

331 875

PATENTE DE INVENCION

Your Case No. 21.157.

A 61 K 00/00



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de
2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazoles"

==.==.==.==.==.==.==

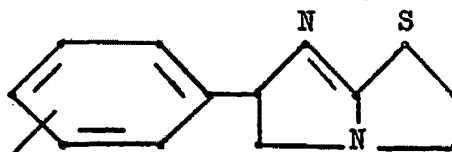
Solicitante. AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

==.==.==.==.==.==.==

Esta invención se refiere a la preparación de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazoles sustituidos, y a métodos para preparar estos últimos.

Los 2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazoles
5. preparados mediante el procedimiento de la presente in-

vención, se representan por la fórmula:



R

5. en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcoxi inferior, ó feniloxi-alquilo inferior.

Entre los intermediarios que se pueden convertir directamente a los 2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazoles descritos anteriormente, se encuentran

10. los siguientes: 3-(beta-clorofenetil)-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-metoxifenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-bromo-4-metoxifenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-fenoxifenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-metilfenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-bromo-3-etilfenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-fenilfenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-clorofenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-3-bromofenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-nitrofenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-cloro-4-acetilaminofenetil]-2-iminotiazolidina; 3-[beta-bromo-4-propionilaminofenetil]-2-iminotiazolidina y similares.

25. En la preparación de los 2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]-tiazoles mediante el procedimiento de la presente invención, se ponen en contacto el 3-[beta-halógeno-3-fenetil- o fenetilo substituído]-2-iminotiazolidinas, con un hidróxido o carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en presencia de un solvente orgánico. La reacción se efectúa usualmente a una temperatura comprendida dentro de la escala de 40° a 120°C,
30. durante un período de aproximadamente 10 minutos a 3



horas, dependiendo de la temperatura a la cual se efectúa la reacción. Pueden utilizarse solventes tales como cloroformo, cloruro de etileno, acetato de etilo, etc.

5. Alternativamente, pueden prepararse sales de 2,3,5,6 -tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazolio, calentando una solución en la 3-(beta-clorofenetil)-2-iminotiazolidina en un solvente, en ausencia de exceso de base.
10. Las 3-(beta-halogenofenetil o fenetilo sustituido) 2-iminotiazolidinas, se preparan a partir de los correspondientes 2-imino-alfa-fenil o fenilo sustituido-3-tiazolidinoetanoles, por reacción con cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, u otros agentes bien conocidos por aquellos expertos en el arte para la transformación de alcoholes a halógenuros. La reacción se realiza usualmente mezclando al intermediario con el agente de halogenación, y calentando a una temperatura dentro de la escala de 40 a 120°C, durante 5 minutos a 4 horas.
- 15.
20. Los 2-imino-alfa-fenil o fenilo sustituido-3-tiazolidinoetanoles, se preparan poniendo en contacto un alfa-fenil o fenilo sustituido-1-aziridinoetanol con ácido tiociánico, seguido por tratamiento con un ácido fuerte. El ácido tiociánico se prepara usualmente in situ mediante la acidificación de cualquier sal tiocianato de amonio o de metal. Los 2-imino-alfa-fenil-3-tiazolidinoetanoles pueden prepararse también haciéndolos reaccionar un alfa-fenil- o fenilo sustituidos-1-aziridinoetanol con tiourea o un ácido fuerte,
- 25.
30. seguida por calentamiento.

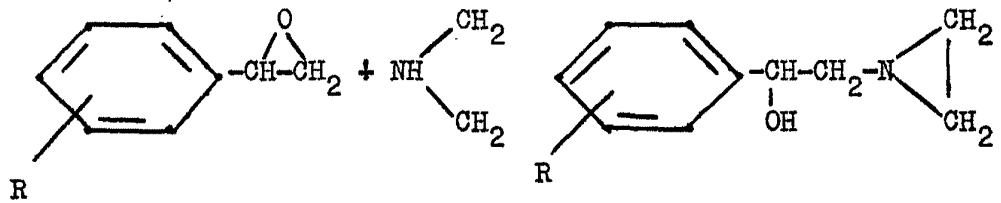


5. El alfa-fenil o fenilo sustituido-1-aziridinol, puede prepararse mediante una reacción de óxido de ostireno u óxido de etileno fenilo sustituido, con etilenimina en una mezcla alcalina acuosa, según se describe por Funke y otros Bull, Soc. Chim., Francia, 1953 (1201-3).

