

309172



309172

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

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

- . -

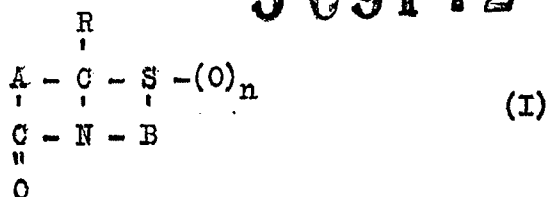
MEMORIA DESCRIPTIVA

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



3 0 9 1 7 2



en que

R significa un radical arílico, substituído si se quiere por un grupo de alkilo inferior, alcoxi, alkiltio, alkil-sulfonilo, alkilamino, dialkilamino, alcancilamino, alkilsulfamoilo o dialkilsulfamoilo, por grupos de hidroxilo, amino, sulfó, sulfamilo o trifluorometilo y/o por átomos de halógeno,

A y B, independientemente uno de otro, significan cada uno un radical etilénico o trimetilénico (substituído eventualmente por radicales de alkilo 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 alkilo inferior o alcoxi y/o halógeno, y

n significa 0 a 1,

15. si se hace reaccionar un ácido gamma- o delta-cetocarboxílico, o un derivado suyo, correspondientes a la fórmula general II



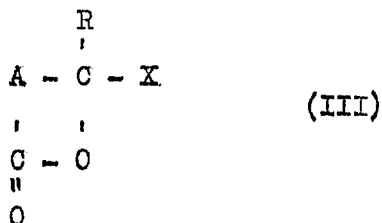
3 091 72



en que

X significa el grupo hidroxílico, cloro, bromo o un grupo inferior alcoxi o alcanoiloxi, en particular acetoxi, y

5. R y A tienen el significado expuesto en la fórmula general I, compuesto que también puede hallarse, total o parcialmente, en la forma tautómera correspondiente a la fórmula general III



10. con un compuesto de la fórmula general IV



en que B tiene el significado expuesto en la fórmula general I,

15. y, si se quiere, se oxida el producto (m = 0) para formar el correspondiente sulfóxido (n = 1).



El procedimiento se caracteriza por someterse los compuestos de estas fórmulas generales a condiciones en que se desdobra agua, lo más sencillamente a calentamiento en un disolvente que se destile azeotrópicamente con el agua, como por ejemplo el clorobenceno o el o-diclorobenceno, o a calentamiento en presencia de un agente desdoblador de agua, como por ejemplo el cloruro de zinc o el perclorato de magnesio.

- 5.
- 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.
- 10.
- 15.

- 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-tercibutil-fenilo, alfa-fenil-p-tolilo, p-bifenililo, o-, m- y p-fluoro-fenilo, o-, m- y p-cloro-fenilo, o-, m- y p-bromo-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-metil-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-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-metilsulfonil-fenilo, p-acetamido-fenilo, m-acetamido-fenilo, m-amino-fenilo, 3-acetamido-4-cloro-fenilo, 3-amino-
- 20.
- 25.
- 30.



-4-clorofenilo, 2-hidroxi-4-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-cloro-fenilo, 2-hidroxi-5-metoxi-fenilo, 3-sulfamoil-4-cloro-fenilo, m-dimetil-sulfamoil-fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

5. A es, por ejemplo, etileno, trimetileno, feniletileno, 2,2-dimetil-trimetileno, 1,2-difenil-etileno, 1,2-difenil-trimetileno, o-fenileno, 4-metil-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-benzileno.

10. B es, por ejemplo, etileno, trimetileno, metiletileno, 1,1-dimetil-etileno, 1,2-dimetil-etileno, etiletileno, 2,2-dimetil-trimetileno, o-fenileno, 4-metil-o-fenileno, 3-cloro-o-fenileno, 4-cloro-o-fenileno, 4-metoxi-o-fenileno u o-benzileno.

15. 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.

