

PATENTE DE INVENCION  
=====

19



Ref: I.C.I. Case No. Z/PH.19440.

32 9261

*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la producción de derivados de la tiazolidina".

=====

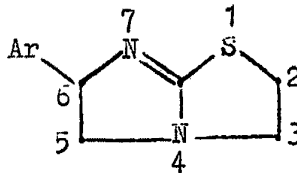
*Solicitante:* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES OF AUSTRALIA AND NEW ZEALAND LIMITED, entidad australiana, residente en 1, Nicholson Street, Melbourne C. 2., Victoria, Australia.

=====

Este invento se refiere a un nuevo procedimiento para la elaboración de productos químicos útiles como compuestos intermedios a compuestos biológicamente activos y/o que son en si biológicamente activos.  
5. También se refiere a compuestos químicos nuevos y de

utilidad. Una actividad biológica particular es el efecto antelmíntico de los productos de estos procedimientos.

5. Se sabe que ciertas imidazo(2,1-b)tiазoles incluyendo los que tienen la fórmula:-



- o las sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables de las mismas, en las que Ar es un grupo tienil, furil, fenil, halofenil, nitrofenil, aminofenil, trifluormetilfenil, naftil o benzil, y en particular ciertos compuestos preferidos, a saber: dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-(4-nitrofenil)-imidazo[2,1-b]tiазola hidrocioruro, dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-(4-aminofenil)imidazo[2,1-b]tiазola hidrocioruro, dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiазola hidrocioruro y dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-(2-tienil)imidazo[2,1-b]tiазola hidrocioruro, tienen propiedades útiles biológicas particularmente antelmínticas.

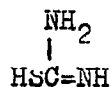
20. Ahora hemos descubierto un procedimiento por el que estos y otros compuestos y ciertos compuestos intermedios útiles por su síntesis se pueden manufacturar.

Por consiguiente proporcionamos un procedimiento para la manufactura de un compuesto de la fórmula:-





propionoxi y butiroxi. El procedimiento es de particular interés con respecto a ciertos compuestos valiosos para los cuales, que nosotros sepamos, no se conoce una síntesis de simplicidad comparable. Un procedimiento preferido se caracteriza porque R representa fenil, halofenil, nitrofenil, trifluormetilfenil, naftil, alcoxifenil, alquifenil, alquiltiofenil, ariltiofenil, metil, etil, benzil, hidroximetil, metoximetil, fenoximetil, feniltiometil, 2-tienil, 4-piridil y 2-furil; R' es hidrógeno, alquil, aril, alcaril o aralquil; y R'' es hidrógeno o, siempre que R' sea un sustitutivo distinto al hidrógeno, R'' puede ser también alquil, aril, alcaril o aralquil. El compuesto A es ácido tiociánico o isotiourea. A pesar de  $\text{HSCND}$  que consideramos que ésta última está en esta forma isomérica simbolizada por la fórmula:-



cuando entra en el ataque nucleofílico en el anillo de la aziridina, se comprenderá que el reactivo realmente añadido es tiourea y cambia a su forma tautomérica en el medio de la reacción. Por consiguiente, en el transcurso de esta descripción los términos tiourea e isotiourea se usan de una forma intercambiable. Debe entenderse también que el ácido tiociánico puede generarse in situ partiendo de sus sales, particularmente tiocianato sódico y potásico y un ácido apropiado. Nuestro procedimiento es particularmente útil para la manufactura



de compuestos de la Fórmula III en la que R representa  
fenil, 2- o 3- o 4-clorofenil, 3-bromofenil, 4-fluor-  
fenil, 2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 4-me-  
tilfenil, 4-metoxifenil, 3-trifluormetilfenil, 2,3,4-  
5. -triclorofenil, benzil, fenoximetil, feniltiometil,  
2-tienil y 2-furil y R' y R" son hidrógeno.

La reacción 1 se lleva a cabo convenientemente  
en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgáni-  
co miscible en agua, en presencia de un ácido. Alterna  
10. tivamente, también se puede llevar a cabo en un disol-  
vente orgánico en presencia de un ácido que sea capaz  
de actuar en el medio/donante <sup>como</sup> de protones. Los disol-  
ventes orgánicos apropiados son los alcoholes inferio-  
res o acetona, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilforma-  
15. mida y sulfolano. Son ácidos apropiados el sulfúrico,  
clorhídrico, nítrico, perclórico, p-toluenosulfónico,  
fosfórico, fórmico, acético, maleico, tiociánico y oxá-  
lico. Es preferible emplear un exceso de ácido, v.g.,  
en exceso al necesario para neutralizar las bases for-  
20. madas; dos o tres equivalentes molares por mol de azi-  
ridina resultan satisfactorios y la cantidad en exceso  
preferida de ácido es del orden de 0,1 a 0,5 mol. Las  
proporciones del reactivo no son de vital importancia,  
pero es conveniente emplear un ligero exceso de tio-  
25. úrea o ácido tiociánico respectivamente.

La temperatura de reacción para toda la reac-  
ción en general no queda constriñida a límites muy es-  
trechos; varía algo del ácido tiociánico a la tiourea  
y depende también de la naturaleza de los sustituido-  
30. res R' y R". Así, el cierre del anillo con ácido tio-



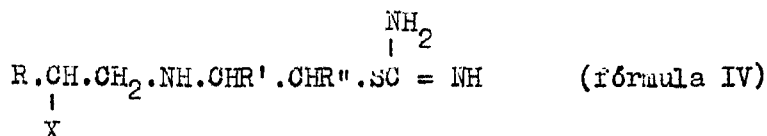
- ciánico tiene lugar a temperatura ambiente, pero se necesitan temperaturas elevadas cuando se trata de tiourea. En general, se obtienen los mejores resultados manteniendo la temperatura entre  $-10^{\circ}$  y  $50^{\circ}\text{C}$  sobre un período inicial de 5 a 60 minutos, seguido de calentamiento entre  $60^{\circ}$  y  $180^{\circ}\text{C}$  durante un período de  $1/4$  a 5 horas, preferiblemente de  $1/4$  a 2 horas, cuando se usa ácido tiociánico, y preferiblemente de 2 a 4 horas cuando se usa tiourea. También es posible el empleo de temperaturas superiores o inferiores.

- Hemos aislado un compuesto intermedio en este proceso de elaboración y, a pesar de que no deseamos limitarnos a la teoría, consideramos que la reacción tiene lugar en dos etapas. En la primera etapa se forma una sal intermedia, a saber: sal de isotiouronio según se expone en el Ejemplo 32 método A, cuando se usa tiourea, y una sal de tiocianato de la fórmula  $\text{R} \cdot \underset{\text{X}}{\text{CH}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CHR}' \cdot \text{CHR}'' \cdot \text{SCN} \cdot \text{Acido}$ , cuando se usa ácido tiociánico; en la segunda etapa la citada sal intermedia se cicla al anillo de la tiazolidina. En el caso de la sal de isotiouronio la sal intermedia puede aislarse si se desea y realizarse las dos etapas por separado, mientras que el anillo de la sal de tiocianato se cierra más rápidamente. Las condiciones relativas a temperatura son las mismas virtualmente que cuando se realiza la reacción en una sola etapa; se usan temperaturas de  $-10^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $5^{\circ}$  a  $30^{\circ}\text{C}$  y tiempos de reacción de 5 a 60 minutos para la primera etapa para que se forme la sal. Se usan temperaturas de  $60^{\circ}$  a  $180^{\circ}\text{C}$  en la segunda etapa para dar lugar



5. al cierre del anillo; se mantienen temperaturas de 80° a 120°C durante 2 a 4 horas cuando se usa tiourea, pero también se puede realizar la operación a temperaturas superiores o inferiores a las indicadas. En un medio acuoso u orgánico-acuoso no se consiguen grandes mejoras de rendimiento por encima de los 120°C.

10. Por consiguiente proporcionamos también un procedimiento que comprende el reaccionar un compuesto de la Fórmula I con tiourea a una temperatura de -10° a 50°C, preferiblemente de 5° a 30°C, para producir un compuesto de la fórmula:-



15. en la que R, R', R'' y X tienen la definición ya indicada (Reacción 1a). Un medio apropiado para la reacción es cualquiera de los empleados para la reacción general 1, a saber: agua, medio orgánico acuoso o medio orgánico en presencia de un ácido según se ha definido.

20. Además proporcionamos un procedimiento que comprende el cierre del anillo de un compuesto de la fórmula IV a una temperatura de 60° a 180°C, preferiblemente de 80° a 120°C (Reacción 1b).

25. Si se desea, la etapa del cierre del anillo puede llevarse a cabo en un medio diferente del usado en la formación de la sal de isotiouromio, v.g., en un disolvente orgánico con una temperatura de ebullición entre 120° y 180°C, tal como el monoacetato etilengli-



col.

El método preferido para realizar la reacción 1 es de una sola etapa. Si en la reacción 1 se usa un ácido que no sea uno de los relativamente fuertes indicados anteriormente, se deberá ajustar la acidez para obtener un pH entre 1 y 3,6.

Los compuestos de la Fórmula III pueden aislarse partiendo del disolvente como la sal por evaporación, cristalización o precipitación. Hemos averiguado que la sal de ácido tiociánico del compuesto III es ligeramente soluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos; la sal de ácido tiociánico puede formarse añadiendo, en la reacción 1, ligeramente más de dos equivalentes de ácido tiociánico, cuando éste es el reactivo de la fórmula II, o mediante la adición de un equivalente de ácido tiociánico a la sal de la fórmula III después de haberse completado la reacción. El tiocianato se precipita y se puede separar entonces de una forma conveniente. Cuando se desee la conversión a la sal de hidrocioruro, se puede secar el tiocianato y hacerse una suspensión en un líquido inerte no acuoso, v.g., isopropanol y hacerse reaccionar con cloruro de hidrógeno. El hidrocioruro se obtiene en una alta pureza. Por consiguiente, uno de los procesos preferidos comprende el precipitar el compuesto III en forma del tiocianato. Un método adicional de aislar el compuesto III del medio acuoso comprende el formar su base neutralizando el medio a un pH de 10 a 13, extraer la base con un primer disolvente orgánico inmiscible en agua, v.g., cloroformo, separar el agua del extracto,





19

- y butiroxi. El cierre del anillo se consigue mediante calentamiento. Cuando Y representa aciloxi, el calentamiento a  $150^{\circ}\text{C}$  o más se realiza en un medio ácido, v.g., ácido polifosfórico o sulfúrico, en períodos prolongados, puesto que esta reacción es lenta y ocurren reacciones secundarias o parásitas; cuando Y representa Br o Cl e Y' es hidrógeno o acil, el medio puede ser anhídrido de ácido alcanico inferior, v.g., anhídrido acético junto con un agente halogenante  $\text{SOZ}_2$ ,  $\text{POZ}_2$  o  $\text{PZ}_5$ , donde el halógeno Z es Br o Cl; cuando Y representa Br o Cl e Y' es hidrógeno, el medio puede ser también débilmente básico a fuertemente básico; deberá hallarse presente al menos un equivalente de un ácido aceptador. La base de la fórmula VI en sí puede actuar como tal
5.            aceptor pero es preferible un exceso de agente alcalinizante. Se obtienen buenos rendimientos fácilmente con agentes alcalinizantes tradicionales. Es preferible la reacción con compuestos en los que Y represente Cl o Br e Y' sea hidrógeno en presencia de un agente alcalinizante. La temperatura de la reacción no queda restringida a límites estrechos; en condiciones básicas son apropiadas las temperaturas comprendidas entre  $40^{\circ}$  y  $150^{\circ}\text{C}$  pero son preferibles las del orden de  $50^{\circ}$  a  $80^{\circ}\text{C}$ ; a temperaturas inferiores a  $40^{\circ}\text{C}$  en condiciones básicas
10.           la reacción se realiza pero a una velocidad más baja. Un medio apropiado es el agua, disolventes orgánicos como es el cloroformo, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano y etil acetato, o disolventes orgánicos acuosos; son agentes alcalinizantes apropiados los reactivos básicos
15.           usados tradicionalmente como los hidróxidos de metal al
- 20.
- 25.
- 30.

19 JUN

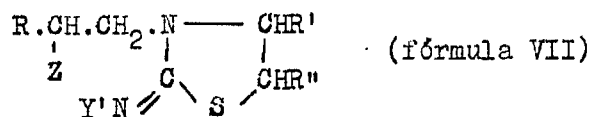


calino o alcalinotérreo, carbonatos o bicarbonatos, v.g., bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidróxido amónico, hidróxido sódico o hidróxido potásico; entre estos, son preferibles los agentes suaves, v.g., bicarbonato sódico o hidróxido amónico.

