄ H ₃₃ N ₉ O ₁₆ S	47,71	47,59	3,89	3,84	14,73	14,72	3,75	3,96
	MeO	< > N	MeO	Fumarate	64	162 - 4	EtOH - Et ₂ O	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₆ S	60,80	61,19	6,08	6,08	8,18	8,42	6,24	6,53

(3) Oxygène Calc. % 24,90, Tr. % 24,82.

(Tableau II, suite)

N° X	R R	R'	Sel	Rendement %	P. F° C	Solvent de récrystal- lisation	Formule Moléculaire	A n a l y s e							
								C %		H %		N %		S %	
								Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.
11	Cl	Me ₂ N	H	Monopicrate	214 - 6	MeOH	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₆ O ₇ S (4)	50,13	49,93	4,03	3,90	14,62	14,53	5,58	5,71
	Cl	Me ₂ N	H	Fumarate	149 - 51	EtOH - Et ₂ O	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ S (5)	57,19	57,19	5,24	5,10	9,10	9,16	6,94	7,03
12	Cl	Et ₂ N	H	Dipicrate	166 - 9	MeOH	C ₃₂ H ₃₀ ClN ₉ O ₁₄ S (6)	46,18	46,31	3,63	3,78	15,15	15,44	3,85	3,93
	Cl	Et ₂ N	H	Fumarate	125 - 7	iso - PrOH	C ₂₄ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ S	58,81	59,04	5,76	5,81	8,58	8,44	6,54	6,43
13	Cl	Me ₂ N	MeO	Monopicrate	172 - 6	MeOH	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₆ O ₈ S	49,63	49,69	4,17	4,12	13,89	13,85	5,29	5,26
	Cl	Me ₂ N	MeO	Fumarate	130 - 4	iso - PrOH	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S (7)	56,14	56,51	5,33	5,31	8,54	8,64		
14	Cl	Et ₂ N	MeO	Dipicrate	149 - 51	MeOH	C ₃₃ H ₃₂ ClN ₉ O ₁₅ S	45,97	45,75	3,74	3,74	14,62	14,34	3,72	3,76
	Cl	Et ₂ N	MeO	Oxalate	124 - 7	EtOH - Et ₂ O	C ₂₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S	55,92	55,83	5,71	5,70	8,51	8,43	6,49	6,49
15	Cl	<>N	H	Monopicrate	191 - 4	MeOH	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₆ O ₇ S	52,73	52,67	4,43	4,40	13,67	13,60	5,21	5,28
	Cl	<>N	H	Fumarate	176 - 8	EtOH	C ₂₅ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ S	59,81	59,77	5,62	5,61	8,37	8,27	6,39	6,53

(4) Cl Calc. % 6,17, Tr. % 6,39.

(5) Cl Calc. % 7,67, Tr. % 7,82.

(6) Cl Calc. % 4,26, Tr. % 4,23.

(7) Cl Calc. % 7,21, Tr. % 7,55, Oxygène Calc. % 16,26, Tr. % 16,51.

(Tableau II, suite)

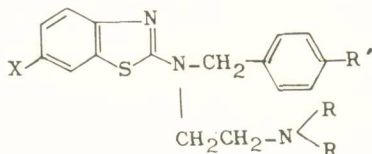
N°	X	R R	R'	Sel	Rendement %	P. F° C	Solvent de récrystal- lisation	Formule Moléculaire	A n a l y s e							
									C %		H %		N %		S %	
									Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.	Calc.	Trouv.		
16	Cl	$\langle \rangle$ N	MeO	Monopicrate		214 - 7	MeOH	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₆ O ₈ S	52,13	52,00	4,53	4,50	13,03	12,84	4,97	5,02
	Cl	$\langle \rangle$ N	MeO	Fumarate	62	193 - 5	EtOH	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O ₅ S	58,69	58,65	5,68	5,71	7,90	7,75	6,03	6,04
17	Me	Me ₂ N	H	Monopicrate		180 - 5	MeOH	C ₂₃ H ₂₆ N ₆ O ₇ S	54,14	54,24	4,72	4,77	15,15	15,58	5,79	5,76
	Me	Me ₂ N	H	Fumarate	80	175 - 6	EtOH - Et ₂ O	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₄ S	62,56	62,30	6,16	6,22	9,52	9,72	7,26	7,51
18	Me	Et ₂ N	H	Dipicrate		157 - 60	MeOH	C ₃₃ H ₃₃ N ₉ O ₁₄ S	48,83	48,96	4,10	4,33	15,53	15,30	3,95	4,25
	Me	Et ₂ N	H	Fumarate	93	116 - 8*	iso - PrOH	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₄ S					8,95	8,90	6,83	6,84
19	Me	Me ₂ N	Me	Monopicrate		161 - 4	MeOH	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₇ S (8)	54,92	55,07	4,96	5,13	14,78	14,43	5,64	5,86
	Me	Me ₂ N	Me	Fumarate	71	131 - 3	iso - PrOH	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₄ S	63,27	63,48	6,41	6,33	9,23	9,09		
20	EtO	Me ₂ N	H	Dipicrate		163 - 5	MeOH	C ₃₂ H ₃₁ N ₉ O ₁₅ S	47,23	47,11	3,84	3,95	15,49	15,58		
	EtO	Me ₂ N	H	Fumarate	66	165 - 6	EtOH - Et ₂ O	C ₂₄ H ₂₀ N ₃ O ₅ S	61,13	61,20	6,20	6,17	8,91	9,08		
21	MeO	Me ₂ N	Cl	Dipicrate		178 - 80	MeOH	C ₃₁ H ₂₈ ClN ₉ O ₁₅ S	44,63	44,37	3,38	3,40	15,12	14,83		
	MeO	Me ₂ N	Cl	Fumarate	69	121 - 2*	EtOH - Et ₂ O	C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S	56,14	55,87	5,33	5,36	8,54	8,41		









(8) Oxygène Calc. % 19,70, Tr. % 19,33.