20. Muchos de los compuestos que entran en consideración como materias de partida son conocidos o pueden prepararse por procedimientos generalmente conocidos. Como ejemplos de compuestos de las fórmulas generales II y III, cabe citar:

el ácido 3-benzoil-propiónico,

el ácido 3-(m-fluoro-benzoil)-propiónico,

el ácido 3-(p-fluoro-benzoil)-propiónico,

el ácido 3-(m-cloro-benzoil)-propiónico,

25. el ácido 3-(p-cloro-benzoil)-propiónico

el ácido 3-(p-bromo-benzoil)-propiónico,



- el ácido 3-(m-tolucil)-propiónico,
- el ácido 3-(p-tolucil)-propiónico,
- el ácido 3-(p-etil-benzoil)-propiónico,
- el ácido 3-(p-isopropil-benzoil)-propiónico,
5. el ácido 3-(p-tercibutil-benzoil)-propiónico,
- el ácido 3-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolucil)-propiónico,
- el ácido 3-saliciloil-propiónico,
- el ácido 3-(m-hidroxi-benzoil)-propiónico,
10. el ácido 3-(p-anisoil)-propiónico,
- el ácido 2-fenil-3-benzoil-propiónico,
- el ácido 2-fenil-3-(p-anisoil)-propiónico,
- el ácido 4-benzoil-butírico,
- el ácido 3,3-dimetil-4-benzoil-butírico,
15. el ácido 3,3-dimetil-4-(p-cloro-benzoil)-butírico,
- el ácido 2,3-difenil-4-benzoil-butírico,
- el ácido 2,3-difenil-4-(p-anisoil)-butírico,
- el ácido o-benzoil-benzoico,
20. el ácido o-(m'-fluoro-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-fluoro-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(m'-cloro-benzoil)-benzoico,



- el ácido o-(p'cloro-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-bromo-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(m'-toluoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-toluoil)-benzoico,
- 5. el ácido o-(p'-etil-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-isopropilbenzoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-tercibutil-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m'-toluoil)-benzoico,
- el ácido o-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-p'-toluoil)-benzoico,
- 10. el ácido o-saliciloil-benzoico,
- el ácido o-(m'-hidroxi-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-hidroxi-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(m'-anisoi)-benzoico,
- 15. el ácido o-(p'-anisoi)-benzoico,
- el ácido o-(p'-etoxi-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(p'-metiltio-benzoil)-benzo_ico,
- el ácido o-(p'-metilsulfonil-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(m'-amino-benzoil)-benzoico,
- el ácido o-(m'-acetamido-benzoil)-benzoico,
- 20. el ácido o-(p'-acetamido-benzoil)-benzoico,

309172



- el ácido o-(m'-dimetilsulfamoil-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(3,4-dicloro-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(2,4-dimetil-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(2,5-dimetil-benzoil)-benzoico,
5. el ácido o-(3,4-dimetil-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(5-cloro-saliciloil)-benzoico,
el ácido o-(2-hidroxil-5-metil-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(2-hidroxil-5-metoxil-benzoil)-benzoico,
10. el ácido o-(3-amino-4-cloro-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(3-acetamido-4-cloro-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(3-sulfamoil-4-cloro-benzoil)-benzoico,
el ácido o-(2,4,6-trimetil-benzoil)-benzoico,
el ácido 2-benzoil-3-cloro-benzoico,
el ácido 2-benzoil-3,4,5,6-tetracloro-benzoico,
15. el ácido 2-(p-cloro-benzoil)-3-cloro-benzoico
el ácido 2-(p-cloro-benzoil)-3,4,5,6-tetracloro-benzoico,
el ácido 2-naftoil-benzoico,
el ácido o-fenacil-benzoico,
el ácido o-benzoil-fenilacético,

3 091 72



el éster metílico de ácido o-benzoil-benzoico,
la 3-cloro-3-fenil-ftalida,
la 3-metoxi-3-fenil-ftalida, y
la 3-acetoxi-3-fenil-ftalida.

5. Como materias de partida de la fórmula general IV
cabe citar:

el 2-amino-etantiol,

el 1-amino-2-propantiol,

el 2-amino-1-propantiol,

10. el 1-amino-2-metil-2-propantiol,

el 1-amino-2-butantiol,

el 2-amino-3-butantiol,

el o-amino-bencentiol (o-aminotiofenol),

el 2-amino-4-cloro-bencentiol,

15. el 3-amino-1-propantiol,

el 2,2-dimetil-3-amino-1-propantiol, y

el o-amino-alfa-toluentiol (o-aminobencilmercaptano).

20. Para preparar los compuestos de este invento, se
hace actuar una amina de la fórmula general IV, en presencia
o ausencia de un disolvente, como por ejemplo tolueno,



- clorobenceno, xileno, o-clorotolueno, o-diclorobenceno o alcohol amílico, a temperaturas de 100-250º aproximadamente, sobre un ácido cetocarboxílico o un derivado de éste correspondientes a la fórmula general II y/o III. La condensación según este invento se desarrolla con desdoblamiento a la
5. cantidad equimolar del compuesto H-X y agua y puede en ocasiones favorecerse por medio de agentes desdobladores de agua, como por ejemplo el cloruro de zinc, o por destilación azeotrópica del agua de la reacción o respectivamente en alcohol liberado
10. o del ácido acético liberado.