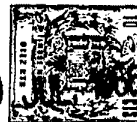
5. Cuando Y representa Br o Cl, el compuesto de la fórmula VI se halla inicialmente presente como una sal, v.g., hidrocloruro o hidrobromuro; durante la reacción en presencia de un agente alcalinizante se forman la base correspondiente y la base del anillo cerrado y, cuando el medio es acuoso, se precipita ésta última, normalmente en forma de un aceite.

10. También hemos descubierto que se pueden obtener rendimientos mejores en la reacción 2 cuando se halla presente un disolvente orgánico que forme una fase líquida separada. Los disolventes preferidos son los hidrocarburos clorados, v.g., cloroformo o tricloroetano y, particularmente, 1,2-dicloroetano. Por consiguiente uno de los procedimientos preferidos comprende compuestos de cierre de anillo de la fórmula VI en un medio consistente en dos fases, una de las cuales es hidrofílica, preferiblemente acuosa y la otra es un hidrocarburo clorado inerte, preferiblemente 1,2-dicloroetano.

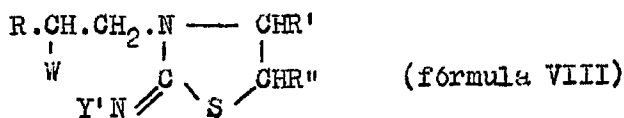
15. También proporcionamos un procedimiento para la manufactura de compuestos de la fórmula:-



20. 25. 30.



que comprende el halogenar un compuesto de la fórmula:-



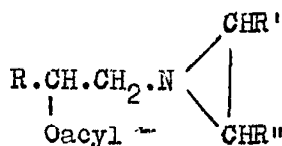
5. con un agente halogenante, en cuya fórmula Y' es acil o hidrógeno; W es hidróxi o aciloxi; el agente halogenante puede ser POZ<sub>3</sub> o PZ<sub>5</sub> siempre que W represente aciloxi o hidroxí y además el agente halogenante puede ser también tionil haluro SOZ<sub>2</sub> cuando W es hidroxí; el halógeno Z es cloro o bromo y R, R' y R'' tienen la definición dada anteriormente (Reacción 3).
10. Los compuestos de las fórmulas VII y VIII se hallan normalmente presentes en la forma de sus sales, v.g., los haluros de hidrógeno HZ. Es preferible usar un ligero exceso por encima del requisito teórico del agente halogenante, v.g., de un 5 a un 15% molar de exceso. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente que no sea atacado por el agente halogenante, v.g., benceno o hidrocarburos halogenados como son el cloroformo o dicloruro de metileno. Un disolvente preferido es 1,2-dicloroetano. La temperatura de la
15. reacción no tiene una vital importancia; a temperatura ambiente la reacción se completa entre 30 y 60 minutos, mientras que a 50°C se realiza más rápidamente; es preferible la temperatura comprendida entre 35° y 60°C.
- 20.

Además proporcionamos un procedimiento para la

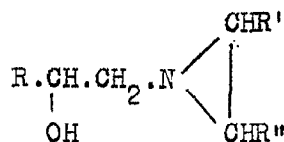


19 JUN 1956

manufactura de compuestos de la fórmula:-



que comprende el reaccionar un compuesto de la fórmula:-



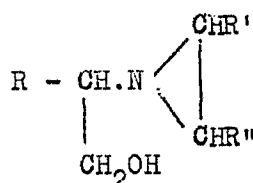
5. en un disolvente inerte no acuoso con un ceteno, en la que R, R', R'' y acil tienen la definición dada (Reacción 4).

10. Son grupos aciloxi típicos: acetoxi, propionoxi o butiroxi, pero es preferible el acetoxi y, por consiguiente, CH<sub>2</sub>=CO es el ceteno preferido. La temperatura de la reacción no es de importancia vital pero es preferible que sea del orden de 0° a 30° C; se usan cantidades equimolares de reactivos o un pequeño exceso de ceteno, pero se deberá evitar un gran exceso de ceteno o la presencia de ceteno libre en el producto de la reacción. Los disolventes inertes apropiados son, v.g., dicloruro de metileno, cloroformo o dietil-éter.

15. Ya se conoce el compuesto más simple de la fórmula I, 1-(2'-hidroxi-2'-feniletil)aziridina y puede elaborarse según A. Funke y G. Benoit, Bulletin de la
- 20.



- Société Chimique de France, 1953, 1021. Estos autores usaron etilenimina y óxido de estireno en cantidades equimolares y obtuvieron un rendimiento no superior al 48%. Nosotros hemos repetido esos experimentos y
5. hemos averiguado que el material así producido está lejos de ser puro y, a menos que se someta a un proceso de purificación por separado, resulta inapropiado como material precursor para la reacción 1. En el proceso de Funke se forman impurezas, particularmente gomas, posiblemente oligómeros o polímeros de óxido de estireno o etilenimina o de ambos compuestos, que resultan difíciles de eliminar y que contaminan los productos finales de la reacción cuando el compuesto de Funke se usa en posteriores reacciones y hacen que sea
10. difícil o ineficaz el aislamiento de los productos finales. Las condiciones bajo las cuales se pueden evitar las reacciones secundarias de los dos reactivos, óxido de estireno (un epóxido) y etilenimina (una aziridina), particularmente la polimerización, se hallan
15. desgraciadamente en contraposición; las condiciones fuertemente alcalinas favorecen la estabilidad de las aziridinas pero conducen a la polimerización espontánea de los epóxidos y los ácidos polimerizan o abren el anillo de las aziridinas. Además, consideramos que
20. bajo las condiciones de Funke se forma el indeseable isómero de la fórmula:-
- 25.





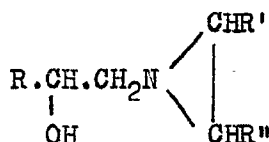
- en la que R, R' y R'' tienen la definición dada, cuyo isómero es particularmente difícil de separar y analizar. La presencia de estas impurezas conduce a otros subproductos indeseables en reacciones posteriores que no pueden fácilmente eliminarse o analizarse y que evitan la cristalización de los productos deseados. Esta es una seria dificultad. Que nosotros sepamos, la síntesis de los compuestos de la fórmula V partiendo de productos químicos fácilmente disponibles se ha sugerido hasta el momento presente como un proceso de etapas múltiples de elaboración solamente. Aún cuando se trate del proceso más simple de los de este invento son necesarias de 3 a 4 etapas de síntesis; así, en la primera reacción de nuestro procedimiento de combinación (la reacción entre un epóxido y una aziridina) se forman gomas e impurezas, el producto crudo de la reacción no puede usarse eficazmente. Este producto, y los intermedios subsiguientes, pueden o bien purificarse o, alternativamente, los rendimientos en las etapas subsiguientes caen rápidamente. Así, en un proceso de combinación que implica de 3 a 4 etapas y partiendo de un producto impuro de la primera reacción, el rendimiento final disminuye drásticamente, o bien debido a una secuencia de procesos de purificación que traen pérdidas consigo o debido a bajos rendimientos y dificultades en el aislamiento.

Sorprendentemente, hemos descubierto ahora que la formación de impurezas indeseables como son los oligómeros, polímeros e isómeros pueden reducirse mucho y obtenerse un producto que cristaliza espontánea-



5. mente con rendimientos en exceso al 70% y posiblemente hasta del 95% basado en el óxido de estireno y en la etilenimina, cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar de tipo especial que sea prácticamente inerte a las aziridinas, preferiblemente en presencia de un catalizador.

Por consiguiente proporcionamos un procedimiento perfeccionado para la manufactura de compuestos de la fórmula:-



10. que comprende el reaccionar una aziridina de la fórmula  $\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{CHR}' \\ | \\ \diagdown \text{CHR}'' \end{array}$  con un compuesto de la fórmula  $\text{R.CH} - \text{CH}_2$  en la que R, R' y R'' tienen la definición dada anteriormente, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico polar y preferiblemente en presencia de un catalizador capaz de producir iones de hidroxil en el medio, a una temperatura del orden de 50° a 150°C, preferiblemente entre 90° y 130°C y a las presiones de vapor de equilibrio correspondientes al medio (Reacción 5).

15. 20. Son disolventes orgánicos apropiados los disolventes próticos, en particular etanol e isopropanol, en presencia o ausencia de agua. Estos disolventes tienen la ventaja de que son catalíticos en sí y producen altas velocidades de reacción. Los catalizadores apro-



19

piados capaces de producir iones de hidroxil son los disolventes hidrolíticos, v.g., agua, etanol o isopropanol o las bases fuertemente alcalinas, v.g., los hidróxidos de metal alcalino. Son preferibles estos últimos, porque su presencia es también deseable para evitar la polimerización incontrolada de la aziridina. Las concentraciones apropiadas de los catalizadores son del orden de 0,0001 a 0,005 mol de catalizador por mol de epóxido. Un disolvente particularmente preferido es un exceso de la aziridina en sí.

Por consiguiente proporcionamos también un procedimiento como el definido en la reacción 5 caracterizado porque al menos se hallan presentes al menos  $1\frac{1}{2}$  equivalentes molares de la aziridina por cada proporción molar del epóxido. El límite superior del exceso de aziridina no tiene importancia crítica; es esencialmente una cuestión de conveniencia y economía. Puesto que el exceso de aziridina se elimina después de la reacción, v.g., mediante destilación, y puesto que se obtiene muy poco beneficio adicional de los grandes excesos (digamos de 4 a 5 moles de exceso) de aziridina mientras que al mismo tiempo el costo de la separación y las pérdidas de evaporación aumentan, no son convenientes los grandes excesos de etilenimina.

Un segundo grupo de disolventes apropiados para usarse en la reacción 5 son los disolventes apróticos polares, particularmente sulfolano, dimetilformamida y dimetil acetamina. A pesar de que la velocidad de reacción de estos disolventes es más lenta, ofrecen la ventaja de reducir la cantidad del isómero indeseado,

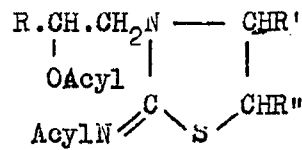




se describe en la Reacción 3.

Una variante opcional, menos preferida, de la reacción general o comprende el convertir el compuesto de la fórmula X en un compuesto aciloxi acilimino de la fórmula:-

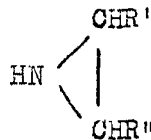
5.



y cerrar el anillo de éste último.

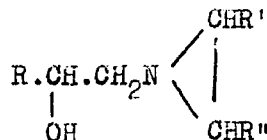
Además proporcionamos un procedimiento para la manufactura de un compuesto de la fórmula V que comprende, en combinación, las etapas de reaccionar una aziridina de la fórmula:-

10.



con un compuesto de la fórmula  $\text{R.CH} - \text{CH}_2$  en presencia de un disolvente orgánico polar a una temperatura comprendida entre 50 y 150°C, obteniéndose, por consiguiente, un producto de reacción que contiene un compuesto de la fórmula:-

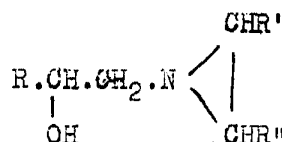
15.







que comprende el reaccionar un compuesto de la fórmula:-



5. con dos equivalentes por lo menos de haluro acil, v.g., CH<sub>3</sub>COZ en presencia de un equivalente de un aceptor de ácido, v.g., trietilamina o piridina en un disolvente inerte, v.g., éter, benzeno o 1,2-dicloroetano, en la que R, R' y R'' y acil tienen las definiciones dadas anteriormente y Z es cloro o bromo. Las temperaturas no tienen una gran importancia; son apropiadas las comprendidas entre 0° a 80°C (Reacción 8).
- 10.

