

CASE 1928 I⁺A



3 0 9 1 7 1

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
HETEROCICLICOS CONDENSADOS", a favor de la firma suiza
J.R. GEIGY A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

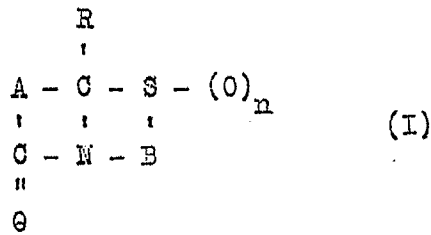
Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados, así como a los nuevos compuestos obtenibles por este procedimiento.

5. Se ha descubierto que se obtienen compuestos heterocíclicos de la fórmula general I

**POOR
QUALITY**



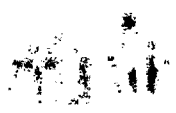
309171



5.

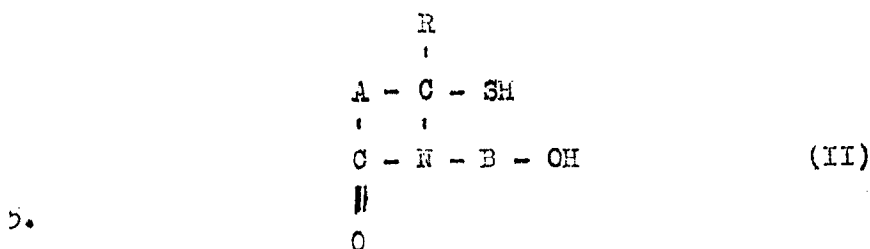
en que

10. R significa un radical arílico, substituido si se quiere por grupos de alquilo inferior, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcanoi lamino, alquilsulfamoilo o dialquilsulfamoilo, por grupos de hidroxilo, amino, sulfo, sulfamoilo o trifluorometilo y/o por átomos de halógeno,
15. A y B independientemente uno de otro, significan cada uno un radical etilénico o trimetilénico (substituido eventualmente por radicales de alquilo y/o fenilo), el radical o-fenilénico o el radical o-bencilénico, en cuyo caso un eventual núcleo bencénico puede
20. estar substituido por radicales de alquilo inferior o alcoxi y/o halógeno, y
- n significa 0 o 1,
25. si se somete a condiciones de desdoblamiento de ácido un éster reactivo de un alcohol de la fórmula general II





3 0 9 1 7 1



en que A, B y R tienen el significado ya expuesto,

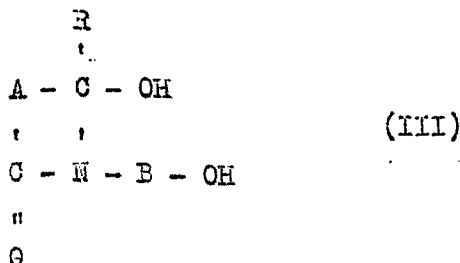
10. En concepto de ésteres reactivos entran sobre todo en consideración los sulfatos, los sulfonatos (en particular los arilsulfonatos, por ejemplo el sulfonato de benceno o el sulfonato de p-tolueno) o los haluros (por ejemplo, el cloruro o el bromuro). En concepto de agentes desdobladores de ácido entran en consideración, por ejemplo, los carbonatos, acetatos, alcoholatos, hidróxidos y sulfuros alcalinos y alcalinotérreos o bases orgánicas, como en particular la trietilamina o la piridina. En concepto de disolventes son aptos, por ejemplo, los alcoholes o bien los hidrocarburos aromáticos o clorohidrocarburos con punto de ebullición superior a 100°, así como la piridina o la dimetilformamida. Las temperaturas para la reacción se hallan preferentemente entre 80 y 180°.
- 15.
- 20.

Los ésteres reactivos utilizables como materiales de partida pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar con sulfuro de hidrógeno, en presencia de ácidos los ésteres correspondientes de los compuestos de la fórmula general III

25.



3 0 9 1 7 1



5.

donde A, B y R tienen el significado ya expuesto.

10.

La oxidación de los compuestos de la fórmula general I con $n = 0$, preparables según este invento, para convertirlos en los compuestos con $n = 1$ se efectúa por medio de agentes de oxidación suaves, preferentemente peróxido de hidrógeno o reactivos que desprendan peróxido de hidrógeno. La reacción se lleva a cabo en medio acuosoalcohólico, de preferencia ligeramente ácido.

15.

20.

En los compuestos de la fórmula general I y en los correspondientes materiales de partida, R es, por ejemplo, fenilo, o-, m- y p-tolilo, 2,3-, 2,4-, 3,4-, 2,5- y 2,6-xililo, o-, m- y p-etil-fenilo, p-propil-fenilo, p-isopropil-fenilo, p-butil-fenilo, p-isobutil-fenilo, p-terciobutil-fenilo, alfa-fenil-p-tolilo, p-bifenililo, o-, m- y p-fluoro-fenilo, o-, m- y p-cloro-fenilo, o-, m- y p-bromofenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metil-4-cloro-fenilo, 2-metil-5-cloro-fenilo, alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolilo, alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-tolilo, 2,4,6-trimetil-fenilo, m-metoxi-fenilo, p-metoxi-

25.

