



16 OCT. 1969

CLASE C-07 A-61  
SUBCLASE D K

Patente de Invencion

Case 600-6231/v

3700/KU/MK

372580

*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.

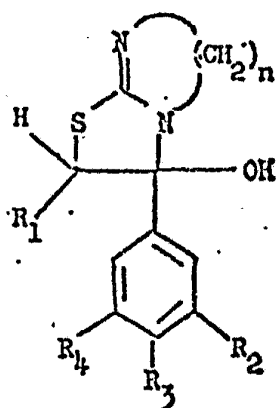
Esta invención se relaciona con un procedimiento para la  
producción de derivados de 2-alkuil-3-(fenil sustituido)-tiazolo-  
[3,2-a]pirimidina y derivados de 2-alkuil-3-(fenil sustituido)-  
imidazo-tiazol.

5. De acuerdo con nuestra invención proporcionamos un proce-  
dimiento para la producción de compuestos de fórmula Ib.

POOR  
QUALITY



372580



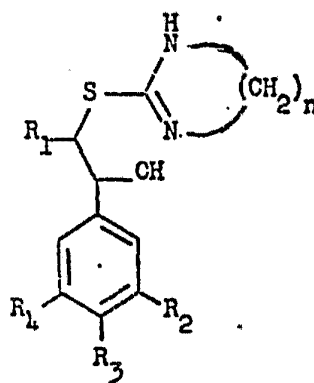
Ib

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 oxidar un compuesto de fórmula X,



X

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

- 3 -  
372580



600-6231/v

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,  
a una temperatura por debajo de 30°C.

El disolvente usado puede ser un  
disolvente de hidrocarburo halogenado, por ejemplo un compuesto  $\text{CHX}_3$  o  
5  $\text{CH}_2\text{X}_2$ , en donde X es bromo o de preferencia cloro. La reacción puede  
efectuarse a aprox. 0° a 30°C, de preferencia aprox. 20° a 30°C y  
convenientemente durante un período de aprox. 12 a 60 horas. El agente  
de oxidación preferido es el dióxido de manganeso activado. El com-  
puesto de fórmula X puede usarse en la forma de una sal de adición de  
10 ácido, incluyéndose entre los ejemplos de tales sales 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.

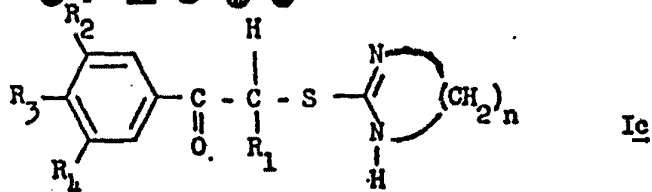
El procedimiento proporciona el compuesto de fórmula Ib  
15 en forma de sal cuando el compuesto de fórmula X se usa en forma de  
sal y en forma de base cuando el compuesto de fórmula X se usa en  
forma de base.

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



OCT. 1959 600-6251/V

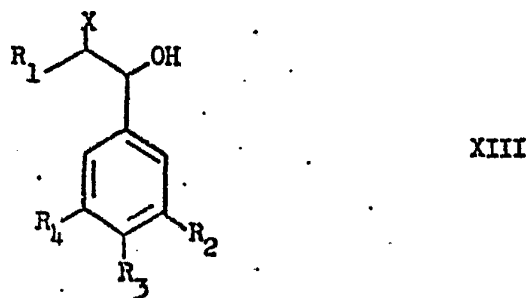
372580



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 X pueden prepararse tratando un  
 compuesto de fórmula XIII,



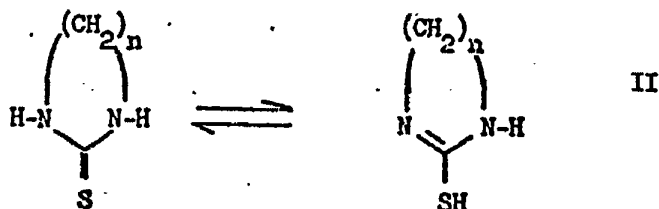
15 en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, X$  y la condición son como  
 se definen más arriba,

372580



CT. 1909 600-6231/V

con un compuesto de fórmula II,



en donde n tiene el significado arriba indicado,

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

El disolvente puede ser, por ejemplo, un alcohol que contiene de 1 a

5 4 átomos de carbono, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de 0° a 40°C, preferentemente a temperatura ambiente (20°C) y convenientemente durante un período de 12 a 48 horas aproximadamente.

Algunos de los compuestos de fórmula XIII 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.

Los compuestos de fórmulas Ib y X pueden aislarse mediante los métodos usuales conocidos para el aislamiento de compuestos similares.

15 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.