Además proporcionamos un procedimiento para reaccionar un compuesto de la fórmula XI con un compuesto de la fórmula II para formar un compuesto intermedio de la fórmula :-

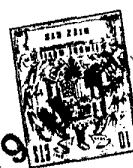


15. y cerrar el anillo del compuesto de la fórmula XII bajo las condiciones descritas anteriormente para la reacción 1b, para formar un compuesto de la fórmula III en la que Z, Acil, A, D, R, R', y R'' tienen las definiciones expuestas (Reacción 9).
20. A continuación ilustramos el invento con una se-



- rie de ejemplos, pero cuyos ejemplos no suponen limitación alguna del mismo. Uno de los principales objetos de este invento es la síntesis de los compuestos de la fórmula V. Las síntesis de combinación preferidas que conducen a estos compuestos se definen por las reivindicaciones 29 a 30 y 31 a 34; las síntesis típicas preferidas de compuestos representativos de la fórmula V se exponen en los Ejemplos 109 o 2, 38, 78 y 79 o 17, 34, 76 y 77 o 28, 48, 85 y 80. Se comprenderá que se proponen varias combinaciones o etapas según este invento que conducen a los compuestos V; por conveniencia las etapas individuales se exponen en ejemplos separados; así, v.g., la reacción 5 y síntesis relacionadas se exponen en los Ejemplos 1 a 30; la reacción 1 y síntesis relacionadas con la misma se exponen en los Ejemplos 76, 78, 84, 85, 87 y la reacción 2 en los Ejemplos 75, 77 y 79 a 83. En estos ejemplos, en muchas ocasiones, se describe el aislamiento de los compuestos intermedios y, en algunos casos, se incluyen procesos de purificación. Debe entenderse que el aislamiento de los compuestos intermedios se expone con fines de identificación del compuesto; esto no significa que el procedimiento preferido para la elaboración de compuestos intermedios de los compuestos de la fórmula V requiera la separación disgregada de las etapas.

Por el contrario, la práctica de este invento comprende una síntesis de combinación, eliminando las etapas de aislamiento y purificación como, por ejemplo, después de la reacción 5, según se demuestra en el ejemplo 109 y se indica mediante interreferencias entre



los ejemplos.

Ejemplo 1

1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (nombre alternativo: 1-hidroxi-1-fenil-2-etileniminoetano)

5. Este compuesto se preparó según describen A. Funke, G. Benoit: Bulletin de la Société Chimique de France 1953, 1021, partiendo de etilenimina y óxido de estireno.
10. El producto crudo obtenido por este procedimiento era un aceite viscoso que no solidificaba a temperatura ambiente o a refrigeración prolongada a 0°C. Un examen detallado del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de este material reveló la presencia de grandes cantidades de materia extraña. El espectro de
15. RMN del compuesto puro obtenido según se describe en el Ejemplo 8 muestra las características siguientes: Protones de aziridina: dos grupos de multipletas a 1,16 y 1,72 ppm; protones CH<sub>2</sub> del grupo CHOH-CH<sub>2</sub>: dos juegos de cuadrupletas a 2,16 y 2,65; protones CH: una cuadrupleta centrada en 7,31 ppm. El espectro de RMN del material crudo obtenido por el procedimiento de la referencia anterior mostr~~ó~~ **bandas** anchas adicionales que se
20. extendían casi continuamente de 0,7 a 4,8 ppm. Para probar la conveniencia o adaptabilidad de los materiales obtenidos según Funke, se realizó este experimento de
25. una forma idéntica cinco veces. En ninguno de los casos se pudo purificar el producto crudo por recristalización partiendo de éter, ciclohexano, cloroformo o benceno. Cuando el producto de cada uno de los cinco experimentos se destiló según se describe en la referencia
- 30.



5. anterior, se obtuvieron aceites con rendimientos del orden del 45 al 52% de la teoría. En ninguno de los experimentos solidificó el producto al dejarlo reposar durante 48 horas; el análisis de los espectros de RMN mostró que los materiales destilados, aunque eran sensiblemente más puros que los materiales crudos, contenían todavía impurezas del orden del 20%.

Los espectros de RMN se midieron en un Varian A-60 con tetrametilsilano como referencia interna.

10. Ejemplo 2

1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina

15. Se cargaron etilamina (43gms), óxido de estireno (120 gms), etanol (400 ml) e hidróxido sódico en polvo (2 gms) en un recipiente de presión equipado con agitador. El recipiente se sumergió en un baño de aceite mantenido a 110°C y se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 horas. Entonces se enfrió la mezcla y se destiló el alcohol bajo presión reducida. El aceite viscoso restante se destiló a alto vacío para producir 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-aziridina como una sustancia incolora y cristalina. El rendimiento basado en la etilenimina y óxido de estireno fué del 75% y la pureza fué superior al 80%. La recristalización de una pequeña muestra partiendo de tetracloruro de carbono dió unos cristales incoloros de una temperatura de fusión (t.f.) de 77°C. Este material resultó apropiado para la síntesis de los compuestos de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina y sus sales según se describe en muchos de los ejemplos subsiguientes, v.g.,

25. 32, 38 a 45 inclusive y 1-(2'-acetoxi-2'-feniletíl)azi

30.

19 JUL 1958

ridina según se describe en el Ejemplo 13.

Ejemplo 3

1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina

5. Se calentó etilenimina (86 gms = 2 moles) en un autoclave a 100°C. Se añadió agitando la mezcla de estireno (120 gms) durante 20 minutos. Se continuó agitando durante 10 minutos más a 100°C. Entonces se recuperó la etilenimina no reaccionada sangrando primero el reactor y después por destilación a 60-70°C y 10. 25 mm Hg. La recuperación de etilenimina fue de 41,2 gms (96% de 1 mol).

15. El producto crudo de la reacción (165 gms) solidificó al enfriarse a la temperatura ambiente. El análisis de la aziridina por valoración y espectroscopia de RMN indicó un 90-95% de contenido de aziridina calculado como compuesto deseado. Un análisis detallado del espectro de RMN y cromatografía de columna indicó que por lo menos un 75% del material era el compuesto deseado. El producto crudo de la reacción se usó en 20. la síntesis del Ejemplo 39.

Ejemplos 4 a 7

De la misma forma que la descrita en el Ejemplo 3 se prepararon las siguientes 1-(2'-hidroxi-2'-R-etil) aziridinas:-

25. Ejemplo 4: R = m-clorofenil

Ejemplo 5: R = m-bromofenil

Ejemplo 6: R = p-fluorfenil

Ejemplo 7: R = 4-tiazolil

30. Los productos de los Ejemplos 4, 5, 6 y 7 se usaron para las síntesis de los Ejemplos 57, 55, 58 y 62 res-

19 JUL 1958

pectivamente.

Ejemplo 8

1-(2'-hidroxi-2'-feniletil)aziridina

5. Se calentó etilenimina (107,5 gms, 2 $\frac{1}{2}$  moles) bajo reflujo en un matraz equipado con condensador de reflujo, agitador, termómetro y embudo de goteo. Se añadió gota a gota óxido de estireno (120 gms = 1 mol) durante 3 horas a una temperatura comprendida entre 55°C y 65°C. Después de haberse completado la adición, se continuó agitando la mezcla por espacio de otras 3 horas a 60-65°C. Entonces se recuperó la etilenimina no reaccionada por destilación a 60°C y 10 mm Hg.

10. El producto crudo de la reacción se solidificó al enfriarse (168 gms). El análisis por RMN y por cromatografía de columna indicó una pureza del 83%. El producto crudo se usó para la síntesis del Ejemplo 39.

15. Una muestra de este material, purificada por cristalización paritnedo de éter dietílico o ciclohexano, dió cristales incoloros, t.f. 78-79°C.

Ejemplos 9 a 11

20. De la misma manera que en el Ejemplo 8 se prepararon las siguientes 1-(2'-hidroxi-2'-R-etil)aziridinas:

25. Ejemplo 9 : R = m-nitrofenil

Ejemplo 10: R = 3-piridil

Ejemplo 11: R = m-trifluorometilfenil.

30. Los productos de los Ejemplos 9, 10 y 11 se usaron en las síntesis de los Ejemplos 53, 61 y 59 respectivamente.



Ejemplo 12

1-(2'-feniletíl)aziridina

5. Este compuesto se preparó con un gran rendimiento según se describe en la memoria. Temperatura de ebullición (t.e.) 110-114°C/10 mm Hg. Este producto se usó para la síntesis del Ejemplo 33A y B.

Ejemplo 13

1-(2'-acetoxi-2'-feniletíl)aziridina

10. Se inyectó en burbujas ceteno a través de una solución de 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (10 gms) en cloruro de metileno (20 ml) hasta que el espectro infrarrojo de la solución no mostró absorción alguna debida al material precursor no reaccionado. La evaporación del disolvente dió un producto en forma de
15. aceite viscoso. La destilación dió 1-(2'-acetoxi-2'-feniletíl)aziridina pura, t.e. 111-112°C/0,5 mm,  $n_D^{20}$  1,512. Este compuesto se usó en la síntesis del Ejemplo 69.

Ejemplo 14

20. 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-2-metilaziridina

Este compuesto se preparó partiendo de óxido de estireno y prolilenimina por el método descrito en el Ejemplo 2. El producto se usó en la síntesis del Ejemplo 35.

25. Ejemplo 15

1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-2-(n-hexil)aziridina

30. Este compuesto se preparó partiendo de óxido de estireno y 1,2-octilenimina por el método descrito en el Ejemplo 2. El producto se usó en la síntesis del Ejemplo 36.



Ejemplo 16

1-(2'-hidroxietil)-2-fenilaziridina

5. El compuesto se preparó partiendo de óxido de etileno y 2-fenilaziridina según se describe en el Ejemplo 8 a excepción de que la temperatura fué de 50°C. El producto resultó apropiado para usarse en la síntesis del Ejemplo 37:

Ejemplo 17

1-(2'-hidroxi-2'-(2"-tíenil)etil)aziridina

10. Se añadió 2-(epoxietil)tiófeno (25,2 gms) gota a gota durante 1 hora a etilenimina (25,8 gms). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C, durante la reacción y durante 30 minutos después de terminada la adición. Se continuó agitando durante 1½ hora más a 65°C. El exceso de etilenimina se recuperó por destilación a 60°C y 10 mm Hg. El producto crudo de la reacción se purificó por destilación a alto vacío. T.e. 72-76°C/0,005 mm Hg. El producto crudo era apropiado para la síntesis del Ejemplo 34.

20. Ejemplos 18 a 21

De la misma manera que en el Ejemplo 17 se prepararon las siguientes 1-(2'-hidroxi-2'-R-etil)aziridinas:-

25. Ejemplo 18: R = 2-furil  
Ejemplo 19: R = 1-naftil  
Ejemplo 20: R = benzil  
Ejemplo 21: R = p-tolil

30. Los productos de los ejemplos 18, 19, 20 y 21 se usaron en las síntesis de los Ejemplos 51, 63, 65 y 66 respectivamente.



Ejemplo 22

1-(2'-hidroxi-2'-(4"-piridil)etil)aziridina

5. Se añadió gota a gota, agitando la mezcla, 4-(epoxietil)piridina (24,2 gms) durante 30 minutos a etilenimina (17,2 gms) a una temperatura comprendida entre 55 y 66°C. Después de terminar la adición se continuó agitando a 65°C durante otras 2 horas. La etilenimina se recuperó mediante destilación a 60°C y 10 mm Hg. El aceite residual se destiló a alto vacío para obtener el producto deseado; t.e. 103-106°C/0,01 mm Hg. El producto resultó apropiado para la síntesis descrita en el Ejemplo 49.
- 10.

Ejemplos 23 y 24

15. De la misma manera que en el Ejemplo 22 se prepararon las siguientes 1-(2'-hidroxi-2'-R-etil)-aziridina:-

Ejemplo 23: R = o-clorofenil

Ejemplo 24: R = 2-piridil.

20. Los productos de los Ejemplos 23 y 24 se usaron en las síntesis de los Ejemplos 56 y 60.

Ejemplo 25

1-(2'-hidroxi-2'-(p-nitrofenil)etil)aziridina

25. Se disolvió óxido de p-nitroestireno (20,8 gms) en dioxano templado y la mezcla se añadió gota a gota con agitación en un periodo de 30 minutos a etilenimina (17,2 gms) a una temperatura entre 55 y 65°C. Después de haber completado la adición, se continuó agitando a 65°C durante otras 2 horas. La etilenimina y dioxano no reaccionados se recuperaron mediante destilación a 60°C y 10 mm Hg. El aceite residual se desti-
- 30.



16 a alto vacío para obtener el producto deseado.

El producto crudo sin destilar procedente de un experimento repetido se usó en la síntesis del Ejemplo 54.

5. Ejemplos 26 y 27

De la misma manera que en el Ejemplo 22 se prepararon las siguientes 1-(2'-hidroxi-2'-R-etil)aziridininas:

Ejemplo 26: R = o-nitrofenil

10. Ejemplo 27: R = 2,3,4-triclorofenil

Los productos de los Ejemplos 26 y 27 se usaron en la síntesis de los Ejemplos 52 y 64 respectivamente.