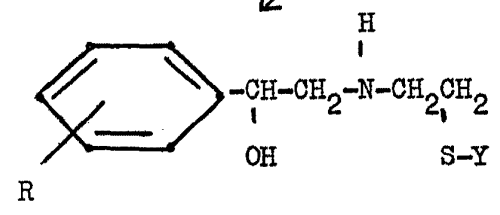
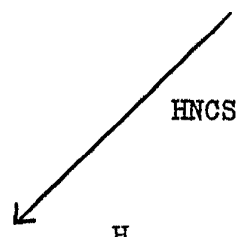
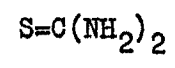
El procedimiento de la presente invención partiendo de reactivos conocidos, puede ilustrarse por medio del siguiente esquema de reacciones.



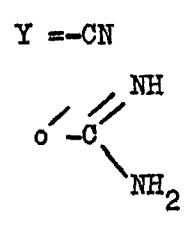
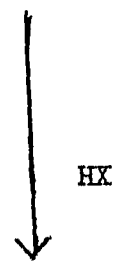
ESQUEMA DE REACCIONES

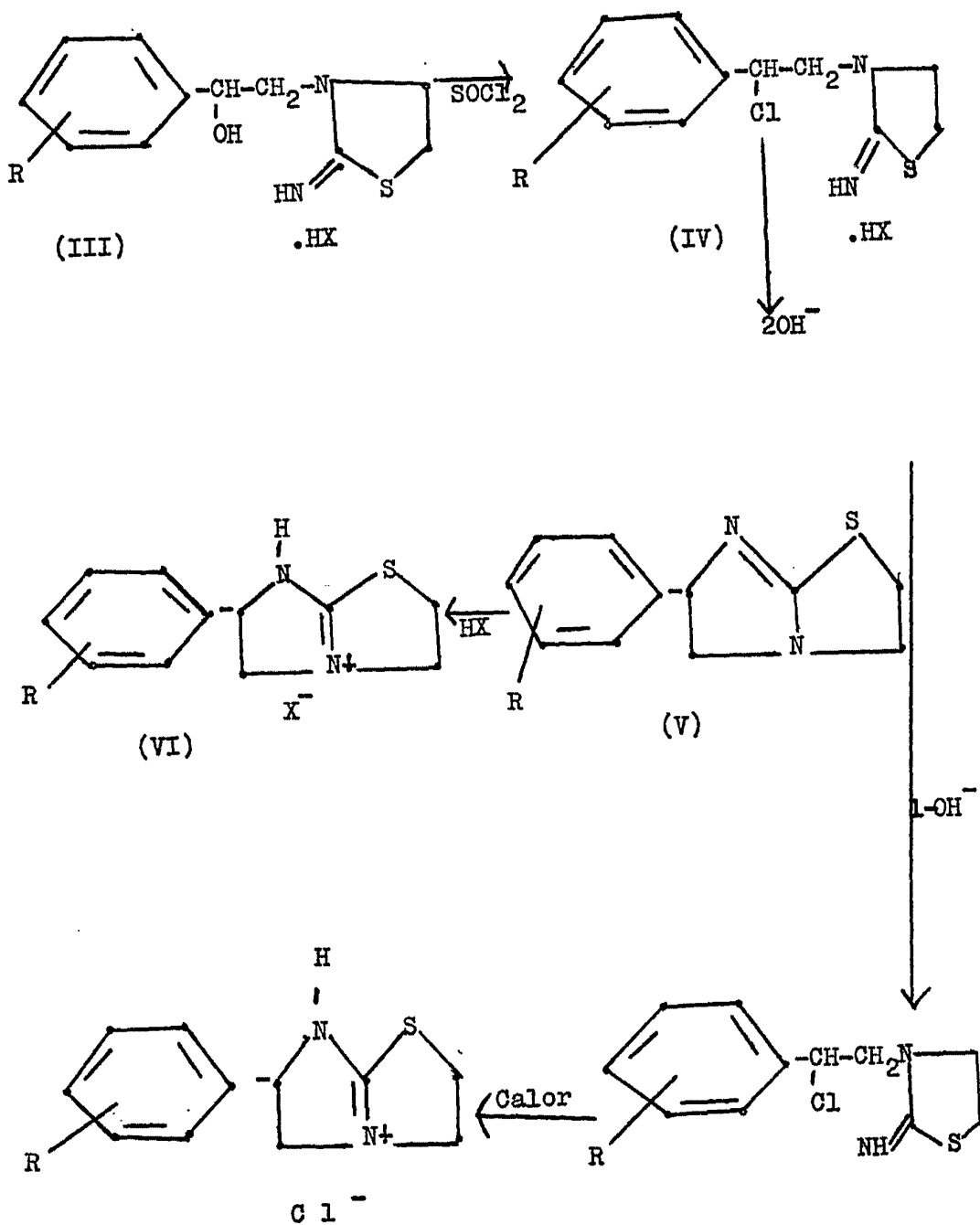


(I)



(II)







en donde R tiene el significado anteriormente indicado y X es un catión.

- La preparación del compuesto (I), en la que R significa un átomo de hidrógeno, ha sido descrito por Funke y otros, según se describió anteriormente. Los compuestos representados por la fórmula (I) puede transformarse a los compuestos de (II), mediante reacción de (I) con ácido tiocianico, que puede prepararse mediante la acidificación de cualquier sal tiocianato de amonio o de metal. Cuando los compuestos (II) se tratan con un ácido fuerte, se convierten inmediatamente a los compuestos de 2-iminotiazolina (III). Los compuestos (III) pueden también prepararse haciendo reaccionar compuestos (I) con tiourea y un ácido fuerte, lo que produce los compuestos (II), que pueden convertirse ulteriormente a (III) mediante calentamiento en un medio de reacción adecuado. Los compuestos (III) pueden convertirse a los compuestos (IV) poniendo en contacto (III) con cloruro de tionilo u otros agentes tales como tricloruro de fósforo, que se sabe transforman alcoholes a halogenuros. Cuando los compuestos (IV) se ponen en contacto con una base y se calientan ligeramente, se transforman a las bases libres de 2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazol, representados por la fórmula (IV). Si se desea, las bases libres pueden convertirse a sales, las cuales se representan por la fórmula (VI), poniendo en contacto la base libre con un ácido.