3 0 9 1 7 1



fenilo, m-etoxi-fenilo, p-etoxi-fenilo, p-metiltio-fenilo, o-hidroxi-fenilo, m-hidroxi-fenilo, p-hidroxi-fenilo, 2-hidroxi-4-metil-fenilo, 2-hidroxi-5-metil-fenilo, p-metil-sulfonil-fenilo, p-acetamido-fenilo, m-acetamido-fenilo, 5. m-amino-fenilo, 3-acetamido-4-cloro-fenilo, 3-amino-4-cloro-fenilo, 2-hidroxi-4-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-metoxi-fenilo, 3-sulfamoil-4-cloro-fenilo, m-dimetilsulfamoil-fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

A es, por ejemplo, etileno, trimetileno, fenil-etileno, 2,2-dimetil-trimetileno, 1,2-difenil-etileno, 1,2-difenil-trimetileno, o-fenileno, 4-metilo-o-fenileno, 3-cloro-o-fenileno, 4-cloro-o-fenileno, 3,6-dicloro-o-fenileno, 3,4,5,6-tetracloro-o-fenileno, 4-metoxi-o-fenileno u o-bencileno.

15. B es, por ejemplo, etileno, trimetileno, metil-etileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, etil-etileno, 2,2-dimetil-trimetileno, o-fenileno, 4-metil-o-fenileno, 3-cloro-o-fenileno, 4-cloro-o-fenileno, 4-metoxi-o-fenileno u o-bencileno.

20. Los radicales no simétricos de los bivalentes reseñados para A y B pueden hallarse fundamentalmente en la molécula de la materia final en las diversas disposiciones posibles.

25. Los nuevos compuestos, preparables según este invento de manera sencilla y en general con buen rendimiento, se distinguen sorprendentemente por valiosas propiedades farmacológicas. Estos compuestos poseen en particular actividad antiinflamatoria, potenciadora de la narcosis, anticonvulsiva y analgésica, al mismo tiempo que toxicidad

309171

- relativamente escasa. La actividad antiinflamatoria de los compuestos de la fórmula general I se desprende, por ejemplo, de los ensayos en la peritonitis por formalina en los animales de laboratorio. Con la administración de 200 mg por kg de peso corporal, per os, a las ratas, la 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, la 9b-(p-tolil)-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona y la 9b-(p-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, por ejemplo, causan un descenso de la exudación, en comparación con los ensayos de control, de más del 45%. Resultados igualmente favorables proporcionan también, por ejemplo, los ensayos sobre influencia del edema por formalina y del edema por albúmina de la pata de la rata, así como de los granulomas experimentales, y lo mismo los ensayos sobre la acción disminuidora de la fiebre en la rata.

El empleo terapéutico de los compuestos de la fórmula general I se efectúa principalmente por vía oral o rectal; pero también se los puede administrar por vía parenteral, en forma de dispersiones acuosas preparadas con ayuda de disolventes y/o emulgentes.

Los compuestos de la fórmula I, y en particular los que tienen grupos hidroxílicos o amínicos como sustituyentes de R, pueden emplearse también como productos intermedarios, por ejemplo para la preparación de otras materias de valor farmacológico.

Los ejemplos que siguen tienen por fin explicar con más detalle el procedimiento de este invento, pero no representan en absoluto las únicas modalidades de realización. Las temperaturas están indicadas en grados centígra-

3 0 9 1 7 1



dos. Las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como el gramo al centímetro cúbico.

EJEMPLO 1.

5. 34,6 partes de 2-(3'-bromopropil)-3-hidroxil-3-fenil-ftalimidina $\overline{1}$ = 2-(3'-bromopropil)-3-hidroxil-3-fenil-1-isoindolinona $\overline{2}$, preparada a base de N-(3'-bromopropil)-ftalimida y bromuro de fenil-magnesio, se disuelven en 1600 partes de ácido acético glacial y se combinan con 35 partes de ácido sulfúrico al 92%. A continuación se introduce sulfuro de hidrógeno durante 24 horas. Luego se vierte la solución amarilla en 8000 partes de agua helado, se la neutraliza con unas 240 partes de hidrocarbonato sódico y se disuelve en éter el aceite que entonces se segrega. Después de secar y evaporar, se obtienen 35 partes de 2-(3'-bromopropil)-3-mercapto-3-fenil-ftalimidina bruta.
- 10.
- 15.