Ejemplo 28

15. 1-(2'-hidroxi-3'-feniltiopropil)aziridina

Se calentaron fenil glicidil sulfuro (33,2 gms) y etilenimina (17,2 gms) durante 2 horas en una botella de presión a 50-60°C. La etilenimina en exceso se separó por destilación a 55°C y 12 mm Hg. El aceite residual se destiló en alto vacío para obtener el compuesto deseado como un aceite, t.e. 140-144°C/0,01 mm que se cristalizó en un matraz recipiente. El rendimiento fué de 26 gms (62%). La estructura del compuesto fué confirmada por espectroscopia de RMN y rayos infrarrojos. Bandas infrarrojas: (K Br) 1478, 1433, 1258, 1105, 1089, 993, 735 y 689 cm<sup>-1</sup>. El compuesto purificado se usó en la síntesis del Ejemplo 48.

20.

25.

Ejemplo 29

1-(2'-hidroxi-3'-penoxipropil)aziridina

30.

Este compuesto se preparó por el método del



Ejemplo 28. Rendimiento: 69%; t.e. 132-4°C/0,005 mm Hg. El compuesto se usó para la síntesis del Ejemplo 67.

Ejemplo 30

5.

1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-2-metilaziridina

Este compuesto se preparó por el método del Ejemplo 3. El producto que se recristalizó partiendo de ciclohexano para obtenerse unos cristales incoloros de una t.f. de 106-108°C, Rendimiento: 63,5%. El compuesto resultó apropiado para la síntesis del Ejemplo 35.

10.

Ejemplo 31

Se preparó una suspensión acuosa al 1,0% en peso de 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina disolviendo el compuesto en tolueno añadiendo un 5% en peso de "Lubrol" E (Marca Registrada, un producto de condensación de alquil fenol con óxido de etileno) a la solución y dispersando este concentrado en agua inmediatamente antes de su aplicación.

15.

20.

Aproximadamente 100 larvas de la garrapata que produce la fiebre del ganado, boophilus microplus, se sumergieron durante 5 segundos en la suspensión acuosa al 1,0% del compuesto. Al cabo de 48 horas la mortalidad de las larvas fué del 100%, mientras que la de las larvas sumergidas en una solución acuosa similar de "Lubrol" E fué del 6%.

25.

Una prueba de toxicidad realizada con ratones demostró que se podía tolerar una dosis de 250 mg/kg de peso del cuerpo.

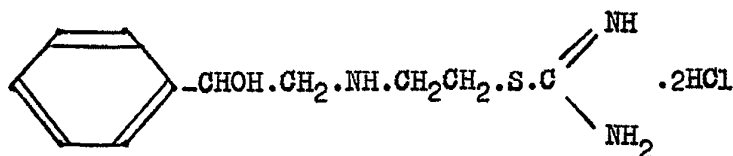


Ejemplo 32

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina

A) Método A

5. Se disolvió tiourea (76 gms, 1 mol) en 1800 ml de ácido clorhídrico acuoso 2N y se enfrió la solución a 0°C. Entonces se añadió gota a gota, agitando la mezcla, 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (163 gms, 1 mol) disuelta en acetona. Se evaporó la mezcla de la reacción hasta la aridez bajo presión reducida para obtener un rendimiento casi cuantitativo de 5- $\sqrt{2}$ -  
10. (2'-hidroxi-2'-feniletílamino)etil/isotiourea hidrocioruro crudo:-



15. La estructura quedó confirmada por su espectro infrarrojo (banda fuerte a 1615  $\text{cm}^{-1}$ ). Esta sal se disolvió en una cantidad de cuatro veces su peso de agua, se calentó bajo reflujo durante 1 hora, se evaporó al vacío y se recristalizó el residuo partiendo de etanol para obtener el compuesto deseado con un rendimiento del 86% como hidrocioruro.

20. El hidrobromuro se preparó de una forma similar.

B) Método B

Se repitió el Ejemplo 32A pero, en lugar de



5. tiourea, se disolvió 1,1 mol de tiocianato de potasio en el ácido clorhídrico y la 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) aziridina, se disolvió en acetona según se ha descrito. Entonces se mantuvo la mezcla de la reacción bajo reflujo durante 1 hora y se evaporó hasta la aridez. El residuo árido obtenido se recristalizó partiendo de metanol. El compuesto deseado se obtuvo con un buen rendimiento y una gran pureza.

10. Entonces se repitió el experimento, usando dioxano como disolvente en lugar de acetona y de nuevo se obtuvo el producto deseado con un buen rendimiento y gran pureza. El compuesto de los Ejemplos 32A y 32B se usó en las síntesis de los Ejemplos 74, 78 y 80.

Ejemplo 33

15. 2-imino-2-(2'-feniletíl) tiazolidina

A) Método A

20. Se hizo reaccionar 1-(2'-feniletíl)aziridina (147 gms, 1 mol) con tiourea y se hidrolizó la isotiourea intermedia según se describe en el Ejemplo 32A para obtener el compuesto deseado en forma de hidrocloreuro con un 82% de rendimiento. La base libre se obtuvo disolviendo el hidrocloreuro en agua y añadiendo hidróxido de amonio hasta hacerlo alcalino. Se separó la base y se recristalizó partiendo de benceno.

25. B) Método B

30. Se repitió el Ejemplo 33A usando, en lugar de tiourea, 1,1 mol de tiocianato de potasio. Este se disolvió en ácido clorhídrico y se añadió según se ha descrito una solución de acetona de 1-(2'-feniletíl) aziridina. La mezcla se reflujo durante 1 hora, se



evaporó hasta la aridez y el residuo se cristalizó y analizó. El compuesto deseado se obtuvo con un buen rendimiento y una gran pureza.

5. Una oveja adulta infestada con una gran variedad de lombrices intestinales fué tratada por vía oral con una solución acuosa del hidrocloreuro del Ejemplo 33A en una proporción de 50 mg de compuesto por kg de peso de la oveja. El recuento de huevos de lombriz realizado antes de la dosificación fué de 2400 huevos por gramo de heces, mientras que a los 2 y 7 días después de la dosificación fué de 0 huevos por gramo. No hubo disminución de huevos de lombriz en las heces de una oveja de referencia. Los ratones toleraron una dosis de 250 mg/kg de peso del cuerpo.

15. Ejemplo 34

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)etil)7tiazolidina hidrocloreuro

20. Este compuesto se preparó por el método descrito en el Ejemplo 48 partiendo de 16,9 gms de 1-(2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)etil)7aziridina. El compuesto se usó en la síntesis del Ejemplo 76.

Ejemplo 35

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-4-metiltiazolidina hidrocloreuro

25. Se añadió 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-2-metilaziridina (17,7 gms) a una mezcla enfriada con hielo de ácido tiociánico 2N (50 ml) y ácido clorhídrico normal (100 ml). La mezcla se agitó durante una hora en un baño de vapor. Se separó el agua al vacío a 30. 40°C y se cristalizó el residuo partiendo de etanol



para obtener el compuesto deseado que resultó apropiado para la síntesis del Ejemplo 81.

Ejemplo 36

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-fenil)-4-n-hexiltiazolidina  
hidrocloruro

5.

El compuesto se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 39 partiendo del compuesto del Ejemplo 15 y tiourea. El producto se usó en la síntesis del Ejemplo 82.

10.

Ejemplo 37

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletil)-4-feniltiazolidina  
hidrocloruro

15.

El compuesto se preparó según se describe en el Ejemplo 39 partiendo del compuesto del Ejemplo 16 y tiourea. El producto se usó en la síntesis del Ejemplo 83.

Ejemplo 38

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletil)tiazolidina  
hidrocloruro

20.

Se disolvió tiourea (76 gms) en una mezcla de agua (1000 ml) y ácido clorhídrico concentrado (175 ml). La solución se enfrió a 0°C con agitación y refrigeración, se añadió una solución de 1-(2'-hidroxi-2'-feniletil)aziridina cruda (163 gms) en dioxano (200 ml)

25.

en un periodo de una hora. Se continuó agitando durante otra hora más a 0°C y entonces se dejó que la mezcla adquiriera la temperatura ambiente. Se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas y se neutralizó entonces el exceso de ácido con hidróxido de sodio acuoso a un pH de 3,6. La solución obtenida se calentó ba-

30.



- jo reflujo durante 1½ hora y se eliminó entonces el agua por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en 400 ml de etanol absoluto caliente filtrado del amonio no disuelto y cloruros de sodio y se añadió cloruro de hidrógeno árido al filtrado a temperatura ambiente. Después se dejó enfriar la mezcla hasta que fué completa la precipitación del compuesto deseado. La mezcla se filtró y se lavaron los sólidos en el filtro con alcohol absoluto enfriado con hielo.
5. Se obtuvieron 155 gms de producto; se demostró por espectrografía de infrarrojos y RMN y por cromatografía de una delgada capa que el producto era sensiblemente puro. Una muestra se purificó adicionalmente por cristalización partiendo de alcohol absoluto que contenía algo de cloruro de hidrógeno. Se obtuvieron cristales blancos, t.f. 224-5°C.
10. Se obtuvieron cristales blancos, t.f. 224-5°C.
15. Se obtuvieron cristales blancos, t.f. 224-5°C.

Ejemplo 39

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro

20. Se disolvió tiourea (76 gms) con agitación en una mezcla de agua (700 ml) y ácido sulfúrico al 89% (109 gms). La solución se enfrió a 10°C y se añadió con agitación una solución de 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina cruda (obtenida por el método del Ejemplo 3) en butanol (85 ml) por espacio de 10 minutos, manteniéndose la temperatura por debajo de 40°C durante la reacción. Se continuó agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución se calentó hasta la ebullición y se destilaron 100 ml de la fase líquida. Se continuó con la ebullición bajo reflujo
- 25.
- 30.



5. durante 3 horas más. Se enfrió la mezcla a 25-30°C y se añadieron 750 ml de cloroformo. Agitando bien la mezcla se añadió hidróxido de sodio acuoso al 40% hasta que el pH de la solución fué de 11,5. Se separó la capa de cloroformo y se secó mediante sulfato sódico anhidroso.

10. Se inyectó aire en burbujas a través de la solución de cloroformo para quitar el amoniaco disuelto. Entonces se añadió alcohol absoluto (80 ml) y se pasó cloruro de hidrógeno árido hasta haberse añadido un ligero exceso (40 gms). Se evaporó la mezcla a 50°C durante 2 horas a un volumen de 350 ml. El sólido blanco obtenido se filtró, lavó con cloroformo un poco frío y se secó. El rendimiento del compuesto deseado fué de 150 gms, v.g., 58% basado en la 1-(2'-hidroxi-2'-fenil etil)aziridina cruda y también de un 58% basado en el óxido de estireno. T.f. 222-3°C. Este producto resultó apropiado para la síntesis de los Ejemplos 74, 78 y 80.

Ejemplo 40

20. 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro

25. Se repitió el Ejemplo 39 usando 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina pura (163 gms) en lugar de cruda y, en lugar de ácido sulfúrico, 1000 ml de agua con teniendo en solución 80 gms de cloruro de hidrógeno y 145 gms de cloruro de potasio. El rendimiento del producto fué de 252,8 gms (97,8%), t.f. 224-5°C.

30. Una solución acuosa al 1,0% en peso del compuesto se roció sobre 20 moscardas adultas de la oveja (Lucilia cuprina) en un trozo de papel de filtro en el



fondo de una jarra de cristal abierta de 354 gms. Al cabo de 24 horas la mortalidad de las moscas era del 100% comparado con una mortalidad del 0% de moscas rociadas de una forma similar con agua.

5. Una prueba de toxicidad con ratones demostró que se toleraba una dosis oral de 250 mg/kg de peso.

Ejemplo 41

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro

10. Se disolvió 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (5 gms) disuelta en 20 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se añadió gota a gota durante 75 minutos a una mezcla agitada y enfriada con hielo de tiourea en polvo finamente dividido (2,33 gms) en 120 ml de tetrahidrofurano al que se había añadido 10 ml de una solución de 0,618 mol de cloruro de hidrógeno tetrahidrofurano.

15. Se continuó agitando durante una hora más. Se decantó el disolvente, el residuo se disolvió en agua, se refluó la solución durante 3 horas y se enfrió. Se hizo la solución alcalina con carbonato sódico acuoso y se extrajo la base libre con 150 ml de cloroformo, se secó el extracto mediante sulfato sódico, se añadieron 30 ml de isopropanol y se introdujo HCl árido con un ligero exceso. La solución se evaporó hasta un volúmen de 30 ml y se enfrió. Se cristalizó el producto deseado y se recogió mediante filtración. Rendimiento: 4,4 gms = 55,2%; t.f. 221-3°C. El producto resultó apropiado para las síntesis de los Ejemplos 74, 78 y 80.
- 20.
- 25.
- 30.



