

SECCION TECNICA
ASOCIACION I.P.C.
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D H

PATENTE DE INVENCION

Case 60-6212. 3700/KU/MK.

367158

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de
3-fenil-imidazo-tiazol"



====

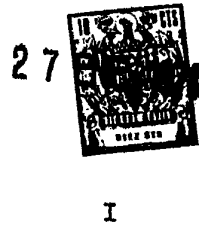
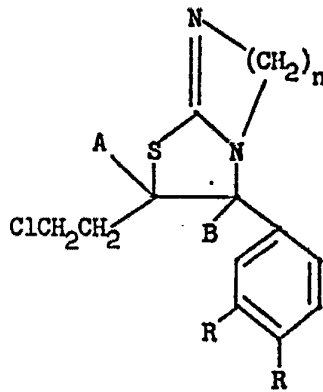
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

====

Esta invención se relaciona con 3-fenil-imidazo-tiazol y con derivados de tiazol-pirimidina.

La invención proporciona compuestos de fórmula

I,



en la que

cada una de las R's, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

5

n es 2 o 3, y

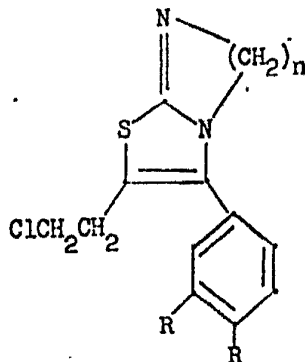
- o A significa hidrógeno y B significa un grupo hidroxilo,
- o A y B juntamente significan un enlace de carbono a carbono.

10

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse mediante un procedimiento que se caracteriza porque

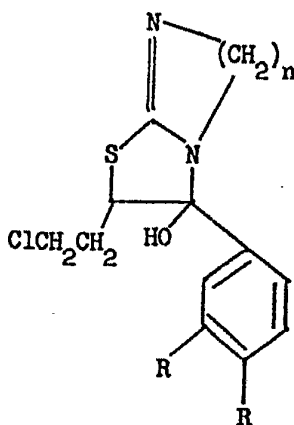
- i) se obtiene un compuesto de fórmula Ia en la forma de una sal de adición de ácido del mismo,

27 ENE 1971



Ia

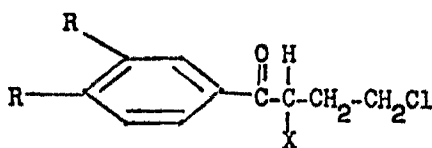
en la que n y las R's tienen el significado arriba indicado, deshidratando un compuesto de fórmula Ib, que puede tener la forma de base libre o de sal de adición de ácido,



Ib

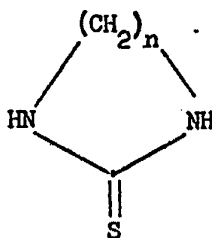
5 en la que las R's tienen el significado arriba indicado, mediante tratamiento con un ácido,

o ii) se obtiene un compuesto de fórmula Ib, tal como se define arriba, en la forma de una sal de adición de ácido XH del mismo, en la que X significa un átomo de bromo o cloro, tratando una 2,4-dihalobutirofenona de fórmula III,



II

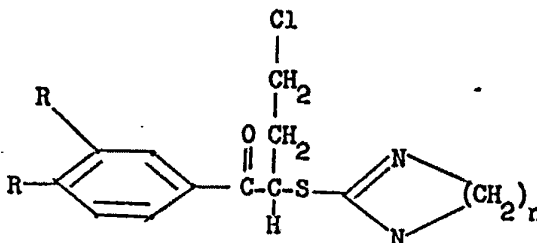
en la que X y las R's tienen el significado arriba indicado,
 con una 1,3-alquilenio-tiourea de fórmula II,



II

en la que n tiene el significado arriba indicado,
 en presencia de un disolvente inerte.

5 Deberá tenerse presente que los compuestos de fórmula Ib
 también pueden ilustrarse por sus equivalentes tautoméricos tal como
 están representados por la fórmula estructural Ibt,



Ibt

en la que las R's y n tienen el significado arriba indicado.
 Sin embargo, con fines de simplicidad, sólo se usará aquí la fórmula
 10 Ib. Sin embargo, deberá entenderse que los compuestos de fórmula Ibt
 también pueden representarse como compuestos de fórmula Ib y que
 tales formas tautoméricas quedan dentro del alcance de la invención.