- 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,
15. potenciadora de la narcosis, anticonvulsiva y analgésica, al mismo tiempo que toxicidad relativamente escasa. La actividad antiinflamatoria de los compuestos de la fórmula general I se desprenden, por ejemplo, de los ensayos en la peritonitis por formalina en los animales de laboratorio. Con la administración
20. de 200 mg por kg de peso corporal, per os, a las ratas, la 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a7-isoindol-5(-bH)-ona, la 9b-(p-tolil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a7-isoindol-5(9bH)-ona y la 9b-(p-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a7-isoindol-5(9bH)-ona, por ejemplo, causan un descenso de la exudación, en comparación con los ensayos de control, de más de 45%. Resultados
25. igualmente favorables proporcionan también, por ejemplo, los ensayos sobre la 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
30. de la fiebre en la rata.

309172



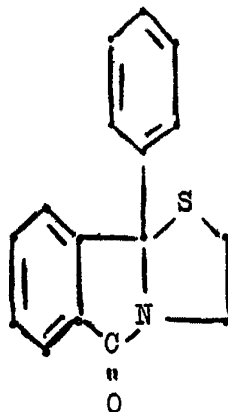
5. El empleo terapéutico de los compuestos de la fórmula general I se efectúa principalmente por vía oral, o rectal; pero también se los puede administrar por vía parenteral, en forma de dispersiones acuosas, preparadas con ayuda de disolventes y/o emulgentes.

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

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

EJEMPLO 1.

5. Se mantienen durante 1 hora a 150°, en matraz abierto, 22,6 partes de ácido o-benzoil-benzoico y 9,4 partes de 2-amino-etantioi. Después del enfriamiento, se recristaliza en benceno el producto bruto. Se obtiene así la 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo- $\overline{2,3}$ -isoindol-5(9bH)-ona, de la fórmula



y punto de fusión 104-106°.

De manera análoga se obtienen:

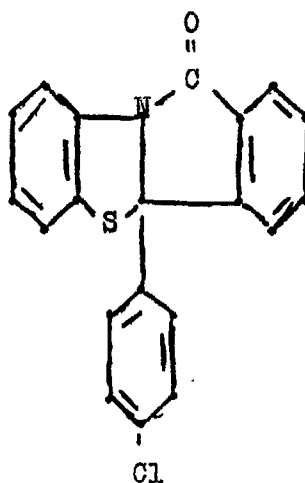
10. a) la 9b-(p-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo $\overline{2,3}$ -isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 86-88°, a partir de ácido o-(p'-anisoi)-benzoico y 2-amino-etantioi;
- b) la 9b-(p-cloro-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo $\overline{2,3}$ -isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 125-129°;



- c) la 9b-(p-bromo-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/iso-indol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 154-156°;
- d) la 9b-(p-fluoro-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/iso-indol-5(9bH)-ona, de punto de ebullición 190-200°/0,005 Torr, amorfa, y
- e) la 9b-(p-tolil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 85-86°.

EJEMPLO 2.

10. 26,2 partes de ácido o-(p'-cloro-benzoil)-benzoico, y 12,8 partes de o-amino-bencentiol (o-amino-tiofenol) se calientan a 200° y se mantienen a esta temperatura durante 1 hora. Después del enfriamiento, se recristaliza el producto bruto en acetato de etilo. Se obtiene así la 4b-(p-clorofenil)-isocindolo/1,2-b/benzotiazol-11(4bH)-ona, de la fórmula



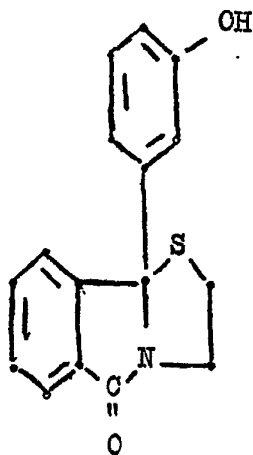
15. y punto de fusión 200-201°.



309172

EJEMPLO 3.