Ejemplo 42

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocloruro

5. Se disolvió 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (32,6 gms) en 50 ml de etanol y se añadió gota a gota en un periodo de 2 horas a temperatura ambiente a una mezcla agitada de tiourea en polvo finamente dividido (15,2 gms) en etanol (250 ml) que contenía cloruro de hidrógeno árido (7,6 gms). La solución resultante se colocó en un autoclave y se calentó a 160°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente se filtró la solución partiendo de cloruro amónico y se evaporó el filtrado hasta un volumen de 125 ml aproximadamente. Al enfriarse, se cristalizó el producto deseado. Rendimiento 41,8 gms = 81%; t.f. 222-3°C. El compuesto resultó apropiado para la síntesis de los Ejemplos 74, 78 y 80.

Ejemplo 43

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocloruro

20. 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (32,6 gms) disuelta en 50 ml de butanol secundario se añadió gota a gota durante 45 minutos a una temperatura de 0 a 5°C a una mezcla agitada de tiocianato de potasio (20 gms) en butanol secundario (300 ml) que contenía cloruro de hidrógeno (15,1 gms). Después de haberse completado la adición, se continuó agitando durante otros 20 minutos a temperatura ambiente. Se dejó hervir la solución durante 40 minutos durante cuyo período se destiló aproximadamente aproximadamente la mitad del
- 25.
- 30.



disolvente. Al enfriarse, se cristalizó el compuesto deseado. Rendimiento: 42,3 gms=82%; t.f. 221-3°C. El producto resultó apropiado para las síntesis de los Ejemplos 74, 78 y 80.

5.

Ejemplo 44

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidroclo-  
cloruro

10. Durante un período de 15 minutos se añadió 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)-aziridina (5 gms) en pequeñas porciones, como un sólido, a una solución agitada de tiourea (2,33 gms) en agua (80 ml) y ácido fórmico al 90% (4 gms) a 0 - 5°C. Se añadió un ml de ácido clorhídrico concentrado y se reflujo la solución durante 3½ horas. Se aisló el producto según se describe en el

15. Ejemplo 39. Rendimiento: 5,5 gms = 69,5%; t.f. 223-224°C. El producto resultó apropiado para las síntesis de los Ejemplos 74, 78 y 80.

Ejemplo 45

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidroclo-  
ruro

20.

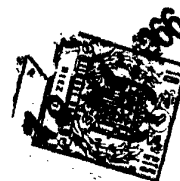
Se repitió el método del Ejemplo 44 usando ácido acético (5,3 gms) en lugar de ácido fórmico. El rendimiento del producto fué de 5 gms = 63%; t.f. 222-4°C.

Ejemplo 46

25.

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidroclo-  
cloruro

30. Se repitió el método del Ejemplo 44 usando ácido fosfórico (10,3 gms al 88%) en lugar de ácido fórmico y omitiendo la adición de cloruro de hidrógeno antes del reflujo. Rendimiento: 7,65 gms = 96,5%; t.f.



221-3<sup>o</sup>C.

Ejemplo 47

2-imino-3-(2'-cloro-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocloruro

5. Se calentó bajo reflujo 2-imino-3-(2'-acetoxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocloruro (0,01 mol) con pentacloruro de fósforo durante una hora en cloroformo (5 ml). El disolvente se evaporó dejando un sólido incoloro que se cristalizó partiendo de etanol; rendimiento: 1,9 gms. Este compuesto se usó en la síntesis del Ejemplo 75 (Método A).

Ejemplo 48

2-imino-3-(2'-hidroxi-3'-feniltiopropil) tiazolidina hidrocloruro

15. Se añadió una solución de 1-(2'-hidroxi-3'-feniltiopropil)aziridina (26 gms) en dioxano (60 ml) en un período de 15 minutos agitando la mezcla y refrigerándola exteriormente con agua de hielo a una solución de tiourea (9,5 gms) y ácido clorhídrico concentrado (26 ml) en agua (200 ml). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Entonces se calentó la solución bajo reflujo durante 3½ horas, se enfrió, se extrajo con una mezcla de 15 ml de n-butanol y 25 ml de cloroformo, se hizo alcalina la solución acuosa a un pH de 11,5, con una solución de NaOH 3N y se extrajo dos veces la mezcla con porciones de 75 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secaron mediante sulfato sódico anhidroso, se filtraron y se añadió HCl etánolico al filtrado hasta que dió una reacción de ácido contra el tornasol. La
- 20.
- 25.
- 30.



solución se concentró al vacío. Al enfriarse, se cristalizó el producto deseado. Rendimiento: 23,2 gms (61%). Una parte del producto se usó en la síntesis del Ejemplo 84. Otra parte se cristalizó partiendo de una mezcla de isopropanol y etanol (2:1 por volumen). Se obtuvieron cristales incoloros; t.f. 130,5-2°C. La estructura fué confirmada por espectroscopia de infrarrojos y RMN y análisis elemental.

Ejemplo 49

10. 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-(4"-piridil)etil) tiazolidina hidrocioruro

Este compuesto se preparó por el método del Ejemplo 48. El hidrocioruro crudo obtenido se cristalizó partiendo de isopropanol. El producto se usó en la síntesis del Ejemplo 87.

Ejemplo 50

A. 1-(2',3'-dihidroxipropil)aziridina

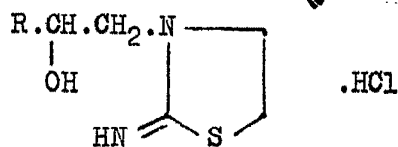
Este compuesto se preparó partiendo de etilenoimina y 2,3-epoxipropanol por el procedimiento del Ejemplo 8, a excepción de que la temperatura se mantuvo a 20°C durante la adición del epóxido. El producto se usó para la síntesis del Ejemplo 50B.

B. 2-imino-3-(2',3'-dihidroxipropil) tiazolidina hidrocioruro

25. Se reaccionó con tiourea 1-(2',3'-dihidroxipropil)aziridina por el procedimiento del Ejemplo 39 para obtener el compuesto deseado. T.f. 188-194°C.

Ejemplos 51-67

Se prepararon compuestos de la fórmula:-



por los procedimientos indicados a continuación:-

Ejemplo N <sup>o</sup> .	R	Preparado según el método del Ejemplo N <sup>o</sup> .
51	2-furil	34
52	o-nitrofenil	39
53	m-nitrofenil	39
54	p-nitrofenil	39
55	m-bromofenil	40
56	o-clorofenil	32A
57	m-clorofenil	40
58	p-fluorfenil	32B
59	m-trifluorometilfenil	32A
60	2-piridil	48
61	3-piridil	48
62	4-tiazolil	48
63	1-naftil	32A
64	2,3,4-triclorofenil	48
65	benzil	32A
66	p-tolil	43
67	fenoximetil	48

Los compuestos de los ejemplos 51 a 67 se usaron para las síntesis de los compuestos de los Ejemplos 90 a 106, ambos inclusive.



Ejemplo 68

2-acetimino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina

5. 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (8,15 gms) disuelta en 15 ml de dimetilformamida se añadió gota a gota durante 15 minutos a una solución agitada de tiourea (3,8 gms) y ácido acético (6,6 gms) en dimetilformamida a 0 - 10°C. La solución se filtró y se calentó en un baño de vapor durante 5 horas. El disolvente se separó por destilación al vacío dejando un aceite.
10. Este se disolvió en una mezcla de etil acetato y agua, se separó la capa orgánica, se secó mediante sulfato de sodio y se evaporó el disolvente dejando un aceite que se solidificó muy pronto. Se purificó por recristalización partiendo de benceno. T.f. 99-101°C, bandas de infrarrojos a 3360, 1650, 1495 cm<sup>-1</sup> confirmaron la estructura. El producto resultó apropiado para síntesis del Ejemplo 89.
- 15.

Ejemplo 69

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro

20. Una solución de 1-(2'-acetoxi-2'-feniletíl)aziridina (10,2 gms) en acetona (5 ml) se añadió en un espacio de 10 minutos a una solución enfriada con hielo de tiourea (4 gms) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (12 ml). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se reflujo durante 3½ horas. Una preparación según se describe en el Ejemplo 39 dió 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro; t.f. 217°C, identificado por su espectro de rayos infrarrojos. El material resultó
- 25.
- 30.



apropiado para las síntesis de los compuestos de los Ejemplos 74,78 y 80.

Ejemplo 70

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina sal de p-toluenosulfonato

5.

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1,56 gms) gota a gota, con agitación rápida y una refrigeración eficaz en hielo, a una solución de tiocianato amónico (2,33 gms) en etanol (20 ml). Después se filtró la mezcla por un papel de filtro estriado.

10.

Se añadió una solución fría de p-tolueno ácido sulfónico (5,8 gms) en etanol (20 ml) al filtrado, seguido de la adición gota a gota, con agitación y enfriamiento, de una solución de 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (5 gms) en etanol (20 ml). Durante la adición se formó un precipitado. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos más a 0-5°C, se filtró la mezcla para obtener 6,9 gms del compuesto deseado (57%); t.f. 238-40°C. El filtrado de la concentración produjo 3,9 gms más del compuesto.

20.

Ejemplo 71

A. S-2-(2'-hidroxi-2'-feniletílamino)etil-7-iso tiourea bis (p-toluenosulfonato) sal

1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)aziridina (5 gms) disuelta en isopropanol (30 ml) se añadió gota a gota con agitación durante 45 minutos a una mezcla de tiourea en polvo finamente dividido (2,33 gms) y ácido p-toluenosulfónico (12,2 gms) en isopropanol (40 ml). La solución transparente obtenida se dejó reposar durante 12 horas al cabo de las cuales se cristalizó la

30.



sal de isotiourea. El producto se filtro. T.f. 85-7°C. La estructura fué confirmada por espectroscopia de infrarrojos y RMN. Una muestra de este material (5,2 gms) se disolvió en un pequeño volumen de agua y se reflujo durante 3 horas. Al enfriarse la solución se depositaron cristales de la sal (t.f. 238-240°C) descritos en el Ejemplo 70.

B. S-2-(2'-hidroxi-2'-feniletilamino)etil-7-isotiourea dihidromaleato

10. Se disolvió tiourea (3,8 gms) y 1-(2'-hidroxi-2'-feniletil)-aziridina (8,7 gms) en metanol árido (60 ml) y se enfrió la solución a 10°C. Al añadir una solución de ácido maleico (14 gms) en metanol árido (20 ml) tuvo lugar un ligero calentamiento y al cabo de 15 minutos se depositaron cristales blancos de S-2-(2'-hidroxi-2'-feniletilamino)-etil-7-isotiourea dihidromaleato. La filtración dió un producto (18,9 gms, 74%) t.f. 140°C.

20. C. 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletil)tiazolidina tiocianato

25. Se añadió una solución de 1-hidroxi-1-fenil-2-etileniminoetano (16,3 gms) en dioxano (35 ml) gota a gota con agitación a 0°C a una solución acuosa de ácido tiocianico (200 ml de solución 1N). Después de la adición, se agitó la mezcla en frío durante 1 hora. Entonces se calentó bajo reflujo durante 1 hora y se dejó enfriar. El compuesto deseado cristalizó con un rendimiento del 96%, t.f. 160°C.

Ejemplo 72

30. 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletil)tiazolidina hidro-



cloruro

5. Se disolvió S-2-(2'-hidroxi-2'-feniletilamino)etil isotiouronio cloruro hidrocioruro (5 gms, preparados según se describe en el Ejemplo 32, Método A) en etilenoglicol monoacetato (8 ml) y la solución se calentó a 165°C durante 70 minutos. Después de enfriarse se filtró el cloruro de amonio formado y el filtrado se vertió en dietil éter (50 ml). Se filtró el compuesto deseado y se recristalizó partiendo de etanol. Rendimiento: 3,1 gms = 73%; t.f. 222-4°C.

