



F.C. 17-XII-75

PATENTE DE INVENCION

ICI CASE N° .PH. 25977-SPAIN

424545

Int. Cl. C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

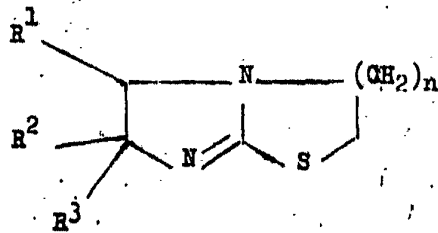
Procedimiento para la obtención de derivados imidazo heterocíclicos.

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica,
residente en Imperial Chemical House, Millbank, London,
S.W.1., Inglaterra.

El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos derivados imidazo heterocíclicos que poseen propiedades antidepresivas.

Conforme al invento se proporciona un derivado imidazo heterocíclico de la fórmula:

424545



5.

en la cual R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical fenilo, naftilo, furilo, tienilo, y piridilo insustituido, un radical fenilo sustituido por hasta dos substituyentes elegidos entre átomos de halógeno, y radicales alquilo, haloalquilo, alcoxilo y alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, radicales dialquilamino y acilamino cada uno con hasta 6 átomos de carbono, y radicales nitro; R^2 es un radical de la fórmula R^4CO así como un radical de la fórmula:

10.



15.

en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, uno de los radicales alquenilo o alquinilo con hasta 6 átomos de carbono, un radical fenilalquilo con hasta 8 átomos de carbono, un radical tienilo y un radical fenilo que puede estar substituido por un átomo de halógeno; R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, uno de los radicales alquenilo y alquinilo con hasta 6 átomos de carbono y un radical fenilalquilo con hasta 8 átomos de carbono; R^6 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo con hasta 6 átomos de carbono y uno de los radicales fenilalquilo y acilo con hasta 8 átomos de carbono; R^3 es un átomo de hi-

20.

25.



drógeno y un radical alquilo con 1 a 2 átomos de carbono; y n es un número comprendido entre 1 y 2; así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Se observará que el derivado imidazo heterocíclico del invento posee 1, 2 ó 3 átomos de carbono asimétricos. De tal manera el átomo de carbono al cual se encuentra vinculado R^2 es asimétrico. Cuando R^1 es distinto a un átomo de hidrógeno el átomo de carbono al cual se encuentra vinculado es asimétrico. Cuando R^2 significa un radical de la fórmula:

10.



15. en donde R^4 y R^5 son distintos, el átomo de carbono al cual se encuentran vinculados R^4 y R^5 es asimétrico. El compuesto del invento puede en consecuencia existir bajo una, dos o tres formas estereoisoméricas, y cada forma racémica puede ser resuelta en dos formas enantioméricas ópticamente activas. El número de isómeros posibles puede resumirse de la siguiente manera:

20.

Número de átomos de carbono asimétricos	Número de formas estereoisoméricas racémicas	Número de formas ópticamente enantioméricas
1	1	2
2	2	4
3	4	8

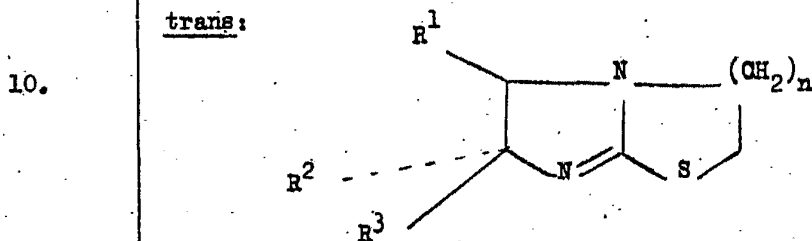
25.