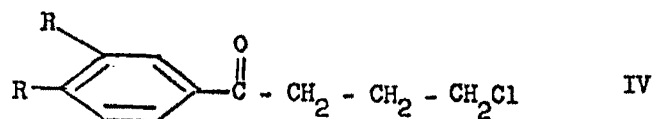
La selección de ácidos adecuados para la deshidratación del procedimiento i) queda dentro del alcance del experto en la materia. Los ácidos adecuados incluyen el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido acético, usándose este último con preferencia. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. temperatura ambiente (15-25°C) hasta aprox. 100°C, preferentemente 50-70°C. Si se desea, la reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, tal como un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo etanol o isopropanol, acetona o tetrahidrofurano, pero no se considera crítico el uso de disolvente ^{el} o/disolvente particular usado.

Entre los disolventes inertes adecuados para el procedimiento ii) se incluyen los alcoholes de 1 a 5 átomos de carbono y la acetona, pero el disolvente particular usado no se considera crítico. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 20-50°C, preferentemente 25-35°C. Los períodos de reacción adecuados son de 3 a 48 horas.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden recuperarse fácilmente y purificarse en forma de sus sales de adición de ácido mediante las técnicas habituales. Las formas de base libre pueden obtenerse en la forma habitual, por ejemplo mediante suspensión o disolución de la sal en agua y precipitación usando una base débil tal como el carbonato sódico. Los compuestos pueden, naturalmente, obtenerse en forma de otras sales de adición de ácido deseadas mediante acidificación de la forma de base libre usando un ácido apropiado.

Los materiales iniciales de fórmula II son conocidos.

Los materiales iniciales de fórmula III, algunos de los cuales son conocidos, pueden prepararse halogenando una 4-clorobutirofenona de fórmula IV,



5 en la que las R's tienen el significado arriba indicado, con cloro o bromo en un disolvente inerte tal como cloroformo, tetracloruro de carbono o cloruro de metileno a una temperatura de 0°-50°C, preferentemente 20-35°C, durante aprox. 1 a 8 horas.

10 Los compuestos de fórmula IV son conocidos o pueden prepararse de materiales conocidos en forma análoga a la descrita en la literatura para los compuestos conocidos.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Poseen particularmente actividad antideprimente como lo indica un método de ensayo esencialmente tal como descrito por Spencer, P.S.J.,
15 Antagonismo de la hipotermia en el ratón por los antideprimentes, en Drogas Antideprimentes, p. 194-204, Eds. S.Garattini y M.N.G.Dukes, Excerpta Medica Foundation, 1967, y su uso está indicado como antideprimentes. Además, los compuestos de fórmula I, en la que n = 2, poseen actividad anorexigénica como lo indica un método de ensayo
20 esencialmente tal como descrito por Randall et al. (J.P.E.T. 129, 163, 1960) y su uso está indicado como anorexigénicos.



Ingrediente

Partes por peso

Compuesto de fórmula I, por ejemplo en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo bromhidrato de

5	2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol	10
	tragacanto	2
	lactosa	79,5
	almidón de maíz	5
10	talco	3
	estearato de magnesio	0,5



EJEMPLO 1: 2-Cloroetil-3-hidroxi-3-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo-
[2,1-b]tiazol (un compuesto Ib)

En un matraz, provisto de un agitador y embudo de gotas,
se colocan 60,0 g (0,30 moléculas-gramo) de 4'-clorobutirofenona y
5 250 cc de cloroformo. La solución se agita y se le añade por gotas una
solución de 48,0 g (16,0 cc, 0,3 moléculas-gramo) de bromo y 250 cc
de cloroformo, de tal modo que la temperatura interna del matraz no
sobrepasa los 35°C. La solución resultante se agita durante 1 hora y
el disolvente se separa en un vacío. El residuo se disuelve en 150 cc
10 de isopropanol y se añade de una sola vez a una suspensión de 30,6 g
(0,30 moléculas-gramo) de 2-imidazolinotona y 500 cc de
isopropanol. La reacción es exotérmica y se obtiene una solución.
Después de aprox. 1 hora se separa un sólido de la solución. Se con-
tinúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo
15 cual se separa el sólido resultante por filtración para dar
bromhidrato de 2-cloroetil-3-hidroxi-3-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 162-163°C; solidificado nuevamente,
P.F. 208-209°.