- Se calientan hasta ebullición 24,2 partes de ácido o-(m'-hidroxi-benzoil)-benzoico y 7,7 partes de 2-aminoetantiol con 200 volúmenes de clorobenceno. Se deja destilar despacio el clorobenceno con el agua de la reacción hasta que, al cabo de 1 a 2 horas aproximadamente, el punto de condensación ha subido a 130°. Después del enfriamiento se precipita el producto por adición de éter de petróleo y a continuación se recrystaliza en metanol. Se obtiene así la 9b-(m-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isocindol-5-(9bH)-ona, de la fórmula
- 5.
- 10.



y punto de fusión 185-187°.

De manera análoga se preparan:

- a) la 9b-(m-cloro-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isocindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 134-136°;
- 15.

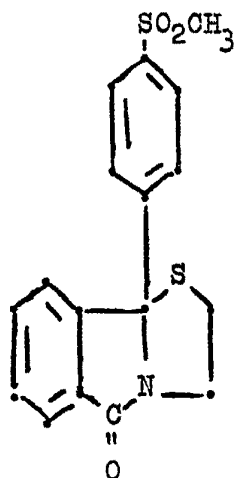


- b) la 9b-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-p-tolil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de ebullición 200-210 $\frac{2}{0,2}$ Torr, amorfa;
5. c) la 9b-(m-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 140-143 $\frac{2}{2}$;
- d) la 9b-(m-tolil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 100-103 $\frac{2}{2}$;
- e) la 9b-(2',4'-xilil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 122-124 $\frac{2}{2}$;
10. f) la 9b-(p-hidroxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 230-232 $\frac{2}{2}$;
- g) la 9b-(p-etil-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de ebullición 210-220 $\frac{2}{0,025}$ Torr;
15. h) la 9b-(p-etoxi-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 100-101,5 $\frac{2}{2}$;
- i) la 9b-(m-fluoro-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 92-96 $\frac{2}{2}$;
20. j) la 9b-(alfa, alfa, alfa-trifluoro-m-tolil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 100-103 $\frac{2}{2}$;
- k) la 9b-(3',4'-xilil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 153-155 $\frac{2}{2}$, y
25. l) la 9b-(2',5'-xilil)-2,3-dihidro-tiazolo/2,3-a/isoindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 100-101,5 $\frac{2}{2}$.

3 091 72

EJEMPLO 4.

- 30,4 partes de ácido o-(p'-metilsulfonil-benzoil)-benzoico y 8,1 partes de 2-amino-etantiool se calientan a punto de ebullición con 300 volúmenes de p-cloro-tolueno. Mediante destilación azeotrópica, se destila junto con el p-cloro-tolueno el agua originada en la reacción, hasta que al cabo de unas 2 horas se llega al punto de ebullición de 160°. Se separa el resto del clorotolueno por destilación en vacío y se hiere varias veces con benceno el residuo obscuro. Se evaporan los extractos hasta sequedad y se recristaliza varias veces en metanol el producto bruto que queda. Se obtiene así la 9b-(p-metilsulfonil-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isocindol-5(9bH)-ona, de la fórmula



y punto de fusión 130-133°.

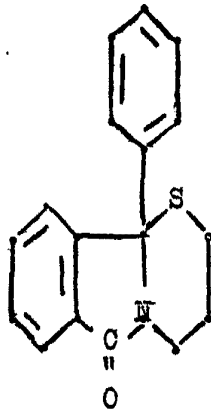
20. De manera análoga se prepara la 9b-(3',4'-dicloro-fenil)-2,3-dihidro-tiazolo[2,3-a]isocindol-5(9bH)-ona, de punto de fusión 134-135°.



3 091 72

EJEMPLO 5.

5. Se calientan a punto de ebullición 22,6 partes de ácido o-benzoil-benzoico, 9,1 partes de 3-amino-1-propantiol y 100 volúmenes de clorobenceno. Por destilación azeotrópica se destila con clorobenceno el agua de la reacción hasta que, al cabo de unas 6 horas, se llega al punto de ebullición del clorobenceno puro. A continuación se evapora en vacío hasta sequedad, se disuelve el residuo en benceno y se le lava con solución de bicarbonato sódico. Concentrando la solución bencénica cristaliza la 10b-fenil-3,4-dihidro-2H-1,3-tiazino[2,3-a]isoindol-6(10bH)-ona, de la fórmula
- 10.



y punto de fusión 163-165°.