La magnitud a la cual estos isómeros racémicos y enantiómeros ópticamente activos poseen las propiedades útiles de los compues-



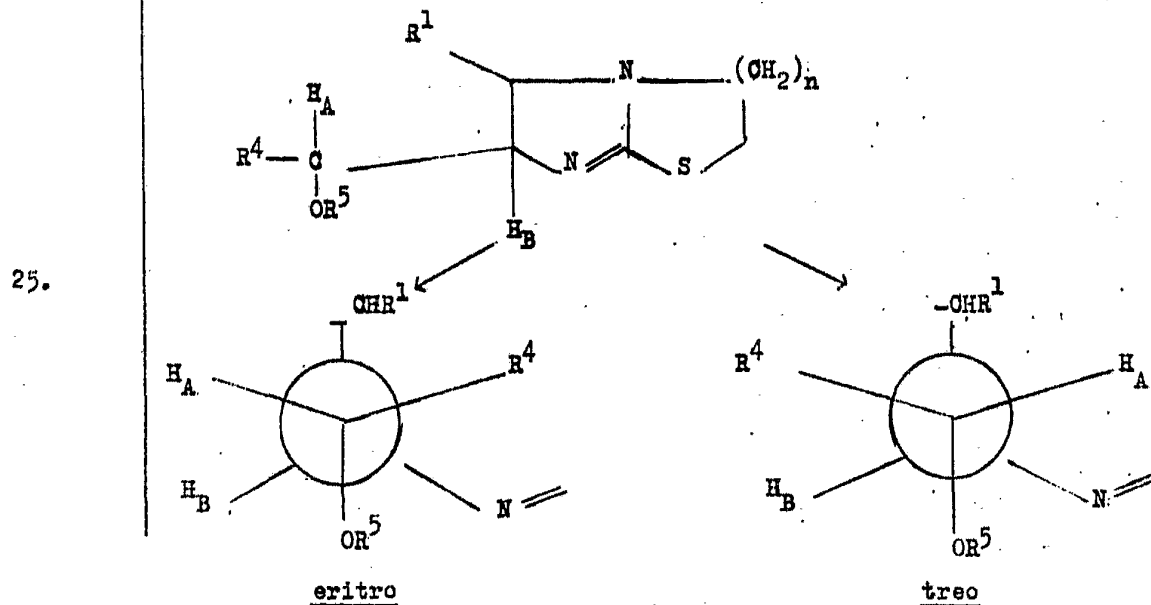
tos del invento, tal como definidas más adelante, puede diferir y, por lo tanto debe quedar entendido que este invento comprende cualquier estereoisómero racémico y cualquier forma enantiométrica ópticamente activa que posea tales propiedades útiles.

5. Debe también observarse que R^1 y R^2 pueden proyectarse desde el mismo lado o desde lados opuestos del anillo imidazo. En esta descripción las disposiciones estereoquímicas se designan cis y trans respectivamente. De tal manera el siguiente compuesto tiene la configuración trans:



15. Cuando no se ilustra ninguna disposición estereoquímica específica en cualquier fórmula particular de esta descripción, deberá entenderse que puede representar al isómero cis, al isómero trans, o a una mezcla de los isómeros cis y trans.

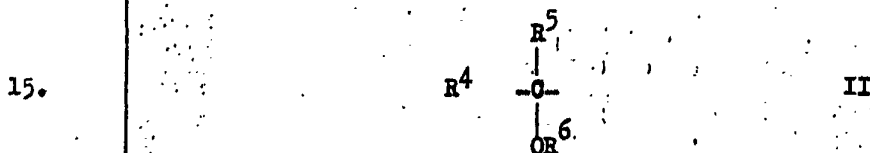
20. En esta descripción, cuando R^3 y R^5 son átomos de hidrógeno y R^4 es distinto a un átomo de hidrógeno, se definen los posibles arreglos estereoquímicos de sustituyentes como isómeros eritro y treo:



5. Un par de isómeros puede distinguirse mediante ~~el~~ su espectro de resonancia magnética nuclear en solución DMSO-d₆. El isómero eritro tiene una constante de acoplamiento entre los hidrógenos H_A y H_B (J_{AB}) de 3-4 ciclos por segundo (c.p.s.) en tanto que el isómero treo tiene J_{AB} de aproximadamente 6 c.p.s. Cuando R⁴ es un radical metilo, aparece en el isómero eritro bajo la forma de un doblete metilo en un campo inferior, y en el isómero treo bajo la forma de un doblete metilo en un campo superior.