- Los compuestos de la presente invención se probaron mediante procedimientos parasitológicos nor-



- males para valorar la eficacia antihelmíntica, es decir (1) en la mayoría de los casos la prueba "crítica", en donde el número de lombrices eliminadas en las heces después del tratamiento se compara con el número total de lombrices presentes, es decir, 5. la suma de aquellas eliminadas y aquellas presentes en la necropsia, y (2) el método de prueba "controlado" en donde los números promedios de lombrices presentes en animales tratados, se compara en la necropsia 10. varios días después de tratamiento con el número promedio presente en animales similarmente infectados, pero no tratados. Dependiendo de las especies de huésped y el helminto particular estudiado, las inyecciones se indujeron experimentalmente, o en algunos 15. casos se adquirieron de manera natural. Las pruebas mostraron que el clorhidrato de dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]-tiazol, y algunos de sus análogos, son altamente activos contra un espectro muy amplio de parásitos nemátodos de mamíferos y aves a dosis bajas, y mediante vías variadas 20. de administración. El siguiente cuadro da resultados representativos e ilustrativos obtenidos al probar el imidazotiazol descrito anteriormente, y no se pretende que se limite en cuanto a las escalas de dosis, 25. vías de administración, o especies de nemátodos. Los datos se refieren a helmintos adultos a menos que se indique otra cosa.