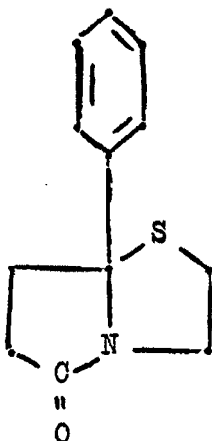
15. De manera análoga se preparan:
- a) la 10b-(p-cloro-fenil)-3,4-dihidro-2H-1,3-tiazino[2,3-a]isoindol-6(10bH)-ona, de punto de fusión 125-127°;



- b) la 10b-(p-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[2,3-a]isoindol-6(10bH)-ona, de punto de fusión 117-119°, y
- c) la 10b-(alfa,alfa,alfa-trifluoro-m-tolil)-3,4-dihidro-2H-[1,3]tiazino[2,3-a]isoindol-6(10bH)-ona, de punto de fusión 152-154°.

EJEMPLO 6.

Se calientan a 150°, durante 2 horas, 17,8 partes de ácido 3-benzoil-propiónico y 8 partes de 2-amino-etanol. Se disuelve el residuo en acetato de etilo, se le filtra por succión sobre carbón y se le concentra. Mediante recristalización en bencina se obtiene la 7a-fenil-2,3,7,7a-tetrahidro-pirrollo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona pura, de la fórmula



15. y punto de fusión 73°.

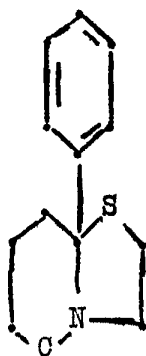
De manera análoga se preparan los compuestos siguientes:



- a) la 7a-(p-metoxi-fenil)-2,3,7,7a-tetrahidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona, de punto de fusión 104°;
- b) la 6,7a-difenil-2,3,7,7a-tetrahidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona, de punto de fusión 107°; y
- 5. c) la 7a-(o-hidroxi-fenil)-2,3,7,7a-tetrahidro-pirrolo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona, de punto de fusión 177°.

EJEMPLO 7.

Se calientan durante una hora 19,2 partes de ácido 4-benzoil-butírico, 8 partes de 2-amino-etantíol y 200 partes de clorobenceno, separando por destilación el agua y el clorobenceno. Luego se elimina en vacío el resto del clorobenceno, se disuelve el residuo en acetato de etilo caliente y se enfría, lo que hace que cristalice la 8a-fenil-hexahidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona, de la fórmula



En forma pura, el producto funde a 110°.

- 15. De manera análoga se obtienen:

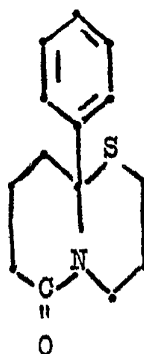


- a) la 7,7-dimetil-8a-(p-cloro-fenil)-hexahidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona, de punto de ebullición 152-153,5[±]/0,08 Torr; y
- b) la 7,7-dimetil-8a-fenil-hexahidro-5H-tiazolo[3,2-a]piridin-5-ona, de punto de ebullición 125-137,5[±]/0,08 Torr.
- 5.

EJEMPLO 8.

Se calientan a 170[±], durante 3 horas, 19,2 partes de ácido 4-benzoil-butírico y 9,1 partes de 3-amino-1-propaniol. Se extrae la mezcla reaccional con acetato de etilo y ligroína y, después de la clarificación, se concentran las soluciones, lo que hace que cristalice la 9a-fenil-hexahidro-2H,6H-pirrido[2,1-b][1,3]tiazin-6-ona, de la fórmula

10.



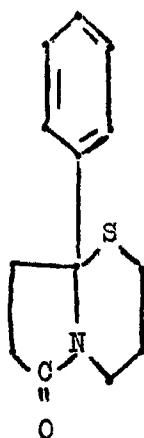
Después de recristalización en acetato de etilo, el producto funde a 138[±].



3 0 9 1 7 2

EJEMPLO 9.

5. Se calientan a 170°, durante 3 horas, 17,8 partes de ácido 3-benzoil-propiónico y 9,1 partes de 3-amino-propandiol. Luego se extrae el residuo con acetato de etilo caliente, se clarifica la solución y se la concentra, lo que hace que cristalice la 8a-fenil-tetrahidro-2H-pirrolol[2,1-b][1,3]tiazin-6(7H)-ona, de la fórmula



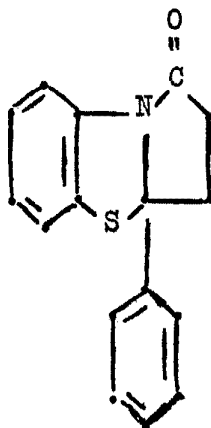
10. Mediante recristalización en ciclohexanon, se la obtiene en forma pura, de punto de fusión 122°.

