

372578



16 OCT. 1969

Patente de Invenccion

Case 600-6231/III

3700/KU/MK

| | |
|----------------------|-------------|
| SECCION TECNICA | |
| CLASIFICACION I.P.C. | |
| CLASE <u>C-07</u> | <u>A-61</u> |
| SUBCLASE <u>D</u> | <u>K</u> |

372578

Memoria Descriptiva

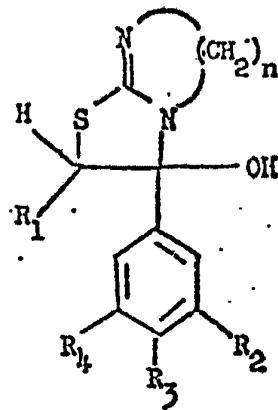
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DEL 2-ALQUIL-3-(FENIL SUSTITUIDO)-TIAZOL.

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

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la producción de derivados de 2-alkuil-3-(fenil sustituido)-tiazolo-[3,2-a]pirimidina y derivados de 2-alkuil-3-(fenil sustituido)-imidazo-tiazol.

5. De acuerdo con nuestra invención proporcionamos un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula Ib,



16 OCT 1960

372578

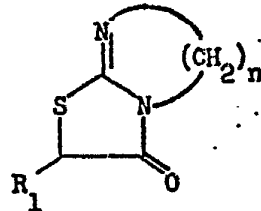
Ib

en donde cada una de R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor,

R_1 representa un grupo alquilo de cadena recta que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y n representa 2 o 3,

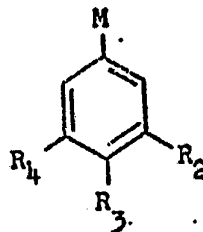
con la condición de que por lo menos una de R_2 , R_3 y R_4 no represente hidrógeno,

el cual consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R_1 y n tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula VII,



VII

372578³ -



1968

600-6231/III

en donde R_2 , R_3 , R_4 y la condición son tal como se definen más arriba,

y M representa un átomo de litio o un grupo $-MgBr$,

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,

en ausencia de oxígeno y a una temperatura por debajo de $50^\circ C$, y en

5 hidrolizar el producto de la reacción resultante.

El disolvente puede ser un di-

solvente comúnmente usado en las reacciones organometálicas, por

ejemplo un éter, por ejemplo éter dietílico o tetrahidrofurano. La

ausencia de oxígeno puede lograrse efectuando la reacción en una

10 atmósfera inerte, por ejemplo nitrógeno, y la reacción de los com-

puestos de fórmulas VI y VII puede efectuarse a una temperatura de

aprox. 0° a $50^\circ C$ y de preferencia a aprox. temperatura ambiente

($20^\circ C$). La reacción de los compuestos de fórmulas VI y VII puede

efectuarse durante aprox. 3 a 24 horas. La hidrólisis del producto de

15 la reacción de la acción recíproca de los compuestos de fórmulas VI y

VII puede efectuarse en una forma habitual para la hidrólisis de com-

puestos organometálicos similares, por ejemplo a un pH de aprox. 6 a 8

y a una temperatura de aprox. -10° a $+20^\circ C$, usando, por ejemplo, una

solución acuosa saturada de cloruro de amonio.

20 En el procedimiento arriba indicado los compuestos de fór-

mula VI no deberán usarse en la forma de sus sales de adición de áci-

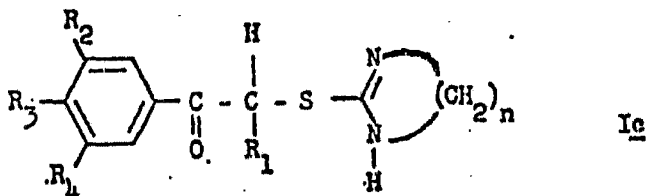
do. El procedimiento proporciona el compuesto de fórmula Ib en forma

de base cuando M es litio y en forma de sal cuando M es $-MgBr$.