10. Un grupo particular de compuestos comprende aquellos en donde R¹ y R² son trans entre sí.

Un grupo particular ulterior de compuestos comprende aquellos en donde R² es un radical de la fórmula:



20. Un valor particular para un sustituyente en R¹ cuando éste último es un radical fenilo, es un átomo de flúor, cloro o bromo, así como un radical metilo, isopropilo, trifluorometilo, metoxilo, metiltio, dimetilamino, acetilamino y nitro. Dentro de este grupo, un sustituyente particularmente útil está constituido por un grupo 4-dimetilamino, 4-bromo, 3-trifluorometilo o 3,4-dicloro.

25. Un valor particular para R⁴ es un átomo de hidrógeno así como un radical metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, vinilo, bencilo, fenilo, clorofenilo, y tienilo.

Un valor particular para R⁵ puede ser un átomo de hidrógeno así como uno de los radicales metilo, etilo, n-propilo, vinilo y bencilo.

Un valor particular para R⁶ está constituido por un átomo

424545



de hidrógeno así como uno de los radicales metilo, alilo, bencilo, arilo de hasta 8 átomos de carbono, por ejemplo bencilo y alcancilo con hasta 6 átomos de carbono tal como el radical acetilo..

5. Un valor particular para R^3 es un átomo de hidrógeno así como uno de los radicales metilo y etilo.

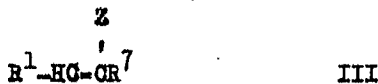
Un valor particular apropiado para R^2 es uno de los radicales 1-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-n-propilo, 1-hidroxi-1-metil-n-butilo, 1-etil-1-hidroxi-n-propilo y 1-hidroxi-1-vinilprop-2-enilo.

10. Compuestos particulares del invento son: trans-6-(1-hidroxi-1-metil-n-butil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, trans-5-(4-dimetilaminofenil)-6-(trans-1-hidroxietil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol; trans-6-(1-etil-1-hidroxi-n-propil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol; trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-etil-1-hidroxi-n-propil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol; cis-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-etil-1-hidroxi-n-propil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, y trans-6-(1-etil-1-hidroxi-prop-2-enil)-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol.

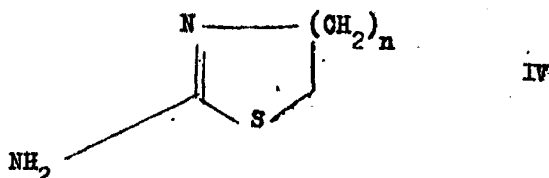
20. Una sal de adición de ácido apropiado del derivado imidazo heterocíclico del invento es, por ejemplo un hidrocioruro, hidrobromuro, fosfato o sulfato, o un citrato, acetato, oxalato, metanosulfonato, tolueno-p-sulfonato, tartrato, maleato, gluconato o resinato.

25. El derivado imidazo heterocíclico del invento puede ser obtenido por métodos conocidos para la fabricación de compuestos químicos análogos, por ejemplo:

(a) para un compuesto en donde R^2 es un radical de la fórmula R^4CO , R^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 y R^2 son trans entre sí, reaccionar un compuesto de la fórmula:

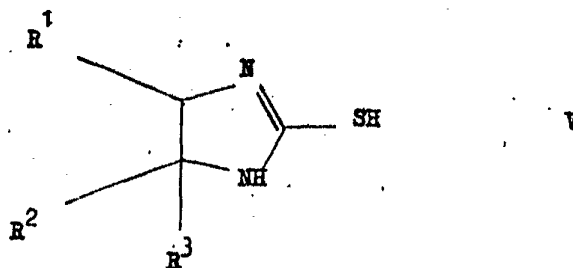


5. en donde R¹ tiene el significado expresado, R⁷ es un radical de la fórmula R⁴CO en donde R⁴ tiene el significado expresado y Z significa un átomo de cloro, bromo o iodo, con un compuesto de la fórmula:



10. en donde n tiene el significado anteriormente expresado. La reacción puede realizarse en la presencia de una base, por ejemplo trietilamina, en un solvente, tal como acetato de etilo, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor. La reacción es preferentemente llevada a cabo en una atmósfera de nitrógeno.

15. (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



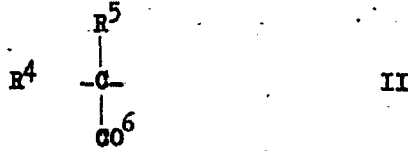
20. en la cual R¹, R² y R³ tienen los significados expresados anteriormente, con un compuesto de la fórmula X(CH₂)_{n+1}Y, en la cual X e Y, que pueden ser iguales o distintos, son átomos de halógeno desplazables, por ejemplo átomos de cloro o de bromo, o radicales arenosulfoniloxi o alcanosulfoniloxi, por ejemplo tolueno-p-sulfoniloxi o metanosulfoniloxi. La reacción puede realizarse en la presencia de una base, por ejemplo carbonato o bicarbonato de potasio, en un solvente tal como etanol o isopropanol, y puede ser acelerada o comple-

25.



tada mediante la aplicación de calor.

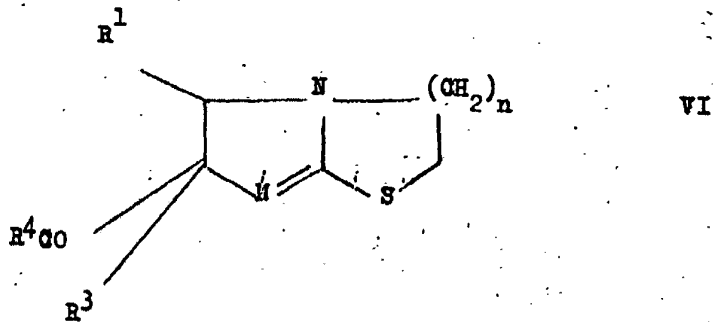
(c) para un compuesto en el cual R^2 es un radical de la fórmula:



5.

en donde R^6 es un átomo de hidrógeno y R^5 es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, uno de los radicales alquenoilo o alquinilo con hasta 6 átomos de carbono así como un radical fenilalquilo con hasta 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

10.



15.

en donde R^1 , R^3 , R^4 y n tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto de la fórmula R^8Li o R^8MgZ en donde R^8

20.

es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, uno de los radicales alquenoilo o alquinilo con hasta 6 átomos de carbono o un radical fenilalquilo con hasta 8 átomos de carbono, y Z tiene el significado expresado. La reacción puede realizarse en un solvente, por ejemplo éter o tetrahidrofurano y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor.

25.

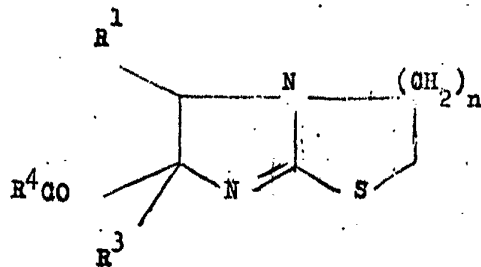
(d) para un compuesto en donde R^2 es un radical de la fórmula:





en donde R⁵ y R⁶ son individualmente átomos de hidrógeno, reducir un compuesto de la fórmula:

5.