Ejemplo 73

2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletil) tiazolidina hidrocioruro

15. Se añadió acetil cloruro (15,7 gms) en benzeno (10 ml) gota a gota con agitación y enfriamiento durante 15 minutos a una solución de 1-(2'-hidroxi-2'-feniletil)aziridina (16,3 gms) y trietilamina (10,1 gms) en benzeno (90 ml). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante 40 minutos más. Entonces se extrajo la solución dos veces con 50 ml de agua cada vez, la solución de benzeno se secó mediante sulfato sódico y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío quedando un aceite que se solidificó al dejarlo reposar. El compuesto, N-(2-cloroetil)-N-(2-acetoxi-2-feniletil)acetamida, se purificó mediante recristalización partiendo de benzeno. Se calentó bajo reflujo durante 6 horas una mezcla de N-(2-cloroetil)-N-(2-acetoxi-2-feniletil)acetamida (28,4 gms), tiourea (8 gms), ácido clorhídrico concentrado (12 ml), agua (250 ml) y etanol (50 ml). Entonces se hizo alcalina



- la mezcla con hidróxido de sodio y se elaboró por el procedimiento del Ejemplo 39 para obtener el compuesto deseado. T.f. 222-3°C. El compuesto resultó apropiado para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 74, 78 y 80.

5.

Ejemplo 74

A. 2-imino-3-(2'-cloro-2'-feniletíl) tiazolidina

- Se preparó una suspensión en cloroformo (100 ml) de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocloreuro (25,85 gms, 0,1 mol). A la mezcla agitada se añadió gota a gota, primero a temperatura ambiente y después a 50°C, tionil cloruro (12,5 gms). Finalmente se calentó la mezcla durante 1 hora a 50°C y se eliminó el disolvente por evaporación al vacío. El residuo se cristalizó partiendo de etanol para obtener el hidrocloreuro del compuesto deseado con un rendimiento del 80%. El compuesto resultó apropiado para la síntesis del compuesto del Ejemplo 75 A.

10.

15.

20.

25.

Se administró por vía oral a una oveja adulta infestada con una amplia variedad de lombrices intestinales una solución acuosa del compuesto con una dosis de 25 mg del compuesto por kilo de peso de la oveja. La cuenta de huevos en las feces de la oveja antes de la dosificación era de 6600 huevos por gramo de feces, mientras que a los 2 y 7 días después de la administración del compuesto la cuenta dió 0 huevos por gramo. No hubo disminución en el número de huevos de las feces de la oveja de referencia.

30.

Se administró a cuatro ovejas adultas infestadas con una variedad de lombrices intestinales por vía



oral 25 mg del compuesto por kilo de peso. Se mataron estas ovejas y dos más de referencia a los cinco días de la primera dosificación y se estableció el número de lombrices intestinales de acuerdo con procedimientos normales, de la forma siguiente:-

5.

	<u>Trichostrongylus</u> <u>especies</u>	<u>Trichostrongylus</u> <u>axei</u>	<u>Nematodirus</u> <u>especies</u>
1	20	140	560
2	80	300	40
3	20	120	0
4	60	80	200
Referencia	3440	200	3520
Referencia	3640	600	1640

Un ratón tratado con 250 mg/kg de peso y una oveja tratada con 75 mg/kg de peso resistieron los tratamientos.

B. 2-imino-3-(2'-bromo-2'-feniletíl) tiazolidina

10.

El análogo bromo se preparó de la misma manera que en A partiendo de tionil bromuro y el hidrobromuro de 2-imino-3-(2'-hidroxil-2'-feniletíl) tiazolidina.

Ejemplo 75

15.

6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola

A. Método A

Se calentó hidrocioruro de 2-imino-3-(2'-cloro-2'-feniletíl) tiazolidina (27,7 gms) durante 1 hora en un baño de vapor con 200 ml de solución de carbonato sódico 2N. Durante este tiempo se formó un aceite que se solidificó al enfriarse. Se separó y recristalizó partiendo de etanol acuoso al 20% para obtener

20.



el compuesto deseado. El hidrocioruro se obtuvo disolviendo la base en etanol y saturando la solución con cloruro de hidrógeno árido.

B. Método B

5. Se calentó hidrocioruro de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina (25,9 gms) en ácido polifosfórico (200 gms) agitando la mezcla, a 185°C durante 4 horas. La mezcla a 100°C se vertió con agitación en un litro de agua, la solución se hizo alcalina con hidróxido de sodio y se extrajo el producto con cloroformo. La evaporación del disolvente dejó el producto deseado como una base libre.

Ejemplo 76

2-imino-3-[2'-cloro-2'-(2"-tienil)etil] tiazolidina hidrocioruro

15. Se repitió el Ejemplo 74A según se ha descrito usando, no obstante, 2-imino-3-[2'-hidroxi-2'-(2"-tienil)-etil] tiazolidina hidrocioruro (26,45 gms, 0,1 mol) en lugar de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro. El producto deseado se obtuvo con un rendimiento bueno y buena pureza y se usó para la síntesis del Ejemplo 77.

Ejemplo 77

6-(2'-tienil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola

25. El producto obtenido en el Ejemplo 76 se calentó durante 1 hora en un baño de vapor con 200 ml de una solución de carbonato sódico 2N. Durante este tiempo se formó un aceite que se solidificó al enfriarse. Se separó y se recristalizó partiendo de etanol acuoso al 20% para obtener el compuesto deseado. El hidro

30.



cloruro se obtuvo disolviendo la base en etanol y saturándolo con cloruro de hidrógeno árido.

Ejemplo 78

2-imino-3-(2'-cloro-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocloruro

5.

Se hizo una suspensión de hidrocloruro de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina (258,5 gms) en 1500 ml de cloroformo. Se agitó la mezcla vigorosamente y se mantuvo a 35°C mientras se añadía tiónil cloruro (120 gms) gota a gota en un período de 1 hora. Se continuó agitando durante otra hora a 35-40°C. Entonces se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y el producto crudo de la reacción se separó por filtración. Se lavó con cloroformo y se secó para obtener 251 gms del compuesto deseado con una pureza superior al 90%. La recristalización de una muestra partiendo de etanol absoluto que contenía cloruro de hidrógeno árido dió cristales incoloros de una t.f. de 205-208°C. El producto crudo resultó apropiado para el cierre del anillo del Ejemplo 79.

10.

15.

20.

Ejemplo 79

6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola hidrocloruro

25.

El producto del Ejemplo 78 se convirtió en el compuesto deseado y se recristalizó según se describe en el Ejemplo 75A. Se obtuvieron 168 gms de producto prácticamente puro; t.f. 255-6°C.

30.

Los Ejemplos 2, 38, 78 y 79, en secuencia, demostraron una secuencia preferida de procesos para la síntesis de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo-(2,1-



-b) tiazola hidrocioruro.

Ejemplo 80

6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazola hidrocioruro

5. Se preparó una suspensión de hidrocioruro de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)tiazolidina (258,5 gms) en 1000 ml de 1,2-dicloroetano (EDC). La mezcla se calentó a 40°C y se añadió con agitación tionil cloruro (132 gms) durante 10 minutos. Se continuó agitando a 40°C hasta que dejó de desprenderse gas. Se añadió agua fría lentamente agitando la mezcla seguido de la adición lenta de bicarbonato sódico (520 gms) Después se calentó la mezcla a 60°C, agitándola, y se mantuvo a esta temperatura hasta que dejó de desprenderse gas (1½ hora). Se dejó enfriar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente y se separó la capa de EDC y se secó mediante cenizas de sosa. Las cenizas de sosa se lavaron con dos lotes de 250 ml de EDC. Se extrajo la capa acuosa con dos lotes de 250 ml de EDC y se lavó de nuevo la ceniza de sosa, sucesivamente, con estos extractos. Después se pasó cloruro de hidrógeno árido (40 gms) por la solución de EDC. Se calentó la solución hasta la ebullición y se destilaron 50 ml de EDC. Al enfriarse, el compuesto deseado se cristalizó con una gran pureza. Rendimiento: 226 gms (94%), t.f. 253-4°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 81

3-metil-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)-tiazola hidrocioruro

30. Se reaccionó 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl)



-3-metiltiazolidina hidrocioruro (9,4 gms) con tionil cloruro por el método del Ejemplo 80. El hidrocioruro se obtuvo con un rendimiento del 77%.

5. Se aplicó una solución acuosa al 1,0% en peso del hidrocioruro que contenía además un 0,25% en peso de "Lubrol" E (Marca Registrada, un producto de la condensación de alquil fenol con óxido de etileno) como gotas simples a través de una micro-jeringuilla (0,15 mm de diámetro interior de aguja) en la parte central de 50 garrapatas del ganado cebadas (Boophilus microplus). Al cabo de 14 días la mortalidad de estas garrapatas era del 98%, mientras que las garrapatas de referencia sumergidas en "Lubrol" E acuoso al 0,25 % fué del 4%.
- 10.
15. Una prueba de toxicidad realizada con ratones demostró que una dosis oral de 250 mg/kg de peso podría ser tolerada.

Ejemplo 82

20. 3-hexil-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola hidrocioruro

Este compuesto se preparó partiendo del cloruro de 2-imino-3-(2'-hidroxil-2'-feniletíl)-4-hexil-tiazolidina por el método del Ejemplo 80.

Ejemplo 83

25. 3-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola hidrocioruro.

30. 2-imino-3-(2-hidroxietil)-4-feniltiazolidina hidrocioruro se reaccionó con tionil bromuro por el procedimiento del Ejemplo 85 y el producto se cicló por el procedimiento del Ejemplo 86.



Ejemplo 84

2-imino-3-(2'-cloro-3'-feniltiopropil) tiazolidina hidrocioruro

5. Se preparó una suspensión de 2-imino-3-(2'-hidroxi-3'-feniltiopropil)-tiazolidina hidrocioruro (5 gms) en 50 ml de cloroformo y se añadió tionil cloruro (5 ml) todo de una vez, agitando la mezcla. Al cabo de 20 minutos se evaporó la solución hasta la aridez al vacío y se recristalizó dos veces partiendo de isopropanol. Rendimiento: 3,81 gms = 72%; t, f. 165-176°C. La estructura fué confirmada por espectroscopia de infrarrojos y RMN y por análisis elemental.

Ejemplo 85

2-imino-3-(2'-bromo-3'-feniltiopropil) tiazolidina

15. Se preparó una suspensión de 2-imino-3-(2'-hidroxi-3'-feniltiopropil) tiazolidina hidrocioruro (5 gms) en 50 ml de etileno dicloruro y se añadió gota a gota tionil bromuro (5 ml) en etileno dicloruro (10 ml) agitando la mezcla durante 20 minutos. Se continuó agitando durante 30 minutos más. Se añadió agua lentamente (50 ml) seguido de un exceso de carbonato de hidrógeno de sodio sólido. No se dejó que la temperatura subiera por encima de 30°C. Después de agitar la mezcla durante 10 minutos se separó la capa orgánica y se separó el disolvente a 30°C en un evaporador giratorio quedando el compuesto deseado como un sólido crudo. Se purificó una muestra por cristalización a partir de etanol y se confirmó su estructura mediante espectrografía de infrarrojos y RMN y por análisis elemental.

25.

30. El producto crudo resultó apropiado para la síntesis



del Ejemplo 86.

Ejemplo 86

6-feniltiometil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)ti-  
zola hidrobromuro

5. Se disolvió 2-imino-3-(2'-bromo-3'-feniltio-  
propil)tiazolidina (3,31 gms) en dimetilformamida  
(10 ml) y se calentó la solución en un baño de agua  
durante 1½ horas. Al enfriarse, se cristalizó parte  
del hidrobromuro y se obtuvo una cantidad adicional  
10. vertiendo el filtrado en dioxano (50 ml). El producto  
se recristalizó partiendo de isopropanol.

- Se administró por vía oral a una oveja adulta  
infestada con una amplia variedad de lombrices intes-  
tinales una solución acuosa del compuesto con una do-  
sificación de 25 mg del compuesto por kilogramo de pe-  
so de la oveja. La cuenta de huevos de lombriz fue de  
15. 7000 huevos por gramo de feces, mientras que a los 2  
y 7 días después de la administración fue de 0 huevos  
por gramo. No hubo disminución en la cuenta de huevos  
20. en las feces de una oveja de referencia.

Ejemplo 87

2-imino-3-(2'-cloro-2'-(4"-piridil)etil)tiazolidina  
dihidrocioruro

25. Este compuesto se preparó partiendo de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-(4"-piridil)etil)tiazolidina di-  
hidrocioruro por el procedimiento del Ejemplo 84.

Ejemplo 88

6-(4'-piridil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazo-  
la dihidrocioruro

30. Se preparó una suspensión de 2-imino-3-(2'-clo-



ro-2'-(4"-piridil)etil/tiazolidina dihidrocloruro (2,79 gms) en 50 ml de cloroformo y se añadió en exceso una solución acuosa de carbonato de hidrógeno sódico. Se agitó vigorosamente la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se separó la capa de cloroformo, se secó mediante sulfato sódico, se añadieron 10 ml de isopropanol saturado con cloruro de hidrógeno árido y la solución obtenida se concentró hasta un volumen de 15 ml. Al enfriarse se cristalizó la sal deseada.