372578

Los compuestos de la invención han sido representados por la fórmula Ib arriba indicada, pero estos compuestos también pueden existir en la forma tautomérica de fórmula Ic,



en donde R_1, R_2, R_3, R_4, n y la condición son como se definen

5

más arriba,

la que a su vez puede existir en la forma de enol de cadena abierta. Estas formas tautoméricas pueden existir en equilibrio la una con la otra, y se cree que el tautómero predominante depende de factores tales como el hecho de si el compuesto es sólido o está en solución, o la

10 polaridad o pH del medio. Con fines de simplicidad, los compuestos han sido descritos en la forma indicada en la fórmula Ib, pero las formas tautoméricas quedan incluidas en el alcance de la invención. Deberá tenerse presente además que los compuestos de fórmula Ib pueden

15 existir como isómeros geométricos. Estos isómeros también quedan incluidos en el alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula VI pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI,

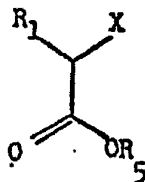
372578

- 5 -



600-6231/III

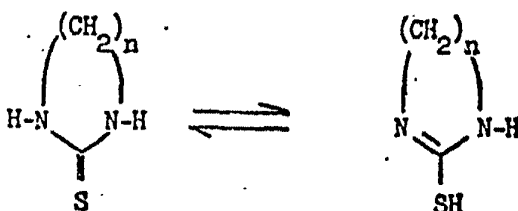
16 OCT. 1969



XI

en donde R_1 y X tienen los significados arriba indicados, y R_5 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono,

con un compuesto de fórmula II,



II

5 en donde n tiene el significado arriba indicado, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción y en presencia de un agente ligador de ácido.

El disolvente que es inerte bajo las condiciones de la reacción puede ser un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y
 10 la reacción puede efectuarse a una temperatura de aprox. 50° a 125°C y de preferencia aprox. 80° a 110°C. El agente ligador de ácido puede ser un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo de sodio o de potasio), el que durante la reacción se convierte en el haluro de metal alcalino correspondiente.



372578

16 OCT. 1969

Algunos de los compuestos de fórmula VII son conocidos, y los compuestos que no sean específicamente conocidos pueden elaborarse a partir de materiales conocidos usando métodos análogos a los métodos conocidos para la producción de los compuestos conocidos.

5 Los compuestos de fórmula Ib pueden aislarse mediante los métodos usuales conocidos para el aislamiento de compuestos similares.

Los compuestos de fórmula Ib en su forma básica pueden convertirse en su forma de sal de adición de ácido y vice versa mediante las técnicas habituales, por ejemplo la forma de sal puede convertirse en la forma de base libre suspendiendo o disolviendo la sal en agua y añadiendo una base débil, por ejemplo carbonato de sodio.

15 Los compuestos preferidos de fórmula Ib son aquellos en donde R_1 representa un grupo etilo o un grupo metilo, R_2 representa un átomo de cloro, n es 2, y R_3 y R_4 representan un átomo de hidrógeno.



372578

16 OCT. 1969

Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica.

El uso de los compuestos está indicado como anoréticos, por ejemplo como lo indica su actividad en ratas a las cuales se aplican 25 mg/kg de material activo y que se someten a ensayo mediante el uso del método de alimentación libre descrito por Randall et al. (J.P.E.T. 129, 163, 1960).

El uso de los compuestos de fórmula Ib también está indicado como antideprimentes, por ejemplo como lo indica su actividad en ratones, a los que se le aplica el material activo y que se someten a ensayo para comprobar su capacidad de trastocar la hipotermia de la reserpina (P.S.J.Spencer, "Antagonism of Hypothermia in the Mouse by Antidepressants", en 'Antidepressant Drugs', páginas 194-204, Editores S.Garathini y M.N.G.Dukes, Excerpta Medica Foundation, 1967).

El uso de los compuestos 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y 3-(4'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol también está indicado como agentes contra la obesidad y agentes lipolíticos, por ejemplo como lo indica su actividad en ratas, a las que se aplica el material activo y que se someten a ensayo mediante extracción de una muestra del plasma [Dole et al., J.Biol.Chem. 235, 2595 (1960)].

El uso de los compuestos de fórmula Ib, en donde n es 2, también está indicado como diuréticos, por ejemplo como lo indica su actividad en la rata anestesiada, a la que se le aplica el material activo y la que ^{se} somete a ensayo usando básicamente el método descrito por R.Aston (Toxicol.and Appl.Pharmacol. 1, 277, 1959).



372578

Para tales usos, los compuestos de fórmula I_b pueden combinarse con un soporte o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y pueden aplicarse oralmente en forma, por ejemplo, de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una solución o suspensión inyectable. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y el compuesto particular que se emplee.

Los compuestos de fórmula I_b pueden aplicarse semejantemente en la forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, no tóxicas. Tales sales poseen el mismo orden de actividad como la base libre, se preparan fácilmente haciendo reaccionar la base con un ácido apropiado y, por consiguiente, quedan incluidas en el alcance de la invención. Representantes de tales sales son las sales de ácido mineral, por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de ácido orgánico, por ejemplo el succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato y bencenosulfonato.

