

383583



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C. Ref: Case 600-6265/II. 3700/EU/mk.	
CLASE <u>C 07</u>	<u>A 61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de tiazoles
(2,6-fenil-substituídos).

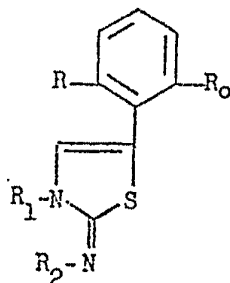
=====

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

=====

Esta invención se relaciona con la prepara-
ción de tiazoles (2,6-fenil-substituídos).

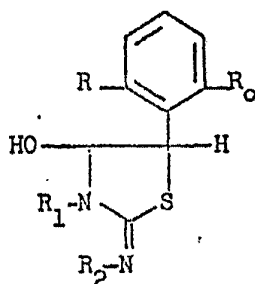
La invención proporciona un procedimiento
para la producción de compuestos de fórmula Ib,



Ib



5. en la que R y R₀, que pueden ser iguales o diferentes, significan cada una un átomo de flúor o de cloro, un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un radical trifluormetilo; R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significan cada una un radical alquilo de cadena recta que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; o R₁ y R₂ juntas significan -(CH₂)_n-, en donde n es 2 ó 3, que comprende deshidratar un compuesto de fórmula Ia,



Ia

10. en la que R, R₀, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados.

15. El compuesto de fórmula Ia, puede estar en forma de base libre o de sal de adición de ácido y la reacción puede efectuarse tratando el compuesto de fórmula Ia en cualquiera de tales formas con un ácido, por ejemplo, ácido acético, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, convenientemente a una temperatura de aproximadamente 50° a 120°C, con preferencia a la temperatura de reflujo del sistema. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, pero el uso de disolvente, el disolvente particular usado y la temperatura de la reacción no se consideran críticos. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes inferiores tal como etanol o isopropanol. La deshidratación también puede
- 20.

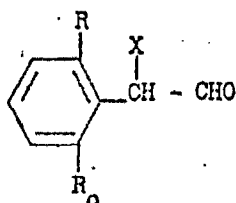


efectuarse calentando una forma de sal de adición de ácido del compuesto de fórmula Ia en un disolvente inerte adecuado, con preferencia agua.

5. Los compuestos de fórmula Ib pueden recuperarse mediante técnicas convencionales.

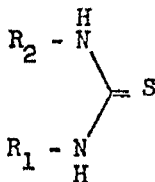
10. Los compuestos de fórmula Ib pueden estar también en forma de base libre o de sal de adición de ácido y cuando ellos se obtienen en forma de sal de adición de ácido, la forma de base libre puede obtenerse mediante métodos convencionales, por ejemplo, suspensión o disolución de la sal en agua y precipitación usando una base, tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

Los compuestos de fórmula Ia, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

15. en la que R y R₀ tienen los significados arriba indicados, y X significa un átomo de cloro o de bromo, con un compuesto de fórmula III,



III

en la que R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, en presencia de un disolvente orgánico inerte.

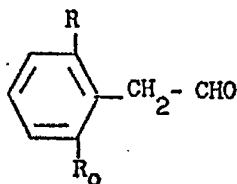
20. En la reacción el disolvente puede ser, por ejem-



5. plo, acetona o un alcohol inferior tal como etanol. Una temperatura de reacción adecuada es de aproximadamente 0° a 50°C, con preferencia la temperatura ambiente. La temperatura de la reacción y el disolvente particular no son críticos. La reacción puede efectuarse en presencia de un agente aceptor de ácidos, de modo que la forma de base libre del compuesto de fórmula Ia se obtiene directamente.

10. Cuando R₁ y R₂ son diferentes, se obtiene una mezcla de compuestos como producto del procedimiento. La mezcla puede separarse en la forma usual.

Los compuestos de fórmula II, pueden prepararse clorando o bromando un aldehído sustituido de fórmula IV,



IV

15. en la que R y R₀ tienen los significados arriba indicados, en un disolvente inerte.

20. El agente de cloración o bromación usado puede ser cloro, bromo o un compuesto que produce cloro o bromo, por ejemplo, perbromuro de bromhidrato de piridinio, efectuándose la reacción con preferencia a una temperatura de aproximadamente -25° a -10°C, siendo deseable refluir seguidamente la mezcla de reacción.