* Produits hygroscopiques.

TABLEAU II_A BENZOTHIAZOLES

Spectres d'absorption dans l' I. R.



X	R R > N	R'	Thiazole I ν (C = N) (cm ⁻¹)	ν (C = C) (cm ⁻¹)	Thiazole II ν (S - C = N) (cm ⁻¹)
MeO	Me ₂ N	H	1600	1570	1545 - 1540
MeO	 N	H	1595	1560	1535
MeO	 N	H	1590	1560	1540 - 1535
MeO	O  N	H	1590	1560	1535
MeO	Me ₂ N	MeO	1595	1555	1530
MeO	Et ₂ N	MeO	1590	1560 - 1555	1530 - 1525
MeO	 N	MeO	1595	1560	1540
MeO	O  N	MeO	1590	1560	1535
MeO	 N	MeO	1595	1560	1535
Cl	Me ₂ N	H	1595	1555	1535
Cl	Et ₂ N	H	1590 - 1585	1550	1525
Cl	Me ₂ N	MeO	1590 - 1585	—	1520
Cl	Et ₂ N	MeO	1585	—	1525 - 1520
Cl	 N	H	1590	1560 - 1555	1525
Cl	 N	MeO	1595	1560	1540 - 1535
Me	Me ₂ N	H	1600	1570 - 1565	1545 - 1540
Me	Et ₂ N	H	1585	1555	1535
Me	Me ₂ N	Me	1600	1560	1530
EtO	Me ₂ N	H	1600	1560	1540
MeO	Me ₂ N	Cl	1600	1560	1540

Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Ι Σ

Εἰς τὴν παροῦσαν ἐργασίαν μελετᾶται ἡ σύνθεσις καὶ παρέχονται συνοπτικὰ στοιχεῖα τῆς φαρμακολογικῆς δράσεως σειρᾶς ἕξ 6 - ὑποκατεστημένων 2 - [N - (Διαλκυλαμινο - αιθυλο) - βενζυλαμινο] - βενζοθειαζολίων. Γενικῶς ἡ σύνθεσις τῶν ἀνωτέρω παραγῶγων ἐπιτυγχάνεται διὰ κυκλώσεως τῶν ἀντιστοίχων θειουριῶν, τῇ βοθηθεῖα βρωμίου. Τὰ παρασκευασθέντα προϊόντα ὑπεβλήθησαν εἰς φαρμακολογικὸν ἔλεγχον ὑπὸ τὴν μορφήν τῶν φουμαρικῶν ἀλάτων των, τινὰ δ' ἕξ αὐτῶν παρουσιάζουν ἀξιοσημεῖωτον ψυχότροπον, ἀναλγητικὴν, σπασμολυτικὴν καὶ ἀδρενολυτικὴν δράσιν. Ὁ ἔλεγχος τῆς ἀγγειοδιασταλτικῆς ἐνεργείας ἐπὶ τοῦ ἐγκεφάλου τοῦ κονίκλου, γενόμενος διὰ τέσσαρα ἐκ τῶν προϊόντων τῆς σειρᾶς ταύτης, κατέδειξεν ὅτι ταῦτα ἀξάνουν τὴν ἐγκεφαλικὴν κυκλοφορίαν.

BIBLIOGRAPHIE

1. M. M. Mosnier, French Patent, (1943) 913, 161.
2. C. P. Hutter - C. Djerassi - W. L. Becars - R. L. Mayer et C. R. Scholz, J. Am. Chem. Soc., **68** (1946), 1999.
3. E. Schwartz et J. Reicher, Ann. Allergy, **7** (1949), 320.
4. S. Saijo, J. Pharm. Soc. Japan, **72** (1952), 1009.
5. N. B. Chapman et M. Taylor, J. Chem. Soc., (1961), 1908-18.
6. J. E. Hodgkins et N. R. Reeves, J. Org. Chem., **29** (1964), 3098-9.
7. P. Bassignana - Cogrossi et M. Candino, Spectrochim. Acta, **19** (1963), 1885-97.
8. I. A. Kaye et C. L. Parris, J. Org. Chem., **16** (1951), 1859-63.
9. La préparation de N-(méthoxy-6 benzothiazolyl-2) - benzamide par benzylation dans une solution de soude caustique selon la méthode de P. N. Bhargava et S. C. Charma a donné une très petite quantité du produit.
10. P. N. Bhargava et S. C. Sharma, Bull. Chem. Soc. Japan, **35** (1962), 942-5.