Para los usos arriba indicados como agente anorético y antideprimente, la dosis diaria total indicada, la que puede aplicarse en dosis divididas, por ejemplo 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada, es de aprox. 35 a 300 miligramos para los compuestos de fórmula I_b en donde $n = 3$, y de aprox. 15 a 150 miligramos para los compuestos de fórmula I_b en donde $n = 2$. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna para los usos arriba indicados como agente anorético y antideprimente, comprenden de aprox. 9 miligramos a aprox. 150 miligramos del compuesto



372578

para los compuestos de fórmula I_b en donde $n = 3$, y de aprox. 4 a 75 miligramos para los compuestos de fórmula I_b en donde $n = 2$, en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

Para el uso arriba indicado como agente contra la obesidad y agente lipolítico, la dosificación diaria indicada, que puede aplicarse en dosis divididas, por ejemplo 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada, es de aprox. 15 a 150 miligramos. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna para el uso arriba indicado como agente contra la obesidad y agente lipolítico comprenden de aprox. 4 a aprox. 75 miligramos del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

Para el uso diurético arriba indicado, la dosificación diaria indicada, que puede aplicarse en dosis divididas, por ejemplo 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción prolongada, es de aprox. 50 a 500 miligramos. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna para el uso diurético arriba indicado comprenden de aprox. 12,5 a aprox. 250 miligramos del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:



| <u>Ingrediente</u> | 372578 | <u>Partes por peso</u> |
|---|---------------|------------------------|
| Compuesto de fórmula Ib, por ejemplo 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi- 2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol | | 10 |
| 5 tragacanto | | 2 |
| lactosa | | 79,5 |
| almidón de maíz | | 5 |
| talco | | 3 |
| estearato de magnesio | | 0,5 |

10 Los Ejemplos siguientes, en los que las partes son por volumen, ilustran la invención sin limitarla in forma alguna.



372578

EJEMPLO 1: Bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina

Una mezcla de 0,10 moléculas-gramo de etil- α -bromobutirato, 0,10 moléculas-gramo de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinotiol, 5 0,10 moléculas-gramo de carbonato de potasio anhidro y 500 cc de isopropanol se agita y se calienta al reflujo durante 48 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se cristaliza de metanol/agua (2:1) para dar 2-etil-6,7-dihidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-(2H)-ona.

10 Una solución de 0,10 moléculas-gramo del producto arriba obtenido en 500 cc de tetrahidrofurano anhidro se añade por gotas en el transcurso de 2 horas a temperatura ambiente a una solución agitada de 0,11 moléculas-gramo de litio *p*-clorofenilico en 500 cc de tetrahidrofurano, mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno. La 15 mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, se enfría en un baño de hielo y se trata con 50 cc de solución saturada de cloruro de amonio. Los sólidos se separan por filtración y el filtrado se seca con sulfato de magnesio, y luego se trata con una corriente de gas de bromuro de hidrógeno anhidro para dar bromhidrato de 20 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo-[3,2-a]pirimidina, P.F. 181-181,5°C.

El compuesto del título también se obtiene cuando en el procedimiento arriba indicado se substituye el litio *p*-clorofenilico por bromuro de magnesio *p*-clorofenilico.



372578

16 OCT. 1963

EJEMPLO 2: 3-(4'-Clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-
imidazo[2,1-b]tiazol (conversión de la sal en base)
(compuestos de fórmula Ib en donde n = 2)

Una solución de 45 g de bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-
5 2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 250 cc de
agua se añade a una solución agitada y enfriada con hielo de 20 g de
hidróxido de sodio en 250 cc de agua. Después de agitar durante
1 hora y media, el sólido resultante se separa mediante filtración
para dar 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-
10 imidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 165-166°C.

EJEMPLO 3: Maleato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-
tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol (conversión de base en sal)
(compuestos de fórmula Ib en donde n = 2)

A una solución agitada de 5,8 g (0,05 moléculas-gramo) de
15 ácido maleico en 100 cc de metanol, se le añade por gotas en el trans-
curso de 18 minutos una solución de 14,1 g (0,05 moléculas-gramo) de
3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]-
tiazol en 400 cc de metanol. Después de agitar durante 1 hora, la
solución se concentra en vacío hasta aprox. un tercio de su volumen
20 original, se trata con 300 cc de éter dietílico y luego se enfría en
un baño de hielo para obtener maleato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-
3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 89-92°C.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado y se
usa ácido fumárico, ácido tartárico, ácido clorhídrico o ácido
25 cítrico en lugar de ácido maleico, se obtiene el fumarato

372578



correspondiente (P.F. 270-272°C), el tartrato correspondiente (P.F. 128-130°C), el clorhidrato correspondiente (P.F. 270-272°C) o el citrato correspondiente (P.F. 146-147°C), respectivamente.