10. Ejemplo 89

A. 2-acetimino-3-(2'-cloro-2'-feniletil)tiazolidina

Se reaccionó 2-acetimino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletil)tiazolidina (26 gms) con tionil cloruro por el procedimiento descrito en el Ejemplo 74A para obtener el compuesto deseado que se purificó por recristalización partiendo de benzeno. El producto se usó para la síntesis del compuesto del Ejemplo 89B.

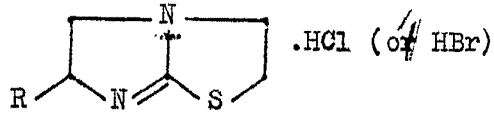
B. 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b)tiazolohidrocloruro

Se agitó una mezcla de 2-acetimino-3-(2'-cloro-2'-feniletil)tiazolidina (14 gms), tionil cloruro (35 gms) y anhídrido acético (90 gms) y se calentó bajo reflujo durante 45 minutos. El cloruro acetil formado se destiló después junto con el anhídrido acético sin reaccionar (bajo presión reducida). Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico diluido, se filtró, y el filtrado se hizo alcalino a un pH de 11 y se elaboró según se describe en el Ejemplo 39 para conseguir el producto deseado. T.f. 253-5°C.



Ejemplos 90 a 106

Se prepararon compuestos de la fórmula:-



por los métodos indicados a continuación:-

Ejemplo Nº	R	Preparado de acuerdo con el Ejemplo Nº
90	2-furil	80
91	o-nitrofenil	80
92	m-nitrofenil	80
93	p-nitrofenil	80
94	m-bromofenil	80
95	o-clorofenil	80
96	m-clorofenil	80
97	p-fluorfenil	80
98	m-trifluormetilfenil	80
99	2-piridil (2HCl)	88
100	3-piridil (2HCl)	88
101	4-tiazolil (2HCl)	88
102	1-naftil	80
103	2,3,4-triclorofenil	80
104	benzil (HBr)	85
105	p-tolil	80
106	fenoximetil (HBr)	85

Ejemplo 107

5. A. Se sometieron a reacción óxido de estireno (12,0 gms) y etilenimina (4,3 gms) de acuerdo con A. Funke y

G. Benoit (Bulletin de la Société Chimique de France 1953, 1021).

5. B. El producto crudo de la reacción se disolvió en n-butanol (20 ml) y se reaccionó con tiourea por el método descrito en el Ejemplo 32A. El producto crudo obtenido era un aceite viscoso que no se solidificó y no podía purificarse por cristalización. El espectro infrarrojo y RMN era muy complicado y no podía ser interpretado y la presencia del compuesto deseado no podía establecerse sobre la base de este espectro.
- 10.

- Entonces se hizo reaccionar el material crudo con tionil cloruro por el método del Ejemplo 74, pero aún así no se pudo aislar o purificar ningún producto. Cuando se hizo reaccionar este material con carbonato sódico según se describe en el Ejemplo 75A el producto final fué una masa pegajosa y viscosa que no cristalizaba y no podía purificarse por cristalización. El espectro infrarrojo y RMN no pudo interpretarse y no indicaba la presencia en el material del compuesto deseado, 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola hidrocioruro.
- 15.
- 20.

- C. Se repitió el experimento B empleando las condiciones de reacción del Ejemplo 39 en lugar de las del 32A. El resultado fué el mismo que en el experimento B anterior.
- 25.

D. Se repitió el experimento B empleando las condiciones de reacción del Ejemplo 42 en lugar de las del Ejemplo 32A; el resultado fué de nuevo como en el Experimento B anterior.

30. E. Se repitió el experimento B usando ácido tiocianú



co en lugar de tiourea y las condiciones de reacción del Ejemplo 32B en lugar de las del Ejemplo 32A; tampoco se consiguió en este experimento producir el compuesto deseado, al igual que en el Experimento B anterior.

5.

F. Se repitió el experimento E empleando las condiciones de reacción del Ejemplo 43 en lugar de las del Ejemplo 32B, con el mismo resultado negativo.

10.

En ninguno de estos experimentos condujo el producto crudo de Funke y Benoit a ningún compuesto identificable.

#### Ejemplo 108

15.

A. Se reaccionaron óxido de estireno (120 gms) y etilenimina (43 gms) según A. Funkery G. Benoit (loc. cit.) y se destiló al vacío el producto obteniéndose un aceite viscoso que no se solidificaba pero que demostró mediante la espectrografía de infrarrojos y RNM que tenía una mejor pureza que el producto crudo. El rendimiento fué de 83 gms (57%).

20.

B. Se sometió a reacción este aceite (16,3 gms) con tiourea por el procedimiento del Ejemplo 39 para obtener 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro con un rendimiento de 18,6 gms (72% basado en el aceite, o 36,7% basado en el óxido de estireno o etilenimina).

25

30.

C. Se hizo reaccionar este material del experimento B (18,6 gms) con tionil cloruro por el método descrito al principio del Ejemplo 74A. El compuesto cloro-intermedio no se purificó pero se cicló de acuerdo con el método del Ejemplo 75A para obtener 6-fenil-



5. -2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola hidroclo-  
ro purificado, 13,9 gms (79% basado en el hidroclo-  
ro de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina,  
29% basado en el óxido de estireno). La síntesis to-  
tal descrita en este ejemplo, etapas A a C, se reali-  
zó tres veces. El rendimiento medio a partir del óxi-  
do de estireno a 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo  
(2,1-b) tiazola hidroclo-  
ruro no fué en ningún caso su-  
perior al 29%.

10. Ejemplo 109

6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola

15. A. Se calentó etilenimina (86 gms = 2 moles) en  
un autoclave a 100°C y, agitando la mezcla, se añadió  
óxido de estireno (120 gms) en 20 minutos. Se conti-  
nuó agitando durante 10 minutos más a 100°C. Entonces  
se recuperó la etilenimina sin reaccionar primero  
sangrando el reactor y después por destilación a 60-  
70°C y 25 mm Hg. La recuperación de etilenimina fué  
de 41,2 gms (96% de 1 mol). La 1-(2'-hidroxi-2'-fenil-  
20. etil)aziridina (165 gms) solidificó al enfriarse a la  
temperatura ambiente.

25. B. Se disolvió tiourea (76 gms), agitando la mez-  
cla, en una mezcla de agua (700 ml) y ácido sulfúrico  
al 98% (109 gms). Se enfrió la solución a 10°C y se  
añadió agitando una solución de 1-(2'-hidroxi-2'-fe-  
niletíl)aziridina cruda (obtenida según se ha descrito  
en A anteriormente) en butanol (85 ml) por espacio de  
10 minutos, manteniéndose la temperatura por debajo  
de 40°C durante la reacción. Se continuó agitando du-  
30. rante 15 minutos a temperatura ambiente. Se calentó



- la solución hasta la ebullición y se destilaton 100 ml de la fase líquida. Se continuó la ebullición bajo reflujo durante 3 horas más. Se enfrió la mezcla a 25-30°C y se añadieron 750 ml de cloroformo. Mientras se
5. agitaba bien la mezcla se añadió hidróxido de sodio acuoso al 40% hasta que el pH de la solución fué de 11,5. Se separó la capa de cloroformo y se secó mediante sulfato sódico anhidroso. Se inyectó aire en burbujas por la solución de cloroformo para separar el amoníaco disuelto. Entonces se añadió alcohol absoluto
10. (80 ml) y se pasó cloruro de hidrógeno hasta haber añadido un ligero exceso (40 gms). Se evaporó la mezcla a 50°C durante 2 horas hasta un volumen de 350 ml. Se filtró el sólido blanco obtenido, se lavó con cloroformo algo frío y se secó. El rendimiento de 2-imino-3-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) tiazolidina hidrocioruro fué de
15. 150 gms (58% basado en la 1-(2'-hidroxi-2'-feniletíl) aziridina cruda y del 58% basado en el óxido de estireno). T.f. 222-3°C.
20. C. Se preparó una suspensión del producto del experimento B anterior (150 gms) en 580 ml de 1,2-dicloroetano (EDC). La mezcla se calentó a 40°C y se añadió/<sup>agitando</sup> tionil cloruro (77 gms) durante 10 minutos. Se continuó agitando a 40°C hasta que no se desprendió más gas.
25. Entonces se añadió lentamente y agitando agua fría (290 ml) seguido de una lenta adición de bicarbonato sódico sólido (300 gms). Después se calentó la mezcla a 60°C, agitándola) y se mantuvo a esta temperatura hasta que no se desprendió más gas (1½ hora). Se dejó
30. enfriar la mezcla de la reacción a temperatura ambien-



- te y se separó la capa de EDC y se secó mediante cenizas de sosa. Las cenizas de sosa se lavaron con dos lotes de 145 ml de EDC y se volvieron a lavar sucesivamente con estos extractos. Entonces se pasó cloruro de hidrógeno árido (24 gms) por la solución de EDC.
5. La solución se calentó hasta la ebullición y se destilaron 30 ml de EDC. Al enfriarse se cristalizó el hidrocloruro deseado de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo(2,1-b) tiazola. Rendimiento: 132 gms (94% basado en el producto de B anterior y 54,5% basado en el óxido de estireno). T.f. 252-5°C.
- 10.

NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Australia, con fechas 19 de julio de 1965, No. 61653/65; 26 de julio de 1965, No. 61931/65; 31 de agosto de 1965, No. 63415/65 y, 8 de septiembre de 1965, No. 63786/65; acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE LA TIAZOLIDINA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.
- 20.
- 25.
30. 1a.- "Procedimiento para la producción de deri





el acil se deriva de un ácido carboxílico de alquil inferior con el alquil bajo no conteniendo más de 6 átomos de carbono.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque R representa fenil, halofenil, nitrofenil, trifluorometilfenil, naftil, alcoxilfenil, alquilfenil, alquiltiofenil, ariltiofenil, metil, etil, benzil, hidrometil, metoximetil, fenoximetil, feniltiometil, 2-tienil, 4-piridil y 2-furil; R' es hidrógeno, alquil, aril, alcaril o aralquil; R" es hidrógeno o, cuando R' es un sustitutivo distinto al hidrógeno, R" puede ser también alquil, aril, alcaril, o aralquil y  $\begin{matrix} \text{A} \\ | \\ \text{HSCND} \end{matrix}$  es ácido tiocianico o isotiourea.

15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es fenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3-bromofenil, 4-fluorfenil, 2-nitrofenil, 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 4-metilfenil, 4-metoxifenil, 3-trifluorometilfenil, 2,3,4-triclorofenil, benzil, fenoximetil, feniltiometil, 2-tienil o 2-furil y R' y R" son hidrógeno.

20. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque la reacción se realiza en agua a un pH comprendido entre 1 y 3,6.

25. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua en presencia de una cantidad de ácido que sea al menos equivalente a las bases formadas en la reacción.

30. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1,



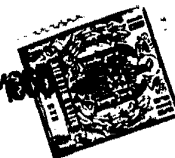
2 o 3, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico en presencia de una cantidad de ácido que sea al menos equivalente a las bases formadas en la reacción.

5. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el disolvente se elige del grupo consistente en alcoholes que tienen de uno a cinco átomos de carbono, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, glicól monoacetato y sulfólano.
10. 8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5, 6 y 7 caracterizado porque se lleva a cabo en presencia de al menos un ácido elegido del grupo consistente en ácido sulfúrico, clorhídrico, nítrico, perclórico, p-toluenosulfónico, fosfórico, fórmico, acético, máleico, tiociánico y oxálico.
15. 9ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4 a 8 caracterizado porque se halla presente una cantidad de 0,1 a 0,5 mol de ácido en exceso a la cantidad necesaria para neutralizar las bases formadas a partir de una mol de aziridina.
20. 10ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la temperatura se mantiene en principio entre  $-10^{\circ}$  y  $50^{\circ}$ C y después se eleva a una temperatura del orden de  $60^{\circ}$  a  $180^{\circ}$ C por un periodo superior a 15 minutos.
25. 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque un reactivo es ácido tiociánico y el periodo de calentamiento es de 1/4 a 2 horas.
- 30.