25. El disolvente es, por ejemplo, cloruro de metileno o tetracloruro de carbono, y puede usarse un codisolvente inerte, tal como ácido acético glacial.

383583

- 5 -

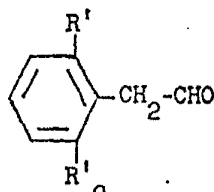
12 SEP 1970



Algunos de los compuestos de fórmula III son conocidos y se preparan mediante métodos descritos en la literatura. Los que no han sido descritos específicamente pueden prepararse a partir de materiales conocidos usando métodos análogos.

5.

Los compuestos de fórmula IV',

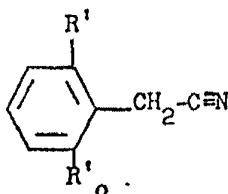


IV'

en la que R' y R'0 significan cada una un átomo de flúor o de cloro, un radical alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un radical trifluormetilo, con la condición de que ambas no sean halógeno, son nuevos.

10.

Estos compuestos pueden prepararse tratando un fenil-acetonitrilo sustituido de fórmula V,



V

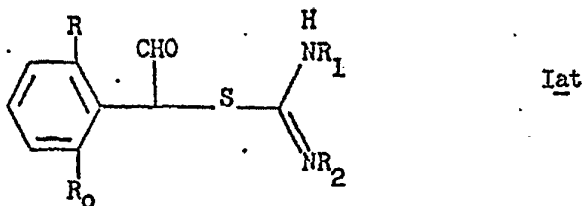
en la que R' y R'0 tienen los significados arriba indicados, con ácido fórmico acuoso en presencia de una aleación de níquel Raney. La temperatura preferida es de aproximadamente 70°C a la temperatura de reflujo del sistema. No es necesario usar disolvente. Los compuestos de fórmula IV' pueden separarse en la forma usual. Los materiales iniciales de acetonitrilo son viejos o pueden prepararse en forma análoga a los compuestos conocidos.

20.



Los demás compuestos de fórmula IV son viejos.

Los compuestos de fórmula Ia también pueden ilustrarse por sus equivalentes tautoméricos, tal como están representados por la fórmula estructural Iat siguiente,



en la que R, R₀, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, y deberá tenerse presente que estos tautómeros pueden existir en equilibrio. Sin embargo, con el fin de simplificar esta descripción, sólo se usará la fórmula Ia.

Los compuestos de fórmula Ib poseen actividad farmacológica. Los compuestos poseen particularmente una actividad hipotensiva como lo indica, por ejemplo, su actividad en el gato anestesiado, al que le aplica el compuesto activo y luego se somete a ensayo midiendo la presión sanguínea usando un manómetro de mercurio o transductor a través de un catéter introducido en la carótida o arteria femoral, y el uso de los compuestos está indicado como agentes hipotensivos. Un compuesto particularmente interesante es aquel del Ejemplo 9.

Las dosificaciones diarias indicadas adecuadas son de 0,03 miligramos a 20 miligramos aproximadamente, aplicados con preferencia 2 a 4 veces por día en forma de dosis única conteniendo de 0,01 a 10 mg aproximadamente del compuesto activo, o en forma de preparación de

383583

- 7 -



acción prolongada.

Para el uso arriba indicado los compuestos de fórmula Ib pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal

5. poseen el mismo orden de actividad como la forma de base libre y se preparan fácilmente haciendo reaccionar la base con un ácido apropiado y, por lo tanto, quedan incluidas en el alcance de la invención. Ejemplos de tales formas de sal son las sales de ácido mineral, tal como el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y similares, y las sales de ácido orgánico, tal como el succinato, benzoato, acetato, p-toluensulfonato, bencenosulfonato y similares.
- 10.

- Los compuestos pueden aplicarse oralmente por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones y similares, o parentéricamente en forma de una solución o suspensión inyectable. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en el oficio para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes, aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

383583

- 8 -



- de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o revestidas mediante las técnicas usuales con el fin de retardar la desintegración y adsorción en el conducto gastro-intestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Semejantemente, las suspensiones, los jarabes y los elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales utilizados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato de polioxietileno y monooleato de polioxietilensorbitan) y agentes de conservación (p-hidroxibenzoato de etilo). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín. Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas.
- 5.
- 10.
- 15.
- 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:

<u>Ingrediente</u>	<u>Partes en peso</u>
Compuesto de fórmula Ib, por ejemplo, 2-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol como bromhidrato	5
Tragacanto	2
Lactosa	84,5
Almidón de maíz	5



383583

Talco

Estearato de magnesio

0,5

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1: 2-(2,6-Diclorofenil)-5,6-dihidroimidazo/2,1-
-b/7tiazol

5.

a) α -Bromo-2,6-diclorofenilacetaldehido.

