

372579



6 OCT 1960
Patente de Invencion

Case 600-6231/IV

3700/KU/EE

INVENTOR	TECNICA
BY	AGUIRRE, P. C.
DATE	C-07 A61
CLASS	D K

372579

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-alkil-3-(fenil substituido)-tiazolo-[3,2-a]pirimidina y derivados de 2-alkil-3-(fenil substituido)-imidazo-tiazol.

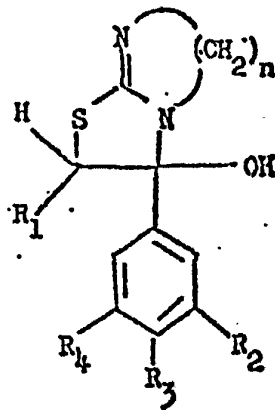
5. De acuerdo con nuestra invención proporcionamos un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula Ib,

POOR
QUALITY



16 OCT 1964

372579



Ib

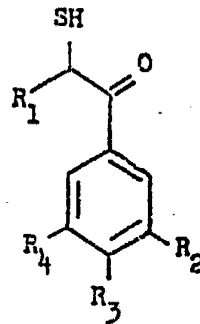
en donde cada una de R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor,

5 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 VIII,



VIII

10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y la condición son tal como se definen más arriba,

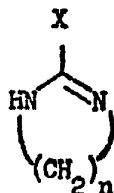
con un compuesto de fórmula IX,

372579



16 OCT. 1969

IX



en donde X representa un átomo de cloro o de bromo, y

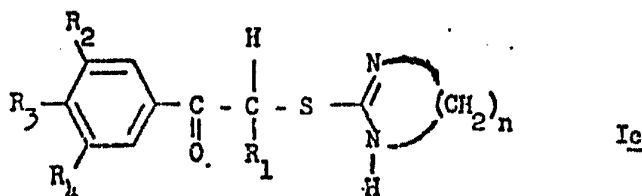
n tiene el significado arriba indicado,

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, a una temperatura por debajo de 40°C.

5 El disolvente usado puede ser un alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono aproximadamente, por ejemplo etanol o isopropanol, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de 10° a 40°C y de preferencia a temperatura ambiente (20°C). La reacción puede efectuarse convenientemente durante 12 a 48 horas aproximadamente.

10 En el procedimiento arriba indicado los compuestos de fórmula IX no deberán usarse en la forma de sus sales de adición de ácido. El procedimiento proporciona el compuesto de fórmula Ib en forma de sal.

15 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,





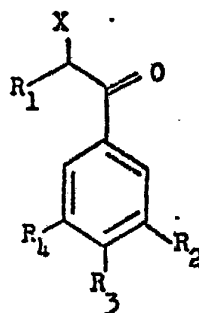
372579

16 OCT. 1969

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, n y la condición son como se definen
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
5 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
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
10 tenerse presente además que los compuestos de fórmula Ib pueden
existir como isómeros geométricos. Estos isómeros también quedan in-
cluidos en el alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula VIII pueden producirse haciendo
reaccionar un compuesto de fórmula XII,



XII

15 en donde R_1, R_2, R_3, R_4, X y la condición son como
se definen más arriba,

con un sulfhidrato de metal alcalino en un disolvente que sea inerte
bajo las condiciones de la reacción.



372579

El sulfhidrato de metal alcalino puede ser, por ejemplo, sulfhidrato de sodio o de potasio, y el disolvente que es inerte bajo las condiciones de la reacción puede ser, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 5 aprox. 10° a 45°C, y convenientemente a temperatura ambiente (20°C) durante un período de aprox. 12 a 48 horas.

Los compuestos de fórmula VIII pueden existir en la forma enólica correspondiente.

Los compuestos de fórmula Ib y VIII pueden aislarse mediante 10 te 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 15 en la forma de base libre suspendiendo o disolviendo la sal en agua y añadiendo una base débil, por ejemplo carbonato de sodio.