CUADRO

| | <u>Huésped</u> | <u>Dosis</u> <u>mg/Kg</u> <u>(u otra)</u> | <u>Via de</u> <u>administra</u> <u>ción</u> | <u>% de eficacia</u> <u>promedio apro-</u> <u>ximado</u> |
|-----|----------------|---|---|--|
| | <u>Ratón</u> | | | |
| 5. | | 100 | Alimentación forzada oral | 100 |
| | | 25 | Alimentación forzada oral | 95-100 |
| | | 20 | Subcutánea Droga-Dieta | 80 90 |
| 10. | | (0.1% en la alimenta- ción) | | 100 |
| | Oveja | 3.75-10 | Bebida purgan te oral | 100 |
| 15. | | 3.75-10 | Bebida purgan te oral | 85-99 |
| | | 5-10 | Bebida purgan te oral | 90-100 |
| | | 10 | Bebida purgan te oral | 94 |
| 20. | | 15 | Bebida purgan te oral | 100 |
| | | 7.5-10 | Bebida purgante oral | 95 |
| | | 2.5-7,5 | Subcutánea | 100 |
| 25. | | 5-7.5 | Subcutánea | 95 |
| | | 2.5-7.5 | Subcutánea | 99 |
| | | 5.7.5 | Subcutánea | 97-100 |
| | | 15 | Bebida purgante oral | 99 |
| 30. | | 15 | Bebida purgante oral | 99 |



CUADRO (continuación)

| <u>Huésped</u> | Especies de nemátodo |
|----------------|--------------------------------|
| <u>Ratón</u> | "adulto" |
| | Syphacia, Aspicularis |
| | Nematospiroides dubuis |
| 5. | Nematospiroides dubuis |
| | Ascaris suum larvae |
| | N. dubuis |
| Oveja | Haemonuhus contortus |
| | Nematodirus sp. |
| 10. | Trichostrongylus asei |
| | Ostertagia circumcincta |
| | Ostertagia circumcincta |
| | Trichostrongylus colubriformis |
| | y T. vitrinus |
| 15. | H.c. |
| | O.c. |
| | T.c. y T.v. |
| | Nematodirus sp. |
| | H.c. larbas |
| 20. | T.c. larvas |



CUADRO (continuación)

| | <u>Huésped</u> <u>Ratón</u> | <u>Dosis</u> <u>mg/kg</u> <u>(u otra)</u> | <u>via de</u> <u>adminis-</u> <u>tración</u> | <u>% de eficacia</u> <u>promedio apro-</u> <u>ximado</u> |
|-----|--------------------------------|---|--|--|
| | | 15 | Subcutánea | 87 |
| | Ganado | 2,5-10 | Bebida purgante oral | 100 |
| 5. | Vacuno | 7,5-20 | Bebida purgante oral | 80-100 |
| | | 7,5-20 | Bebida purgante oral | 80-100 |
| | | 5-10 | Bebida purgante oral | 100 |
| | Ganado | 7,5 | Bebida purgante oral | 100 |
| | Vacuno | 5-10 | Bebida purgante oral | 100 |
| 10. | | 5-10 | Intramuscular o sub- cutánea | 100 |
| | | 5-20 | " | 90+ |
| | | 5-20 | " | 90+ |
| | | 5-10 | " | 100 |
| 15. | | 5-10 | Intramuscular | 100 |
| | | 5-10 | Intramuscular | 100 |
| | | 5-10 | Intramuscular | 100 |
| | | 7,5 | Intraperitoneal | 100 |
| | | 7,5 | Intraperitoneal | 80 |
| 20. | | 7,5 | Intraperitoneal | 90 |
| | | 7,5 | Intraperitoneal | 100 |
| | | 7,5 | Intraperitoneal | 100 |
| | | 7,5 | Intraperitoneal | 100 |
| | Cerdo | 5 | En cápsulas orales o en alimentación | 100 |
| 25. | | 10 | En agua de bebida | 100 |
| | | 2,5-10 | En agua de bebida o cápsulas orales | 100 |
| 30. | | 10-20 | En agua de bebida | 85 |