VI

en donde R¹, R³, R⁴ y n tienen los significados anteriormente expresados, por ejemplo con un borohidruro de sodio, un reactivo Meerwein Ponderf tal como isopropóxido de di-isonorbornil aluminio o con borohidruro de tri-s-buril potasio, dicitclohexilborano, o hidruro de aluminio lítio. La reacción puede realizarse en un solvente tal como etanol para el borohidruro de sodio, tolueno para el isopropóxido de di-isonorbornil aluminio o tetrahidrofurano.

10.

15.

(e) para un compuesto en el cual R² es un radical de la fórmula:

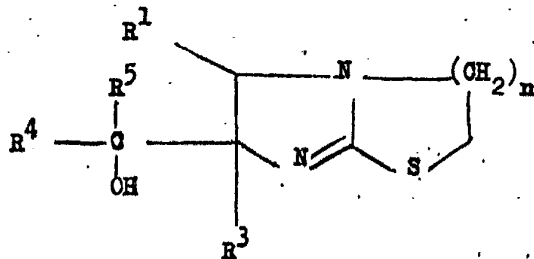


II

20.

en donde R⁶ es un radical alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo con hasta 6 átomos de carbono así como un radical fenialquilo con hasta 8 átomos de carbono, hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

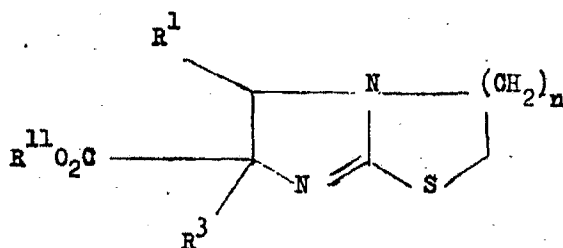
25.



VII

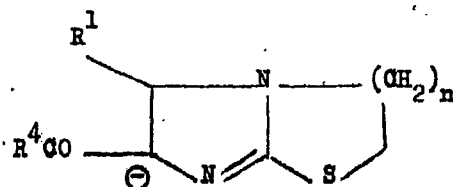


en donde R^4 , R^5 y R^6 son todos átomos de hidrógeno, reducir un compuesto de la fórmula:



10. en donde R^1 , R^3 , R^{11} y n tienen los significados anteriormente expresados, con un agente reductor de hidruro complejo, por ejemplo hidruro de aluminio litio. La reacción puede realizarse en un solvente, por ejemplo éter o tetrahidrofurano, y puede ser acelerada o completada mediante la aplicación de calor.

15. (1) para un compuesto en donde R^2 es un radical de la fórmula R^4 CO y R^3 es un radical alquilo con 1 a 2 átomos de carbono, hacer reaccionar un anión de la fórmula:



20. en donde R^1 , R^4 y n tienen los significados anteriormente expresados, con un compuesto de la fórmula $R^{13}Z$, en donde R^{13} es un radical alquilo con 1 a 2 átomos de carbono y Z tiene el significado expresado. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferentemente se realiza en una atmósfera de nitrógeno.

25.

Los derivados imidazo heterocíclicos así obtenidos, pueden hallarse bajo una forma de una mezcla de estereoisómeros y/o como una mezcla de isómeros ópticos. Cuando se requiere un isómero indi-



vidual, puede obtenerse por separación de la mezcla de isómeros por medios convencionales.

El material de partida de la fórmula III para ser empleado en el proceso (a) puede prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula:

5.

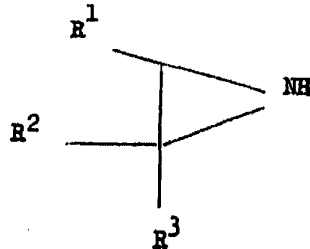


(preparada desde la correspondiente cetona insaturada), con una base, por ejemplo trietilamina o acetato de sodio, en un solvente tal como acetato de etilo. La reacción puede convenientemente ser llevada a cabo 'in situ' antes de hacer reaccionar el producto con un compuesto de la fórmula IV.