20 Los compuestos preferidos de fórmula Ib son aquellos en donde R<sub>1</sub> representa un grupo etilo o un grupo metilo, R<sub>3</sub> representa un átomo de cloro, n es 2, y R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> representan un átomo de hidrógeno.

- 6 -  
372580



OCi. 600-6231/v

Los compuestos de fórmula I<sub>b</sub> poseen actividad farmacológica. El uso de los compuestos, y especialmente los compuestos de fórmula I<sub>a</sub>, 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 I<sub>b</sub> 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 I<sub>b</sub>, 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 <sup>se</sup> somete a ensayo usando básicamente el método descrito por R.Aston (Toxicol.and Appl.Pharmacol. 1, 277, 1959).



1969

600-6231/V

372580

Para tales usos, los compuestos de fórmula Ib 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 Ib 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 Ib en donde  $n = 3$ , y de aprox. 15 a 150 miligramos para los compuestos de fórmula Ib 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

- 8 -  
372580



600-6231/v

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/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:



# 372580

<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
Compuesto de fórmula Ib, por ejemplo	
3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-	10
2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol	
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.



372580

6 OCT. 1964

600-6231/V

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

Etapa A: Bromhidrato de alcohol p-cloro- $\alpha$ -[1-(1,4,5,6-tetrahidro-  
pirimidin-2-iltio)propil]bencilico.

5 Una mezcla de 2-bromo-1-(p-clorofenil)butanol (0,10  
moléculas-gramo) y 0,10 moléculas-gramo de 3,4,5,6-tetrahidro-2-  
pirimidinotiol y 150 cc de isopropanol se agita a temperatura  
ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa mediante  
filtración para dar bromhidrato de alcohol p-cloro- $\alpha$ -[1-(1,4,5,6-  
10 tetrahidropirimidin-2-iltio)propil]bencilico.

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

5 g del producto de la Etapa A se disuelven en 250 cc de  
cloruro metilénico, y la solución se trata con 50 g de dióxido de  
15 manganeso activado y se agita a temperatura ambiente durante 32 horas.  
Las sales de manganeso se separan por filtración y el filtrado se con-  
centra en vacío. El residuo se cristaliza de metanol 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.

372580<sup>11</sup><sub>16</sub> OCT. 1969



600-6231/v

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.

Quando 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

372580



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)

Etapa A: Alcohol p-cloro-α-[1-(1-imidazolin-2-iltio)propil]bencílico.

Una mezcla de butanol 2-bromo-1-p-clorofenílico (0,10 moléculas-gramo), 0,10 moléculas-gramo de 2-imidazolinotona y 150 cc de isopropanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa mediante filtración para dar bromhidrato de alcohol p-cloro-α-[1-(1-imidazolin-2-iltio)propil]bencílico.

10

Etapa B: Bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-2-etil-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.

15

El producto de la Etapa A (5 g) se disuelve en 250 cc de cloruro metilénico, y la solución se trata con 50 g de dióxido de manganeso activado y se agita a temperatura ambiente durante 32 horas. Las sales de manganeso se separan por filtración y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se cristaliza de metanol 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



372580

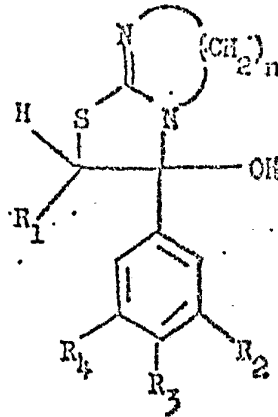
EJEMPLO 5 : Bromhidrato de 3-(4'-clorofenil)-3-hidroxi-2-metil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol

Cuando se llevan a cabo las dos Etapas del Ejemplo 4 y se usa propanol 2-bromo-1-p-clorofenilico en lugar de butanol 2-bromo-1-p-clorofenilico, 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.

N O T A

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, 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 Ib.



372580

Ib

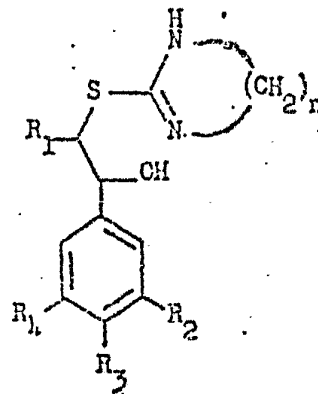
en donde cada una de  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor,

$R_1$  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,

caracterizado porque comprende oxidar un compuesto de fórmula X,



X

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



372580

16 OCT. 1969

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,  
a una temperatura por debajo de 30°C.

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

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

Madrid, 16 OCT. 1969  
SARDOZ, A.G.

3700/CR/GA

GOMEZ ACEBO Y MBBE  
Firmado: F. Hernández Ruiz