| | <u>Huésped</u> | <u>CUADRO (continuación)</u> <u>Especies de nemáto-</u> <u>do adulto</u> |
|-----|----------------|---|
| 5. | | O.c. larvas Haemonchos placei T. axei Ostertagi sp. Cooperis sp. Nematodirus sp. |
| 10. | | Oesophagostomum sp. H.p. T. axei Ostertagia sp. Cooperia sp. |
| 15. | | Nematodirus sp. Oes. sp. Bunostomum sp. H.p. T. axei |
| 20. | | Ostertagia sp. Cooperia sp. Nematodirus sp. Bunostomun sp. |
| 25. | Cerdo | Ascaris suum Ascaris suum Metastrongylus sp. Oesophagostomun sp. |



CUADRO (continuación)

| <u>Huésped</u> | <u>Dosis mg/kg (u otra)</u> | <u>via de adminis- tración</u> | <u>% de eficacia promedio apro- ximado</u> | |
|----------------|-------------------------------------|--|--|-----|
| 5. | (0,0125 % en alimen- tación) | En alimentación con- tinuamente | 95 | |
| | Perro | 5 | Subcutánea | 99 |
| | | 10 | Cápsula oral | 90 |
| | | 10 | Cápsula oral | 100 |
| 10. | Pollo | 80 | En agua de bebida | 90+ |



CUADRO (continuación)

| <u>Huésped</u> | <u>Especies de nemá-</u> <u>todo adulto</u> |
|----------------|--|
| | Ascaris suum larvas |
| Perro | Ancylostoma caninum |
| 5. | Toxacara canis |
| | Toxascaris leonina |
| Pollo | Ascaridia galli larvas |

a. A menos que se indique otra cosa.

10. Los siguientes ejemplos ilustran con detalle el procedimiento para preparar imidazotiazoles substituídos.



EJEMPLO 1

dl-alfa-FENIL-1-AZIRIDINOETANOL

5. A una solución de 43 g (1 mol) de etilenimina, y 60 g (0,5 moles) de óxido de estireno, se le añaden 3 gotas de agua y 0,2 de hidróxido de potasio. La mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La destilación del producto crudo da 55,6 g (68 %) del producto cristallino. La recristalización da alfa-fenil-1-aziridinoetanol puro con un punto de fusión comprendido entre 74° y 76° C.

10. EJEMPLO 2

dl-alfa-FENIL-1-AZIRIDINOETANOL

15. Se prepara una solución de 60 g (0,5 moles) de óxido de estireno, 50 ml. de etanol y 0,2 g de hidróxido de potasio. A esta solución se le añaden 25,9 g (0,6 moles) de etilenimina, en porciones. La mezcla se mantiene a 29°-40°C durante 20 minutos, y después se calienta a reflujo durante 30 minutos. El solvente se separa bajo presión reducida para dar el producto crudo. La adición del éter de petróleo al residuo, da 8,5 g de producto con un punto de fusión comprendido entre 53° y 63°C. La destilación del aceite remanente da 30,7 g más de producto, con un punto de fusión comprendido entre 56 y 65°C, el rendimiento total es de 48 %.