EJEMPLO 2: 2-Cloroetil-3-fenil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol
20 (un compuesto Ia)

Una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-cloroetil-3-
hidroxi-3-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y 250 cc de
ácido acético se calienta al reflujo durante 15 horas. Luego se
separa el disolvente en un vacío y se agita el residuo con 100 cc de
25 isopropanol. El sólido se separa mediante filtración para proporcionar



bromhidrato de 2-cloroetil-3-(fenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol,
P.F. 195-200°C.

EJEMPLO 3: 2-Cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-
tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol (un compuesto Ib)

5 En un matraz (provisto de un agitador y embudo de gotas)
se colocan 60,0 g (0,30 moléculas-gramo) de 4-cloro-4'-fluorobutiro-
fenona y 250 cc de cloroformo. La solución se agita y se le añade por
gotas una solución de 48,0 g (16,0 cc, 0,3 moléculas-gramo) de bromo
y 250 cc de cloroformo, de tal modo que la temperatura interna del
10 matraz no sobrepasa los 35°C. La solución resultante se agita durante
1 hora y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se disuelve
en 150 cc de isopropanol y se añade de una vez a una suspensión de
30,6 g (0,30 moléculas-gramo) de 2-imidazolinotona y 500 cc de
isopropanol. La reacción es exotérmica y se obtiene una solución.
15 Después de aprox. 1 hora se separa un sólido de la solución. Se con-
tinúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo
cual se separa el sólido resultante por filtración para dar
bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-
tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 148-149°C; solidificado
20 nuevamente, P.F. 221-223°C.

Se disuelve bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-
3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol (0,1 molécula-gramo)
en agua y la solución se enfría en un baño de hielo. Se añade una
solución acuosa al 5 % de carbonato de sodio (0,1 molécula-gramo de
25 carbonato de sodio), y la mezcla resultante se agita durante la noche



a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtra y se seca para obtener 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.

5 EJEMPLO 4: 2-Cloroetil-3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo-
[2,1-b]tiazol (un compuesto Ia)

Una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y 250 cc de ácido acético se calienta al reflujo durante 15 horas. Luego se separa el disolvente en un vacío y se agita el residuo con 100 cc de isopropanol. El sólido se separa mediante filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-5,6-dihidroimidazo-
10 [2,1-b]tiazol, P.F. 221-223°C (descomp.).

La base libre se obtiene en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 3.

15 EJEMPLO 5: 2-Cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol (un compuesto Ib)

En un matraz, provisto de un agitador y embudo de gotas, se colocan 60,0 g (0,30 moléculas-gramo) de 4-cloro-3',4'-dimetilbutirofenona y 250 cc de cloroformo. Se agita la solución y se le
20 añade por gotas una solución de 48,0 g (16,0 cc, 0,3 moléculas-gramo) de bromo y 250 cc de cloroformo, de tal modo que la temperatura interna del matraz no sobrepasa los 35°C. La solución resultante se agita durante 1 hora, y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se disuelve en 150 cc de isopropanol y se añade de una vez a
25 una suspensión de 30,6 g (0,30 moléculas-gramo) de 2-imidazolinotona



y 500 cc de isopropanol. La reacción es exotérmica y se obtiene una solución. Después de aprox. 1 hora se separa un sólido de la solución. Se continúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separa el sólido resultante mediante filtración para dar
5 bromhidrato de 2-cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 176-177°C.

EJEMPLO 6: 2-Cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (un compuesto Ia)

Una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-cloroetil-3-
10 (3',4'-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y 250 cc de ácido acético se calienta al reflujo durante 15 horas. Luego se separa el disolvente en un vacío y se agita el residuo con 100 cc de isopropanol. El sólido se separa mediante filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-5,6-dihidro-
15 imidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 181-182°C.