10.

El material de partida de la fórmula V para ser empleado en el proceso (b) puede ser preparado por reacción de un compuesto de la fórmula:

15.

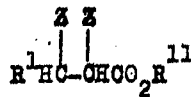


20.

con tiocianato de amonio o tiourea.

El material de partida de la fórmula VIII para ser empleado en los procesos (g) y (h), puede ser preparado por reacción de un compuesto de la fórmula:

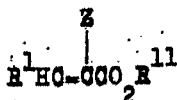
25.



(la cual se encuentra preparada a partir del correspondiente éster insaturado), con una base, por ejemplo trietilamina, en un solvente



tal como acetato de etilo, seguido por reacción del producto, el compuesto de fórmula:



5.

con un compuesto de la fórmula:



IV

10.

de una manera exactamente análoga a aquella descrita en el proceso (a).

15.

Los compuestos del invento poseen propiedades antidepresivas en los animales de sangre caliente, tal como queda demostrado por la inversión de la hipotemia inducida por reserpina en ratones, un ensayo convencional que se utiliza principalmente en la técnica para establecer la actividad antidepresiva relativa en una serie de compuestos relacionados (Askew. Life Sciences, 1963, volumen 2, pág. 725).

20.

El ensayo, conocido bajo la sigla ensayo RHL, se realiza de la siguiente manera:

25.

A cada miembro de varios grupos de 6 ratones se les dá reserpina (2mg. de base por kg. de peso, inyectada subcutáneamente bajo la forma de fosfato). Diecisiete horas después se registra la temperatura gástrica (T₀) de cada ratón mediante una probeta oralmente insertada y que se encuentra acoplada a un termómetro eléctrico, calibrado en grados centígrados y capaz de indicar hasta 0,05 °C. Inmediatamente después de medida la temperatura, se dosifica oralmente a los ratones con el compuesto bajo ensayo o con solución salina (controles), cada ratón en un grupo de 6 hallándose dosificado con la misma substancia, y luego de 4 horas se determinan nuevamente



5. las temperaturas gástricas (T_4). El efecto del compuesto bajo ensayo es computado de la elevación promedio acumulativa en la temperatura al cabo de 4 horas. La diferencia acumulativa media en temperatura (\bar{C}) se define así como la media, calculada desde los resultados obtenidos en 6 ratones de la suma:

$$T_4 - T_0$$

10. El efecto del compuesto bajo ensayo se vincula a la dosis, y empleando dosis apropiadas, una dosis de compuesto puede ser definida como aquella que proporciona una elevación media acumulativa de 3°C superior a aquella de los ratones de control. Esta dosis es llamada ED_3 y se registra en mg. por kg. de peso.

15. Todos los compuestos ejemplificados en esta descripción son activos bajo el ensayo RHL a una dosis (ED_3) igual a o inferior a los 100 mg/kg., en tanto que la misma dosis no muestra signos obvios de toxicidad. El LD_{50} para un número de compuestos, fué determinado dosando grupos de 4 ratones oralmente, y registrando las muertes ocurridas durante 24 horas. La relación LD_{50}/ED_3 para aquellos compuestos así ensayados, cubre una gama de 70 hasta más de 3.000.

20. De acuerdo con una característica ulterior del invento, se proporciona una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un derivado imidazo heterocíclico del invento, asociado con un diluyente o portador para el mismo no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

25. La composición farmacéutica puede hallarse, por ejemplo, bajo la forma apropiada para ser administrada en forma oral o parenteral, a cuyos fines puede formularse por medios conocidos en el arte, bajo la forma de por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas



u oleosas estériles inyectables o polvos dispersables.