EJEMPLO 3

25. CLORHIDRATO DE dl 2-IMINO-alfa-FENIL-3-TIAZOLIDINOETANOL

30. A una solución de 1,17 g (0,012 moles) de tiocianato de potasio en 10 ml de etanol, se le añaden 0,011 moles de cloruro de hidrógeno en 3 ml de etanol. La mezcla se calienta a 50°C, se enfría, y el cloruro de potasio precipitado se filtra. El filtrado, que contiene 0,011 moles



- les de ácido tiociánico, se añade a una solución de 1,63 g (0,01 moles) de alfa-fenil-l-aziridinoetanol, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción a 30-35°C. Después de que se completa la adición del ácido tiociánico, el producto, tiocianato de dl-2-[(beta-hidroxi fenetil)-amino] etilo se trata con una solución de 0,015 moles de cloruro de hidrógeno, en 5 ml de etanol. La separación del solvente a presión reducida da el producto, que tiene un punto de fusión comprendido entre 196° y 199°C, en un rendimiento de 95 %. La recristalización en etanol da el producto puro, con un punto de fusión comprendido entre 198° y 200°C.

EJEMPLO 4

CLORHIDRATO DE dl 3-(BETA-CLOROFENETIL)-2-IMINOTIAZOLIDINA

15. A una solución de 2,25 g (0,009 moles) de clorhidrato de 2-imino-alfa-fenil-3-tiazolidinoetanol en 50 ml de cloroformo, se le añaden 3 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se lleva a reflujo durante 30 minutos, y el solvente se separa bajo presión para dar 1,03 g del producto sólido.

EJEMPLO 5

dl-6-FENIL-2,3,5,6-TETRAHIDROIMIDAZO [2,1-b]-TIAZOL

20. A una solución de 1,30 g (0,005 moles) de clorhidrato de 3-(beta-clorofenetil)-2-iminotiazolidina en 50 ml de cloroformo, se le añade una solución de 2,76 g de carbonato de potasio en 10 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría, y las capas se separan. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre carbonato de potasio. La separación del solvente bajo presión reducida, da 1 g de sólido impuro. La cristalización en éter da el producto puro, que tiene un punto de fusión comprendido entre
- 25.
- 30.



90° y 92°C.

EJEMPLO 6

CLORURO DE dl-6-FENIL-2,3,5,6-TETRAHIDROIMIDAZO-[2,1-b]-
THIAZOLIO

5. A una solución de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]-tiazol en isopropanol, se le añade una solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El clorhidrato precipitado se filtra, se lava consecutivamente con etanol, y éter. El producto cristalino tiene un punto de fusión comprendido entre 261 y 262°C con descomposición.
- 10.

EJEMPLO 7

CLORHIDRATO DE dl-2-IMINO-alfa-FENIL-3-THIAZOLIDINOETANOL

15. Cuando se mezcla alfa-fenil-1-aziridinoetanol con una cantidad estequiométrica de tiourea en presencia de ácido clorhídrico, el producto obtenido es dl-2-{²[(beta-hidronifeniletíl)-amino]etil}-2-tio-pseudourea. Este último producto por calentamiento en cloroformo, produce el producto.

EJEMPLO 8

20. CLORURO DE dl-2-FENIL-2,3,5,6-TETRAHIDROIMIDAZO[2,1-b]-
THIAZOLIO

25. Se dividen 1 g (0,036 moles) de clorhidrato de 3-(beta-clorofenetyl)-2-iminotiazolidina entre 50 ml de acetato de etilo y una solución de 2,34 g (0,017 moles) de carbonato de potasio en 32 ml de agua. La capa de acetato de etilo se separa y se calienta a temperatura de reflujo durante 2,5 horas. El precipitado de cloruro de 6-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]-tiazolio, se recoge por filtración y se recristaliza en etanol absoluto, para dar 0,3 g de producto puro, que tiene un punto de fusión
- 30.

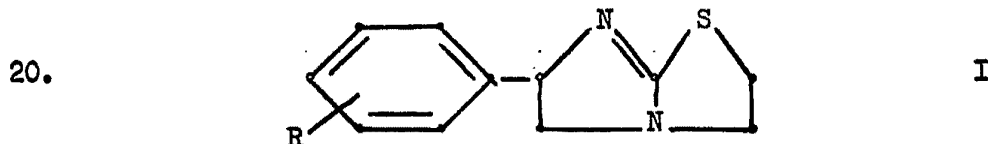
- 4 OCT. 1965

comprendido entre 257° y 259°C.