Una solución de 17 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno se añade con agitación a una solución de 58,0 g de 2,6-diclorofenilacetaldehido en 75 cc de cloruro de metileno, y la solución se mantiene a -20°C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agita -20°C durante 3 horas y media, se deja calentar a temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante media hora. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro de metileno, se lava sucesivamente con 100 cc de agua, 50 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación en vacío proporciona α -bromo-2,6-diclorofenilacetaldehido en forma de un semi-sólido.

10.

15.

b) 2-(2,6-Diclorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/2,1-b/7tiazol.

Se añaden 13,4 g de α -bromo-2,6-diclorofenilacetaldehido a una suspensión agitada de 5,1 g de etileno-tiourea en 250 cc de acetona. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, y el sólido resultante se recoge mediante filtración para dar 2-(2,6-diclorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/2,1-b/7tiazol en forma de bromhidrato. P.F. $263-265^{\circ}\text{C}$ (descomposición). La forma de base libre tiene un P.F.

25.

30.



383583

de 135-136°C.

c) 2-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol.

5. Una mezcla de 11,5 g de 2-(2,6-diclorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/2,1-b/ tiazol en forma de bromhidrato y 200 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza de metanol/éter (1:1) para dar 2-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidroimidazo/2,1-b/ tiazol en forma de bromhidrato. P.F. 270-272°C. P.F. de la forma de base libre 122-123°C (descomposición).
- 10.

EJEMPLO 2: 2-(2,6-Diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-tiazole-3,2-a/pirimidina.

a) 2-(2,6-Diclorofenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina

15. Se añaden 7,5 g de α -bromo-2,6-diclorofenilacetaldéhidido a una suspensión agitada de 3,5 g de propileno tiourea en 250 cc de acetona. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y el sólido resultante se recoge mediante filtración para dar
20. 2-(2,6-diclorofenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo/3,2-a/ pirimidina en forma de bromhidrato. P.F. 262-263°C (descomposición).

b) 2-(2,6-diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-tiazol/3,2-a/pirimidina

25. Una mezcla de 6,8 g de 2-(2,6-diclorofenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo/3,2-a/ pirimidina en forma de bromhidrato y 200 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza de metanol/éter
30. (1:1) para dar 2-(2,6-diclorofenil)-6,7-dihidro-5H-tiazol

383583

- 11 -



1970

1o/3,2-a/7pirimidina en forma de bromhidrato: P.F. 277-279°C.

EJEMPLO 3: 2-(2,6-Dimetilfenil)-5,6-dihidroimidazo/2,1-b/7tiazol.

5. a) α-Bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehido.

Una mezcla de 1,50 g de 2,6-dimetilfenilacetaldehido y 3,2 g de perbromuro de bromhidrato de piridinio en 15 cc de cloruro de metileno se agita a -20°C. Después de 15 minutos se añaden 6,0 cc de ácido acético glacial. Se sigue agitando durante 4 horas, permitiendo

10.

que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente. Luego se añaden 20 cc de agua. La capa de cloruro de metileno se lava sucesivamente con 20 cc de una solución de bicarbonato de sodio 2 normal, 10 cc de agua, y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación proporciona

15.

α-bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehido en forma de aceite.

b) 2-(2,6-Dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/2,1-b/7tiazol.

20.

2,1 g de α-bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehido se añaden a una suspensión agitada de 0,95 g de etilenotio-urea en 25 cc de acetona. El sólido de la mezcla de la reacción se recoge mediante filtración para dar 2-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/2,1-b/7tiazol en forma de bromhidrato. P.F. 278-280°C (descomposición).

25.

c) 2-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidroimidazo/2,1-b/7tiazol.

30.