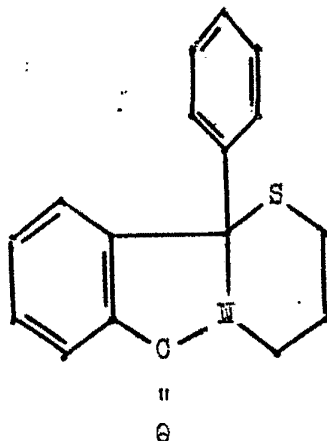
El producto bruto se disuelve, bajo atmósfera de nitrógeno, en 200 partes de alcohol isopropílico y se combina con una solución de 2,5 partes de sodio en 300 partes de alcohol isopropílico. Se hierve la mezcla durante 5 horas, se la filtra y se la concentra en vacío. El residuo se recristaliza por dos veces en acetato de etilo. Se obtiene así la 10b-fenil-3,4-dihidro-2H $\overline{1,3}$ tiazino $\overline{2,3-a}$ isoindol-6(10bH)-ona, de la fórmula

20.

3 0 9 1 7 1



5.



10.

y punto de fusión 163-165°.

De manera análoga se obtiene, empleando 2-(2'-bromoetil)-3-hidroxi-3-fenil-ftalimidina como material de partida, la 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isocindol-5 (9bH)-ona, de punto de fusión 104-106°.

EJEMPLO 2.

33,2 partes de 2-(2'-bromoetil)-3-hidroxi-3-fenil-ftalimidina se disuelven en 1600 partes de ácido acético glacial y se combinan con 10,4 partes de anhídrido de ácido acético y 35 partes de ácido sulfúrico al 92%. Se introduce sulfuro de hidrógeno durante 120 horas, se vierte el conjunto en 8000 partes de agua helada y se disuelve en éter el aceite que entonces se segrega. Después de secar y evaporar la solución etérea, se obtienen 34 partes de un compuesto mercapto oleoso.

Se disuelve éste en 500 partes de clorobenceno y, después de añadir 17 partes de carbonato potásico, se hier-

3 091 71



ve en reflujo durante 15 horas. Luego se filtra la solución y se la concentra en vacío. El producto oleoso se mezcla con un poco de éster acético y cristaliza pronto. Se obtiene así la 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isoindol-5-(9bH)-ona, de punto de fusión 104-106°.

Esta reacción de cierre del anillo se logra también mediante ebullición del compuesto bromo-mercúptico en piridina.

10. EJEMPLO 3.

Se disuelven en 150 partes de alcohol 26,7 partes de 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona y se combinan con 50 partes de peróxido de hidrógeno al 30% y 3 partes de ácido acético glacial. Se hierve la solución en reflujo durante una hora y luego se la deja enfriar con agitación. El producto, que cristaliza en forma incolora, es separado filtrando por succión a 0° y a continuación se recristaliza en etanol absoluto. Se obtiene así el 1-óxido de 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 178-179°.

De manera análoga se obtiene, a partir de la 10b-(p-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino-[2,3-a]isoindol-6(10bH)-ona, el 1-óxido de 10b-(p-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[2,3-a]isoindol-6(10bH)-ona, de punto de fusión 180-183°.



3 0 9 1 7 1

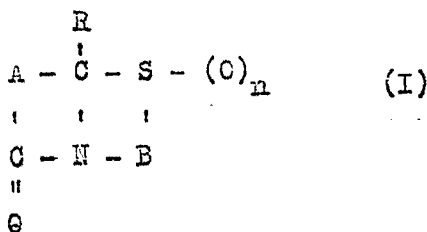
NOTA

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 1629/64 del 11 de febrero de 1964.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados, que se caracteriza por prepararse un compuesto de la fórmula general I

10.



15.

en que

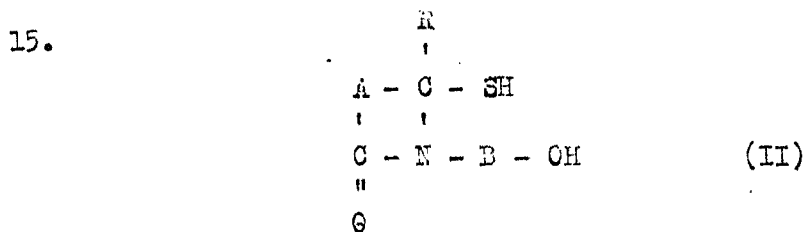
20.

R significa un radical arílico, substituído si se quiere por grupos de alquilo inferior, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilamino, dialquilamino, alcenilamino, alquilsulfamoilo o dialquilsulfamoilo, por grupos de hidroxilo, amino, sulfo, sulfamoilo o trifluorometilo y/o por átomos de halógeno,



3 0 9 1 7 1

- A y B, independientemente uno de otro, significan cada uno un radical etilénico o trimetilénico (eventualmente substituído por radicales de alquilo y/o fenilo), el radical o-fenilénico o el radical o-bencilénico, en cuyo caso un eventual núcleo bencénico puede estar substituído por radicales de alcoli o alquilo inferior y/o halógeno, y
5. \underline{n} significa 0 o 1,
10. sometiendo un éster reactivo de un compuesto de la fórmula general II



20. en que
- R, A y B tienen el significado ya expuesto,
- a condiciones de desdoblamiento de ácido y, si se quiere,
25. oxidando el producto para convertirlo en el correspondiente sulfoxido.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos heterocíclicos condensados.



3 091 71

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de febrero de 1965.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

D. P. ^{JAI ME ISERN}