EJEMPLO 7: 2-Cloroetil-3-hidroxi-3-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina (un compuesto Ib)

En un matraz, provisto de un agitador y embudo de gotas, se colocan 60,0 g (0,30 moléculas-gramo) de 4-clorobutirofenona y
20 250 cc de cloroformo. La solución se agita y se le añade por gotas una solución de 48,0 g (16,0 cc, 0,3 moléculas-gramo) de bromo y 250 cc de cloroformo, de tal modo que la temperatura interna del matraz no sobrepasa los 35°C. La solución resultante se agita durante 1 hora y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se disuelve en 150 cc
25 de isopropanol y se añade de una vez a una suspensión de 30,6 g



(0,30 moléculas-gramo) de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinotiol y 500 cc de isopropanol. La reacción es exotérmica y se obtiene una solución. Después de aprox. 1 hora se separa un sólido de la solución. Se continúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separa el sólido resultante mediante filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-hidroxi-3-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina, P.F. 167-168°C; solidificado nuevamente, P.F. 210-211°C.

EJEMPLO 8: 2-Cloroetil-3-fenil-6,7-dihidro-5H-tiazol -
[3,2-a]pirimidine (un compuesto Ia)

Una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-cloroetil-3-hidroxi-3-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina y 250 cc de ácido acético se calienta al reflujo durante 15 horas. Luego se separa el disolvente en un vacío y se agita el residuo con 100 cc de isopropanol. El sólido se separa mediante filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-fenil-6,7-dihidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina, P.F. 208-209°C.

EJEMPLO 9: 2-Cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-
tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina (un compuesto Ib)

En un matraz, provisto de un agitador y embudo de gotas, se colocan 60,0 g (0,30 moléculas-gramo) de 4-cloro-4'-fluorobutirofenona y 250 cc de cloroformo. La solución se agita y se le añade por gotas una solución de 48,0 g (16,0 cc, 0,3 moléculas-gramo) de bromo y 250 cc de cloroformo, de tal modo que la temperatura interna del matraz no sobrepasa los 35°C. La solución resultante se agita



durante 1 hora, y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se disuelve en 150 cc de isopropanol y se añade de una vez a una suspensión de 30,6 g (0,30 moléculas-gramo) de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinotiol y 500 cc de isopropanol. La reacción es exotérmica y se obtiene una solución. Después de aprox. 1 hora se separa un sólido de la solución, se continúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separa el sólido resultante mediante filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina, P.F. 185-186°C.

EJEMPLO 10: 2-Cloroetil-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina (un compuesto Ia)

Una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina y 250 cc de ácido acético se calienta al reflujo durante 15 horas. Luego se separa el disolvente en un vacío y se agita el residuo con 100 cc de isopropanol. El sólido se filtra para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-(4-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina, P.F. 185-186°C.

EJEMPLO 11: 2-Cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina (un compuesto Ib)

En un matraz, provisto de un agitador y embudo de gotas, se colocan 60,0 g (0,30 moléculas-gramo) de 4-cloro-3',4'-dimetilbutirofenona y 250 cc de cloroformo. La solución se agita y se le añade por gotas una solución de 48,0 g (16,0 cc, 0,3 moléculas-gramo)



ENE. 1971⁶⁰⁻⁶²¹²

de bromo y 250 cc de cloroformo, de tal modo que la temperatura interna del matraz no sobrepasa los 35°C. La solución resultante se agita durante 1 hora y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se disuelve en 150 cc de isopropanol y se añade de una vez a una
5 suspensión de 30,6 g (0,30 moléculas-gramo) de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinotiol y 500 cc de isopropanol. La reacción es exotérmica y se obtiene una solución. Después de aprox. 1 hora se separa un sólido de la solución. Se continúa agitando durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se separa el sólido re-
10 sultante mediante filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]-pirimidina, P.F. 186-187°C.

EJEMPLO 12: 2-Cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina (un compuesto Ia)

15 Una mezcla de 30 g de bromhidrato de 2-cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazol[3,2-a]-pirimidina y 250 cc de ácido acético se calienta al reflujo durante 15 horas. Luego se separa el disolvente en un vacío y se agita el residuo con 100 cc de isopropanol. El sólido se separa mediante
20 filtración para dar bromhidrato de 2-cloroetil-3-(3',4'-dimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-tiazol[3,2-a]pirimidina, P.F. 182-184°C.