Una mezcla de 1,4 g de 2-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/2,1-b/7tiazol en forma de bromhidrato y 25 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 3 horas. La mezcla se evapora en vacío



y el residuo se cristaliza de etanol/éter (1:3) para dar 2-(2,6-dimetilfenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato. P.F. 273-274°C.

5. Cuando se usa α -bromo-2,6-dietilfenilacetaldehido, preparado en forma análoga a la descrita en la sección a) que antecede, en lugar del α -bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehido usado en la sección b) que antecede, se obtiene 2-(2,6-dietilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.
10. Si se usa 2-(2,6-dietilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en lugar de 2-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, se obtiene 2-(2,6-dietilfenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol.
15. EJEMPLO 4: 5-(2,6-Dimetilfenil)-3-metil-2-metilimino-4-tiazolina
- a) 5-(2,6-Dimetilfenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilimino-tiazolidina
20. Se añaden 6,8 g de α -bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehido a una suspensión agitada de 3,1 g de N,N'-dimetil-tiourea en 150 cc de acetona. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 días, y el sólido resultante se recoge mediante filtración para dar 5-(2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metiliminotiazolidina en forma de bromhidrato.
25. b) 5-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-2-metilimino-4-tiazolina
- Una mezcla de 4,0 g de 5-(2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metiliminotiazolidina en forma de bromhidrato y 75 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 1 hora. La mezcla se evapora en vacío y el residuo
- 30.

383583

- 13 -



se cristaliza de metanol/éter (1:1) para dar 5-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-2-metilimino-4-tiazolina en forma de bromhidrato.

EJEMPLO 5: 2-(2,6-Dimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina

5.

a) 2-(2,6-Dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina

10.

Se añaden 6,4 g de α -bromo-2,6-dimetilfenilacetaldehído a una suspensión agitada de 3,5 g de propileno tiourea en 250 cc de acetona. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, y el sólido resultante se recoge mediante filtración para dar 2-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina en forma de bromhidrato.

15.

b) 2-(2,6-dimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina

20.

Una mezcla de 6,8 g de 2-(2,6-dimetilfenil)-3-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina en forma de bromhidrato y 200 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en metanol/éter (1:1) para dar 2-(2,6-dimetilfenil)-6,7-dihidro-5H-tiazolo/3,2-a/pirimidina en forma de bromhidrato.

25.

EJEMPLO 6: 2-(2-Cloro-6-trifluormetilfenil)-5,6-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol

30.

a) 2-Cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehído.

Una mezcla de 2-cloro-6-trifluormetilfenilacetónitrilo, aleación de níquel de Raney y ácido fórmico acuoso se calienta al reflujo durante 1 hora. La mezcla de la reacción se filtra y se lava con etanol caliente. El fil-



trado. resultante se diluye con 200 cc de agua y se extrae 3 veces con 75 cc de cloroformo cada vez. El extracto de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío con el fin de dar el producto.

5. b) α -Bromo-2-cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehido.

Una solución de 17 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno se añade con agitación a una solución de 71,0 g de 2-cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehido en 75 cc de cloruro de metileno, se mantiene a -20°C

10. durante 3 horas y media, se deja calentar a temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante media hora. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro de metileno, se lava sucesivamente con 100 cc de agua, 50 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 % y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación en vacío proporciona α -bromo-2-cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehido en forma de semi-sólido.

20. c) 2-(2-cloro-6-trifluormetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.

15,3 g de α -bromo-2-cloro-6-trifluormetilfenilacetaldehido se añaden a una suspensión agitada de 5,1 g de etilenotiourea en 250 cc de acetona. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, y el sólido resultante se recoge mediante filtración para dar 2-(2-cloro-6-trifluormetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato. P.F. $295-297^{\circ}\text{C}$ (descomposición).

30. d) 2-(2-cloro-6-trifluormetilfenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol

383583

- 15 -



5. Una mezcla de 11,5 g de 2-(2-cloro-6-trifluormetilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato y 200 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza en metanol/éter (1:1) para dar 2-(cloro-6-trifluormetil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato. P.F. 291-293°C (descomposición).

10. EJEMPLO 7: 2-(2,6-Difluorfenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol

a) α-Bromo-2,6-difluorfenilacetaldehido.