5. La composición farmacéutica del invento también puede contener, además del derivado heterocíclico imidazo o sal del mismo, una o más drogas conocidas seleccionadas de entre los agentes sedativos neurolépticos, por ejemplo clorpromazina, percloroperazina, trifluoroperazina y haloperidol; otras drogas sedantes y tranquilizadoras, por ejemplo clordiazepóxido, fenobarbitona y amilobarbitona; agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, por ejemplo propanolol; drogas utilizadas en el tratamiento del mal de Parkinson's, por ejemplo benzo-
10. hexol; y otras drogas antidepresivas, por ejemplo imipramina, desipramina, amitripirilina, nortriptilina, drogas del tipo anfetamina e inhibidores a monoamineoxidasa, por ejemplo fenelzina y mebanazina.

15. Una composición farmacéutica preferida del invento, es aquella apropiada para administración oral en dosis unitarias por ejemplo tabletas y cápsulas que contienen entre 20 y 200 mg. de ingrediente activo, o una apropiada para inyección intravenosa o intramuscular, por ejemplo una solución acuosa estéril conteniendo entre 0,5 y 4 % volumétrico de ingrediente activo.

20. La composición farmacéutica del invento se administra normalmente al hombre para el tratamiento o profilaxis de enfermedades depresivas, en dosis tales que cada paciente recibe una dosis oral total comprendida entre 50 y 400 mg. de ingrediente activo por día, o una dosis total intravenosa o intramuscular comprendida entre 10 y 80 mg. por día, administrándose la composición entre 2 y 3 veces
25. diarias.

El invento queda ilustrado pero no limitado en los siguientes ejemplos, en los cuales los ejemplos 23, 25, 26, 27, 28 y 40 describen la preparación de materiales de partida.

Ejemplo 1

5. Una solución de 12,3 g. del derivado dibromado obtenido por bromación de la trans-4-fenilbut-3-en-2-ona, 4,1 g. de 2-aminotiazolina y 8,2 g. de trietilamina en 50 ml. de acetato de etilo, se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla es enfriada, se filtra el hidrobromuro de trietilamina y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es partido entre éter y ácido clorhídrico acuoso 2,5N y la capa acuosa se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido de sodio 5N y se extrae con éter. El extracto de éter es evaporado bajo presión reducida y el residuo se recristaliza desde éter de petróleo p.e. 80-100 °C, para dar trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 83-89 °C.
- 10.

15.

Ejemplo 2

- Se agrega 0,3 g. de borohidruro de sodio a una solución de 0,25 g. de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol en 25 ml. de etanol y la mezcla es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. El etanol es eliminado por evaporación bajo presión reducida y el residuo es partido entre acetato de etilo y agua. El residuo obtenido por evaporación del acetato de etilo bajo presión reducida es recristalizado desde una mezcla de acetona y éter de petróleo p.e. 60-80 °C, para rendir trans-6-(1-hidroxietil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 94-96 °C
- 20.

25.

Ejemplo 3

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 1, excepto que una cantidad equivalente del derivado dibromado obtenido por bromación de la trans-4-(3,4-diclorofenil)but-3-en-2-ona es utilizado en



vez del derivado dibromado obtenido por bromación de la trans-4-fenil-buten-2-ona, y la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Se obtiene así trans-6-acetil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, bajo la forma de un aceite viscoso.

5.

Ejemplo 4

Se agregan 1,5 g. de borohidruro de sodio y 1,0 g. de bicarbonato de sodio a una solución de trans-6-acetil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol en 50 ml. de etanol, y la mezcla es agitada durante 18 horas a temperatura ambiente. El etanol es eliminado por evaporación bajo presión reducida y el residuo es partido entre éter y ácido clorhídrico acuoso 2N. La fase acuosa es alcalinizada con hidróxido de sodio acuoso 2N y luego es extraída con acetato de etilo. El residuo obtenido por evaporación del acetato de etilo bajo presión reducida es recrystalizado desde éter de petróleo, p.e. 60-80 °C, para proporcionar trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxi-etil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 175-185 °C.

10.

15.

20.