5 EJEMPLO 4: Bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol
(compuestos de fórmula Ib en donde n = 2)

Una mezcla de 0,10 moléculas-gramo de etil- α -bromo-butirato, 0,10 moléculas-gramo de 2-imidazolinotona, 0,10 moléculas-gramo de carbonato de potasio anhidro y 500 cc de isopropanol se
10 agita y se calienta al reflujo durante 48 horas. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se cristaliza de metanol/agua (2:1) para dar 2-etil-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol-3-(2H)-ona.

Una solución de 0,10 moléculas-gramo del producto arriba
15 obtenido en 500 cc de tetrahidrofurano anhidro se añade por gotas en el transcurso de 2 horas a temperatura ambiente a una solución agitada de 0,11 moléculas-gramo de litio p-clorofenílico en 500 cc de tetrahidrofurano, mantenida bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla
20 se agita durante la noche a temperatura ambiente, se enfría en un baño de hielo y se trata con 50 cc de solución saturada de cloruro de amonio. Los sólidos se separan por filtración y el filtrado se seca con sulfato de magnesio, y luego se trata con una corriente de gas de bromuro de hidrógeno anhidro para dar bromhidrato de 3-(4'-cloro-
25 fenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 220-283°C.

372578

El compuesto del título también se obtiene cuando el litio p-clorofenilico se substituye por bromuro de magnesio p-clorofenilico en el procedimiento arriba indicado.

16 OCT. 1964

16 OCT.



5

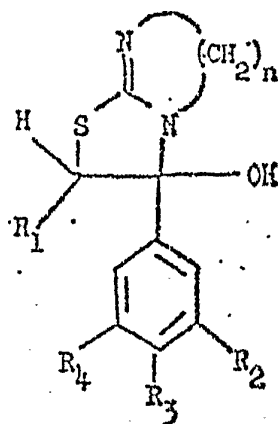
EJEMPLO 5: Bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol

Cuando se efectúa el procedimiento del Ejemplo 4 y se usa metil- α -bromobutirato en lugar de etil- α -bromobutirato, se obtiene bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 171-172°C.

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que es susceptible de modificaciones de detalle siempre que no alteren sustancialmente sus principios. También ha de señalarse que la presente invención corresponde a cinco solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica en fecha 31 de julio de 1.968, 31 de julio de 1.968, 10 de enero de 1.969, 10 de enero de 1.969, y 11 de julio de 1.969, con números: 748.929, 748.934, 790.449, 790.451 y 10636/69, respectivamente, acogándose por lo tanto a los beneficios establecidos en los Convenios Internacionales en vigor, siendo la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de derivados del 2-alquil-3-(fenil sustituido)-tiazol caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del 2-alquil-3-(fenil sustituido)-tiazol de fórmula Ib,



1b

en donde cada una de R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor,

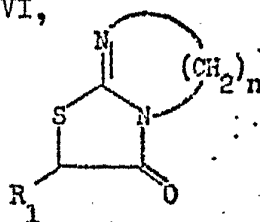
R_1 representa un grupo alquilo de cadena recta que contiene 1 a 4 átomos de carbono, y

5

n representa 2 o 3,

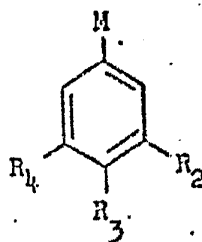
con la condición de que por lo menos una de R_2 , R_3 y R_4 no represente hidrógeno,

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VI,



VI

10 en donde R_1 y n tienen los significados arriba indicados, con un compuesto de fórmula VII,



VII



372578

16 OCT. 1969

en donde R_2, R_3, R_4 y la condición son como se definen más arriba,

ba, y

M representa un átomo de litio o un grupo

-MgBr,

- 5 en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, en ausencia de oxígeno y a una temperatura por debajo de 50°C, y en hidrolizar el producto de la reacción resultante.

2. Procedimiento para la obtención de derivados del 2-alkil-3-(fenil sustituido)-tiazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Este Memoria consta de diez y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,
SANDOZ, A.G.

16 OCT. 1969

5700/CR/GA

L. GOMEZ ACEBO Y MODER
Firmados: F. Hernández Ruiz