15. Una solución de 17 cc de bromo en 50 cc de cloruro de metileno se añade con agitación a una solución de 48,0 g de 2,6-difluorfenilacetaldehido en 75 cc de cloruro de metileno, mantenida a -20°C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agita a -20°C durante 3 horas y media, se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se calienta al reflujo durante media hora. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y el residuo se disuelve en 100 cc de cloruro de metileno, se lava sucesivamente con 100 cc de agua y 50 cc de una solución de bicarbonato de sodio al 10 %, y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación en vacío proporciona α-bromo-2,6-difluorfenilacetaldehido en forma de semi-sólido.

20. b) 2-(2,6-Difluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.

30. 11,2 g de α-bromo-2,6-difluorofenilacetaldehido se añaden a una suspensión agitada de 5,1 g de etilentiourea en 250 cc de acetona. El sólido de la reacción



se recoge mediante filtración para dar 2-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato. P.F. 318-321°C (descomposición).

c) 2-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol.

5. Una mezcla de 11,5 g de 2-(2,6-difluorofenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato y 200 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 18 horas. La mezcla se evapora en vacío y el residuo se cristaliza de metanol/éter (1:1) para dar 2-(2,6-difluorofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en forma de bromhidrato. P.F. 313-315°C (descomposición).

EJEMPLO 8: 5-(2,6-Diclorofenil)-3-metil-2-metilimino-4-tiazolina.

15. a) 5-(2,6-Diclorofenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metilimino-tiazolidina

8,0 g de α -bromo-2,6-diclorofenilacetaldehído se añaden a una suspensión agitada de 3,1 g de N,N'-dimetil tiourea en 150 cc de acetona. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 días, y el sólido resultante se recoge mediante filtración para dar 5-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metiliminotiazolidina en forma de bromhidrato. P.F. 172-174°C (descomposición).

25. b) 5-(2,6-Diclorofenil)-3-metil-2-metilimino-4-tiazolina

Una mezcla de 4,0 g de 5-(2,6-diclorofenil)-4-hidroxi-3-metil-2-metiliminotiazolidina en forma de bromhidrato y 75 cc de ácido acético glacial se calienta al reflujo durante 1 hora. La mezcla se evapora en vacío y

30.

383583

12 SE



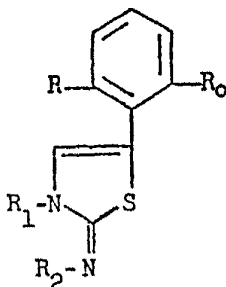
- 17 -

el residuo se cristaliza de metanol/éter (1:1) para dar 5-(2,6-diclorofenil)-3-metil-2-metilimino-4-tiazolina en forma de bromhidrato. P.F. 220-222 °C.

- N O T A -

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres solicitudes de Patente, presentadas las dos primeras en Norteamérica, con fechas y números siguientes: 13 de enero de 1969, nº 790.853 y el 19 de junio de 1969, nº 841.186, y la tercera en Suiza, con fecha 30 de diciembre de 1969, bajo el número 19406/69, acogándose 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TIAZOLES (2,6-FENIL-SUBSTITUIDOS); caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.
- 20.

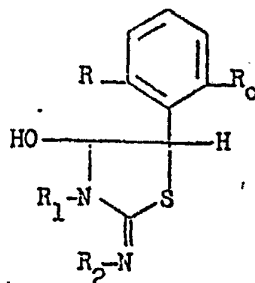
1ª.- Procedimiento para la obtención de tiazoles (2,6-fenil-substituídos), de fórmula Ib,



Ib



5. en donde cada una de R y R₀, que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de flúor o cloro, un radical alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un radical trifluorometilo, cada una de R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, significa un radical alquilo de cadena recta que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o R₁ y R₂ juntas significan -(CH₂)_n-, en donde n es 2 ó 3, caracterizado porque comprende deshidratar un compuesto de fórmula Ia,



Ia

10. en donde R, R₀, R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados, con preferencia por tratamiento del compuesto de fórmula Ia con un ácido en presencia de un disolvente orgánico inerte, preferiblemente a una temperatura de 50 a 120°C aproximadamente, mas preferiblemente a la temperatura de reflujo del sistema.
- 15.

2ª.- Procedimiento para la obtención de tiazoles (2,6-fenil-substituidos), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid

SANDOZ, A.G.

12 SEP. 1970

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI
 M. n. Firmado: E. M. ...