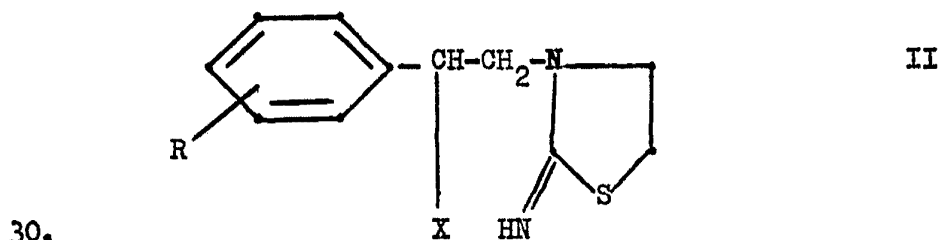
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del inven-
to así como la manera de realizarlo en la práctica, debe
5. hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuan-
to no alteren su principio fundamental. También se hace
constar que el invento corresponde a una solicitud de pa-
tente presentada en Norteamérica con el nº 493.231 de 5
10. de Octubre de 1965, acogiendo por lo tanto a los benefi-
cios 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 PREPARACION DE 2,
15. 3,5,6-TETRAHIDROIMIDAZO-[2,1-b]-TIAZOLES", caracterizándo-
se por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de 2,3,5,6-
tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazoles, de fórmula general:



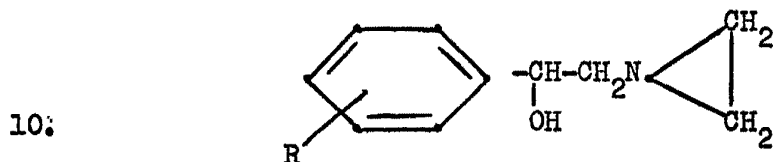
en la que R representa un átomo de hidrógeno, o un radical
alcoxi inferior, fenoxi, alquilo inferior, fenilo, halógeno,
nitro o alcanoilamino inferior caracterizado porque compren-
25. de calentar un compuesto de la fórmula



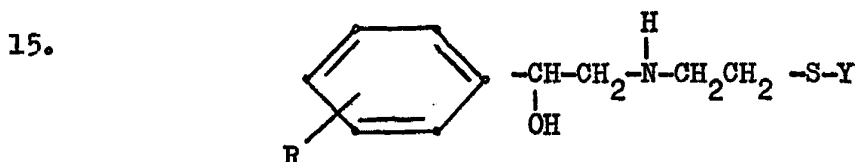


en la que R tiene el significado de arriba y X representa un átomo de halógeno con un carbonato o un hidróxido de un metal alcalino o un metal alcalino térreo en presencia de un solvente orgánico inerte.

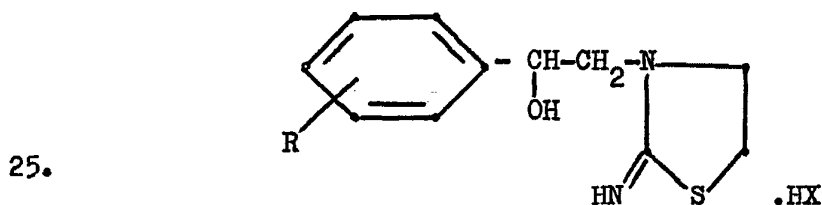
5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos de fórmula II se prepararon haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que R tiene el significado anteriormente indicado con ácido tiociánico o tiourea y un ácido fuerte para formar un compuesto de la fórmula:



20. en la que R se define como antes, e Y significa el radical -CN o HN=C-NH₂, después de lo cual, el producto así formado se trata con un ácido fuerte para formar un compuesto de la fórmula



en la que R se define como antes, que se hace reaccionar con cloruro de tionilo para formar el compuesto de la fórmula II.

30. 3.- "Procedimiento para la preparación de 2,3,5,6-



tetrahidroimidazo-[2,1-b]-tiazoles", tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veinte hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 OCT. 1968

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

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