Los compuestos preferidos de fórmula Ib son aquellos en donde R_1 representa un grupo etilo o un grupo metilo, R_3 representa un átomo de cloro, n es 2, y R_2 y R_4 representan un átomo de 20 hidrógeno.

372579⁶



600-6231/IV

Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica. El uso de los compuestos, y especialmente los compuestos de fórmula Ia, está indicado como anoréticos, por ejemplo como lo indica su actividad en ratas, a las que se aplican 25 mg/kg de material activo y 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).

372579 - 7 - 16 OCT 1969



600-6231/IV

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



372579

16 OCT 1968

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

5 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.

15 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.

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



37257916 OCT. 1969

<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
Compuesto de fórmula Ib, por ejemplo 3-(4'-clorofenil)-2-etil-5-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.

372579



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 2-bromo-4'-cloro-
butirofenona, 0,20 moléculas-gramo de sulfhidrato de sodio y 200 cc
5 de dimetilformamida anhidra se agita a temperatura ambiente durante
24 horas. El disolvente se elimina en vacío y el residuo se trata con
50 cc de agua y 200 cc de cloroformo. El cloroformo se separa de la
capa de agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se con-
centra en un vacío para dar 2-mercapto-4'-clorobutirofenona en forma
10 de aceite. La cetona bruta se añade a 0,10 moléculas-gramo de 2-bromo-
3,4,5,6-tetrahidropirimidina en 150 cc de isopropanol y se agita a
temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido resultante se filtra
para dar bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,6,7-
tetrahidro-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidina, P.F. 181-181,5°C.



372579

16 OCT. 1959

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

372579

16



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 2-bromo-4'-clorobutirofenona, 0,20 moléculas-gramo de sulfhidrato de sodio y 200 cc de dimetilformamida anhidra se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se elimina en un vacío y el residuo se trata con 50 cc de agua y 200 cc de cloroformo. El cloroformo se separa de la capa de agua, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra en vacío para dar 2-mercapto-4'-clorobutirofenona en forma de aceite. La cetona bruta se añade a 0,10 moléculas-gramo de 2-bromo-1-imidazolina en 150 cc de isopropanol, y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido resultante se filtra para dar bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, P.F. 280-283°C.

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

Quando se efectúa el procedimiento del Ejemplo 14 y se usa 2-bromo-4'-cloropropiofenona en lugar de 2-bromo-4'-clorobutirofenona, 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.

372579

NOTA

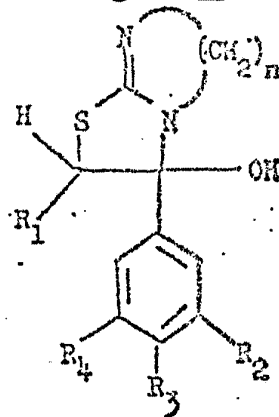


16 OCT. 1969

Describe 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 10536/69, respectivamente, acogiendo 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 B,

372579



Id

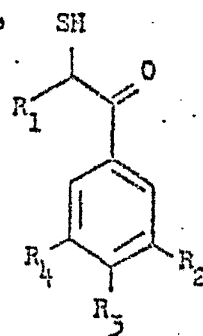
en donde cada una de R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor,

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,

caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII,



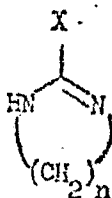
VIII

10 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y la condición son tal como se definen más arriba,

con un compuesto de fórmula IX,

372579

600-6031/17



16 OCT 1969



TX

en donde X representa un átomo de cloro o de bromo, y
 n tiene el significado arriba indicado,
 en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,
 5 a una temperatura por debajo de 40°C.

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

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

Madrid,
 SANDOZ, A.G.

16 OCT. 1969

GÓMEZ ACEBO Y MODOY
 P. de Firmado: F. Hernández Ruiz

3700/CR/GA