EJEMPLO 10.

15. 17,8 partes de ácido 3-benzoil-propiónico, 13 partes de o-amino-bencentiol(o-amino-tiofenol) y 200 partes de clorobenceno se calientan durante 1½ horas de tal modo que se destile más o menos la mitad de clorobenceno con el agua que se origina. Luego se evapora en vacío el resto del clorobenceno, se disuelve el residuo en benceno, se le mezcla con ligroína y se deja cristalizar. Mediante recristalización en metanol se obtiene la 3a-fenil-3,3a-



dihidro-pirrol-2,1-benzotiazol-1(2H)-ona pura, de la fórmula



y punto de fusión 102°.

5. De manera análoga se prepara la 3a-(p-metoxi-fenil)-3,3a-dihidro-pirrol-2,1-benzotiazol-1(2H)-ona, de punto de fusión 118,3°.

EJEMPLO 11.

10. 26,7 partes de 9b-fenil-2,3-dihidro-tiazolo-2,3-a-iscindol-5(9bH)-ona se disuelven en 150 partes de alcohol 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 O₂ y seguidamente se recrystaliza 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^o.

5.

De manera análoga se obtiene, a partir de la 10b-(p-metoxifenil)-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^o.

10.

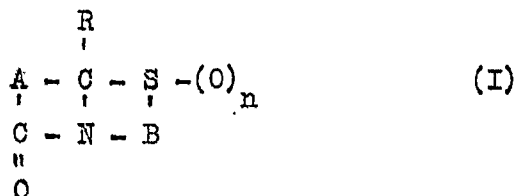
3 0 9 1 7 2



N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 1629/64 del 11 de febrero de 1964:

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



en que

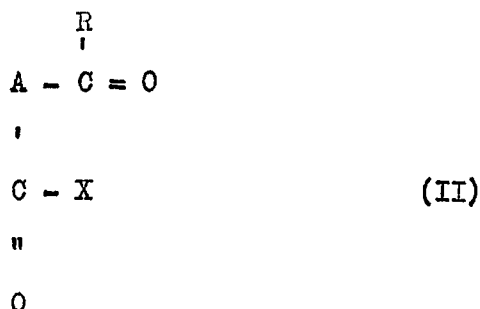
- R significa un radical arílico, substituído si se quiere por grupos de alkilo inferior, alcoxi, alkiltio, alkilsulfonilo, alkilamino, dialkilamino, alcancoilamino, alkilsulfamoilo o dialkilsulfamoilo, por grupos de hidroxilo, amino, sulfo, sulfamoilo o trifluorometilo y/o por átomos de halógeno,



5. A y B independientemente uno de otro, significan cada uno un radical etilénico o trimetilénico (eventualmente substituído por radicales de alkilo 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 alcoxi o alkilo inferior y/o halógeno, y

\underline{n} significa 0 o 1,

10. por reacción de un ácido gamma- o delta-cetocarboxílico, o de un derivado suyo, correspondientes a la fórmula general II



en que

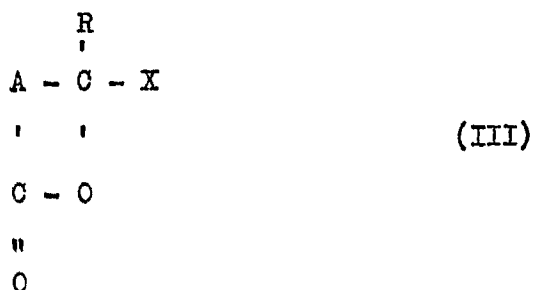
X significa el grupo hidroxílico, cloro, bromo o un grupo alcoxi o alcanciloxi inferior, y

15. R y A tienen el significado expuesto en la fórmula general I,

= 26 = 3 091 72



compuesto que también puede hallarse, total o parcialmente,
en la forma tautómera correspondiente a la fórmula general
III



5. con un compuesto de la fórmula general IV



donde B tiene el significado expuesto en la fórmula general I,

y, si se quiere, por oxidarse el producto convirtiéndolo en el correspondiente sulfoxido.

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



Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 27 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 10 de febrero de 1965

5.

p.a.

JAIIME ISERN
p. p.