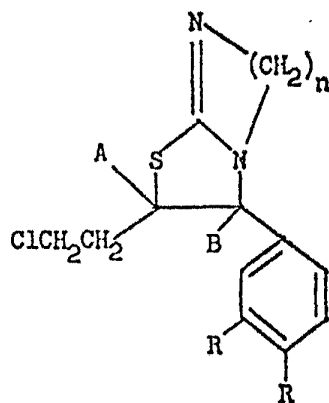
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. te 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 patente presentadas en Norteamérica y Suiza con los números 729.406 de 15 de Mayo de 1968
10. y 5809/69 de 16 de Abril de 1969, acogiéndose 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:
15. "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-FENIL-IMIDAZO-TIAZOL"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de 3-fenil-imidazo-tiazol de fórmula I,

20.

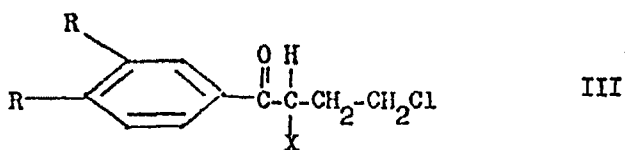


25.

30. en la que cada una de las R's, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro



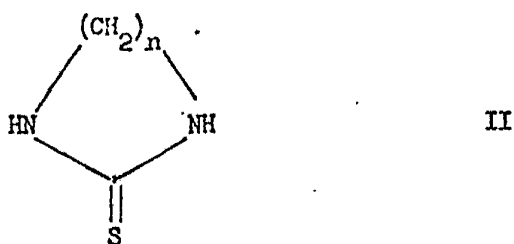
ro, o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, n es 2 o 3, y o A significa hidrógeno y B significa un grupo hidroxilo, o A y B juntamente significan un enlace de carbono a carbono, caracterizado porque, en una primera etapa se trata una 2,4-dihalobutirofenona de fórmula III,



10.

en la que X significa un átomo de bromo o cloro y las R's tienen el significado arriba indicado, con una 1,3-alquilenio-tiourea de fórmula II,

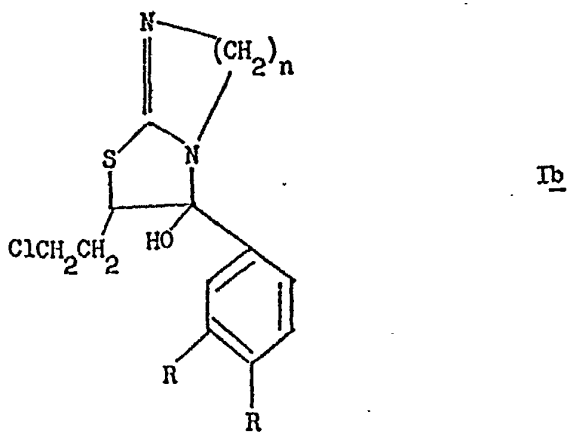
15.



20.

en la que n tiene el significado arriba indicado, en presencia de un disolvente inerte, para dar un compuesto de fórmula general Ib,

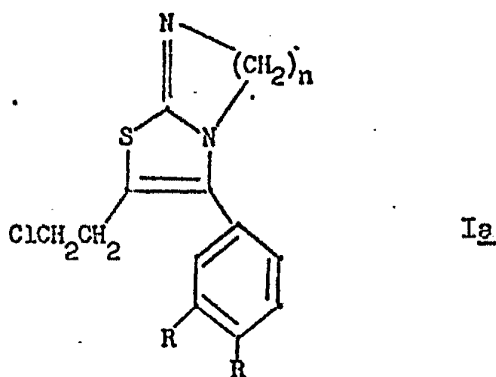
25.



30.



5. en la que R's tienen el significado arriba indicado- en la forma de una sal de adición de ácido XH del mismo, en la que X significa un átomo de bromo o cloro, y en una segunda etapa se deshidrata el compuesto de fórmula I_b, que puede estar en forma libre o de sal de adición de ácido, para dar un compuesto de fórmula I_a,



10. en la que n y las R's tienen el significado arriba indicado.

2.- Procedimiento para la preparación de 3-fenil-imidazo-tiazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 ENE. 1971

SANDOZ, A.G.

L. GOMEZ ABEYO Y MODESTO
Firmante