19 JUL

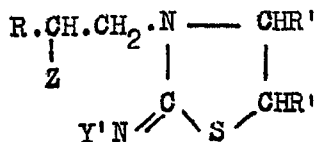


17a.- Procedimiento según la reivindicación 15 caracterizado porque Y es Br o Cl, Y' es acil o hidrógeno, el medio comprende un anhídrido de ácido alcanoico junto con un agente de halogenación SOZ<sub>2</sub>, POZ<sub>3</sub> o PZ<sub>5</sub> en los que Z es Br o Cl.

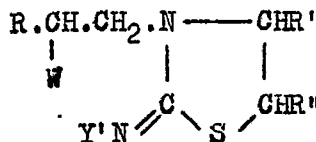
18a.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque Y es aciloxi, el medio es ácido polifosfórico o sulfúrico y la temperatura es superior a 150°C.

19a.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un medio consistente en dos fases líquidas, una de las cuales es acuosa y la otra es un hidrocarburo clorado inerte.

20a.- Procedimiento para la manufactura de compuestos de la fórmula:-



que comprende el halogenar un compuesto de la fórmula:-



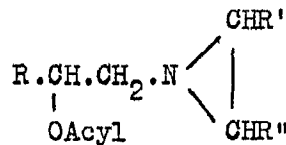
con un agente halogenante, en cuya fórmula Y' es acil



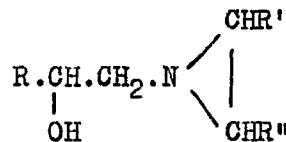
o hidrógeno; W es hidroxilo o aciloxi; el agente halogenante puede ser POZ<sub>3</sub> o POZ<sub>5</sub>, siempre que W represente aciloxi o hidroxilo y el agente halogenante puede ser también tionil haluro SOZ<sub>2</sub>, cuando W sea hidroxilo; el halógeno Z es cloro o bromo y R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1.

21ª.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un 5 a un 15% molar en exceso del agente halogenante en un disolvente de hidrocarburo halogenado inerte a una temperatura comprendida entre 35° y 60°C.

22ª.- Procedimiento para la manufactura de compuestos de la fórmula:-



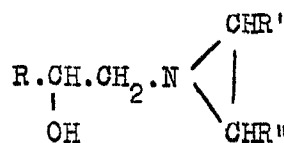
que comprende el reaccionar un compuesto de la fórmula:-



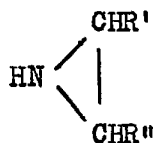
con un ceteno en un disolvente inerte no acuoso, en cuya fórmula R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1.

23ª.- Procedimiento perfeccionado para la ma-

nufactura de compuestos de la fórmula:-



que comprende el reaccionar una aziridina de la fórmula:-



5.

con un epóxido de la fórmula  $\text{R} \cdot \text{CH} - \text{CH}_2$  en la que R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar a temperaturas del orden de 50° a 150°C.

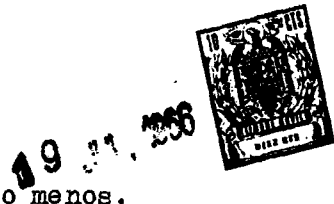
10.

24a.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque se halla presente de 0,0001 a 0,005 mol de un catalizador por mol de epóxido y porque el catalizador es un disolvente hidrolítico o una base fuerte.

15

25a.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque el disolvente polar es una sustancia prótica polar.

26a.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque el disolvente polar es la aziridina usada como material precursor, presente en

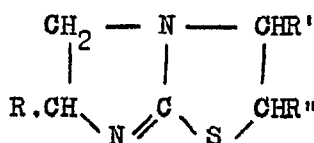


un exceso del 50% molar por lo menos.

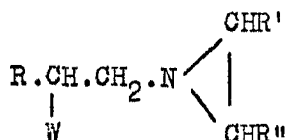
27ª.- Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque el disolvente polar es una sustancia aprótica polar.

5. 28ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, caracterizado porque la temperatura es del orden de 90° a 130°C.

29ª.- Procedimiento para la manufactura de un compuesto de la fórmula:-



10. que comprende (1) reaccionar una aziridina de la fórmula:-



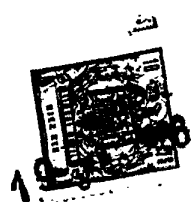
con un compuesto de la fórmula:-



en un medio ácido bien en agua, o en un disolvente orgánico acuoso o en un disolvente orgánico para obtener un compuesto de la fórmula:-

15.



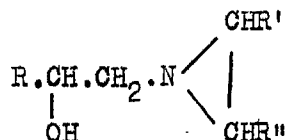


cuando W es hidroxilo; y Z es Br o Cl.

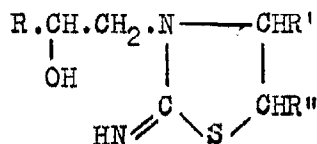
31ª.- Procedimiento para la manufactura de un compuesto de la fórmula:-



5. que comprende (1) reaccionar una aziridina de la fórmula  $\text{NH} \begin{array}{l} \text{CHR}' \\ | \\ \text{CHR}'' \end{array}$  con un epóxido de la fórmula  $\text{R.CH}' - \text{CH}_2$  en presencia de un disolvente orgánico polar a una temperatura del orden de 50° a 150°C, obteniéndose así un compuesto hidroxilo de la fórmula:-



10. (2) reaccionar el compuesto así obtenido sin una etapa de purificación con tiourea o ácido tiociánico para obtener un compuesto de la fórmula:-

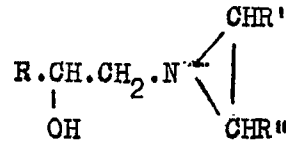


y cerrar después el anillo del compuesto así obtenido, en el que R, R' y R'' tienen la definición dada en la reivindicación 1.



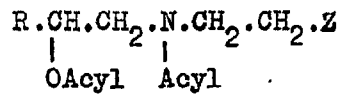


que comprende el reaccionar un compuesto de la fórmula:-



5. con dos equivalentes por lo menos de un haluro acílico en presencia de un equivalente de un aceptador de ácido en un disolvente orgánico, en cuya fórmula, R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1.

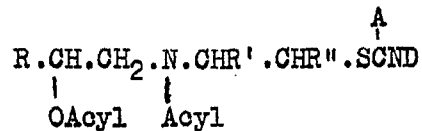
36ª.- Procedimiento para reaccionar un compuesto de la fórmula:-



10. con un compuesto de la fórmula:-



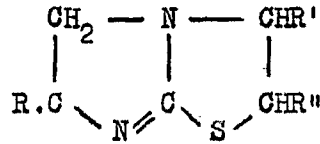
para formar un compuesto intermedio de la fórmula:-



y después cerrar el anillo del compuesto intermedio

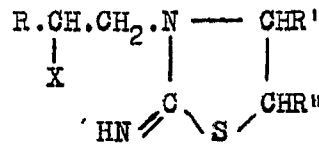


así obtenido en presencia de un equivalente molar por lo menos de un ácido mineral para formar un compuesto de la fórmula:-



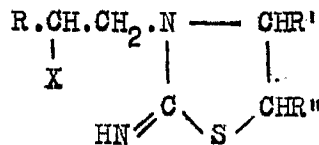
5. en la que Z es Cl o Br; A representa NH<sub>2</sub> y D representa hidrógeno o ambos sustitutivos -A y -D se hallan ausentes; y R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1.

37<sup>a</sup>.- Procedimiento para aislar un compuesto de la fórmula:-



10. que comprende el formar la sal de adición de ácido tiocianico insoluble del mismo tratando el citado compuesto con ácido tiocianico, en cuya fórmula X, R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1.

15. 38<sup>a</sup>.- Procedimiento para aislar un compuesto de la fórmula:-

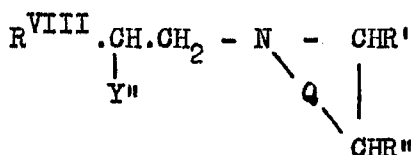


de un medio acuoso, que comprende el extraer el compuesto con un primer disolvente orgánico inmiscible



5. en agua; quitar el agua de dicho extracto; añadir al citado extracto un segundo disolvente que sea hidrofílico y miscible con el primer disolvente; reaccionar la solución con cloruro de hidrógeno árido y separar la sal del hidrocioruro formado, en cuya fórmula X, R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1.

10. 39<sup>a</sup>.- Procedimiento para la manufactura de composiciones biológicamente activas, caracterizado por que comprende mezclar un compuesto de fórmula:-



15. en la que Q se elige del grupo consistente en Q', Q'' y Q''', de las que Q' es un enlace directo al nitrógeno formando un anillo de aziridina, Q'' es el grupo Y'N = C-S- formando un anillo de iminotiazolidina y Q''' es un radical monovalente A enlazado al grupo -CHR'' con un átomo de -SCND hidrógeno satisfaciendo la valencia de nitrógeno residual en la fórmula anterior en la forma -NH-; porque Y'' se elige del grupo consistente en -OH, -Oacil, H, Cl, Br y, en el caso de que Q sea Q'', un enlace directo con el nitrógeno imino del anillo del tiazolidina; y porque R, R' y R'' tienen la misma definición que en la reivindicación 1; R<sup>III</sup> es alquil, aril, alarquil o aralquil; R<sup>IV</sup> se define como R excluyendo, no obstante, fenil, metil, e hidrógeno; R<sup>V</sup> es metil o hidrógeno; R<sup>VI</sup> es aril o alquil, excluyendo el metil; R<sup>VII</sup> se define

20.

25.

30.

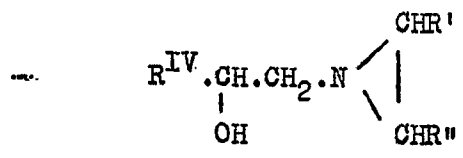


como R excluyendo, no obstante, el hidrógeno; A representa NH<sub>2</sub> y D representa hidrógeno o ambos sustitutos A y D se hallan ausentes e Y' es Oacil o hidrógeno; en el supuesto que R<sup>VIII</sup> sea igual a:

- (R cuando Q es Q' e Y" es Oacil
- { R<sup>IV</sup> cuando Q es Q' e Y" es OH;
- { R<sup>V</sup> cuando Q es Q', Y" es OH y R' es R<sup>VI</sup>;
- { fenil cuando Q es Q', Y" es OH y R' es R<sup>III</sup>;
- { R<sup>VII</sup> cuando Q es Q" e Y" es H, Cl, Br u Oacil e Y' es H;
- { hidrógeno cuando Q es Q", Y' es hidrógeno y R' es R<sup>III</sup>;
- { R cuando Q es Q" e Y" es H, Cl, o Br e Y' es acil;
- { R<sup>VII</sup> cuando Q es Q", Y" es OH, Y' es H y R' es R<sup>III</sup>;
- { R cuando Q es Q", Y" es dicho enlace directo con el iminonitrógeno en el anillo de tiazolidina y R' es R<sup>III</sup>;
- { R<sup>IV</sup> cuando Q es Q", Y" es OH u Oacil y el enlace entre Q y N en la fórmula genérica de esta reivindicación se reemplaza por un átomo de hidrógeno unido a N;
- { fenil cuando Q es Q", Y" es OH, Oacil o H y el enlace entre Q y N en la fórmula genérica de esta reivindicación se reemplaza por un átomo de hidrógeno unido a N, con un diluyente farmacéuticamente aceptable o un vehículo de dicho compuesto

5.

40a.- Procedimiento para la manufactura de composiciones biológicamente activas, caracterizado por... que comprende mezclar un compuesto de fórmula

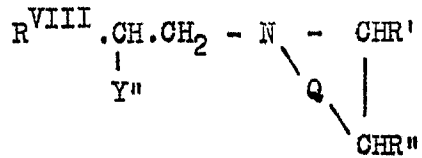


en la que R' y R" tienen la misma definición que en





43ª.- Procedimiento para la manufactura de composiciones biológicamente activas, caracterizado porque comprende mezclar un compuesto de fórmula



5. en la que R<sup>VIII</sup> es 2'-piridil, 3'-piridil, 4'-piridil, 4'-tiazolil, p-tolil, hidroximetil, fenoximetil o feniltiometil, con un diluyente farmacéuticamente aceptable o un vehículo para dicho compuesto.

44ª.- Procedimiento según se ha descrito en cualquiera de los ejemplos 2 a 11, 13 a 30 y 106 a 109.

10. 45ª.- "Procedimiento para la producción de derivados de la tiazolidina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 80 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid 19 JUL 1966

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES OF AUSTRALIA AND NEW ZEALAND LIMITED

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI  
Firmado: F. Hernández Ruiz