Ejemplo 5

El producto descrito en el Ejemplo 3 es recrystalizado desde acetona para rendir trans-6-acetil-5-(3,4-diclorofenol)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 115-117 °C.

25.

Ejemplo 6

El producto sin recrystalizar descrito en el Ejemplo 2 es sucesivamente recrystalizado desde acetato de etilo y luego acetona para proporcionar trans-6-(1-hidroxi-etil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 149-151 °C. (resonancia magnética



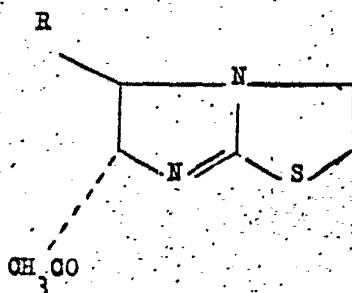
- nuclear en d_6 DMSO:J_{AB} 6,0 c.p.s., doblete metilo 1,02 delta). La evaporación del filtrado de acetato de etilo y recristalización del residuo desde acetona proporciona trans-6-(eritro-1-hidroxi-etil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 145 °C (resonancia magnética nuclear en d_6 DMSO:J_{AB} 3,8 c.p.s., doblete metilo 1,05 delta).

- El producto sin recristalizar descrito en el Ejemplo 4 es sucesivamente recristalizado dos veces desde acetona y luego etanol para proporcionar trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(ereo-1-hidroxi-etil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 190-195 °C. (resonancia magnética nuclear en d_6 DMSO:J_{AB} 6,0 c.p.s., doblete metilo 1,08 delta). El filtrado de acetona de la cristalización inicial es evaporado hasta sequedad y el residuo es recristalizado desde etanol para proporcionar trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(eritro-1-hidroxi-etil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 163-164 °C (resonancia magnética nuclear en d_6 DMSO:J_{AB} 3,2 c.p.s., doblete metilo 1,08 delta).

Ejemplo 7

- El procedimiento descrito en el ejemplo 1 se repite utilizando una cantidad equivalente de la 3,4-dibromobutan-2-ona apropiadamente substituida (preparada convenientemente por bromación de la correspondiente trans-but-3-en-2-ona) en vez de la 3,4-dibromo-4-fenilbutan-2-ona, y en una atmósfera de nitrógeno, obteniéndose así los compuestos que se indican en la siguiente tabla. Los valores de R_f son aquellos sobre placas de sílice GF reveladas con acetato de etilo, obteniéndose una mancha azul por aspersion con una solución de cloroplatinato de potasio.

-20-
424545



5.

10.

15.

20.

25.

R	Temperatura de reacción	R _F	Nota
2-furilo	20 °C	0,3	1
2-tienilo	20 °C	0,4	1
2,6-diclorofenilo	reflujo	-	2
2-piridilo	20 °C	0,1	1
4-metoxifenilo	reflujo	0,3	-
1-naftilo	reflujo	0,3	-
4-bromofenilo	reflujo	0,4	3
4-nitrofenilo	reflujo	0,4	4
2-tolilo	reflujo	0,3	5
4-isopropilfenilo	reflujo	0,4	-
4-dimetilaminofenilo	reflujo	0,25	-
4-metiltiofenilo	reflujo	0,5	5
4-fluorofenilo	reflujo	0,3	-
4-clorofenilo	reflujo	0,3	-
2-metoxifenilo	reflujo	0,3	6
3-metoxifenilo	reflujo	0,4	6
2-clorofenilo	reflujo	0,3	6
3-clorofenilo	reflujo	0,3	6
4-acetamidofenilo	reflujo	-	7



Notas

1. La cetona bromada se agrega primeramente bajo forma de solución en dicloruro de metileno a 0 °C.
 2. p.f. 146-147 °C por recristalización desde acetona.
 3. La cetona bromada es primero agregada gradualmente con agitación, y la mezcla se agita durante 2 horas a 20 °C antes de refluir.
 4. La cetona bromada se agrega por gotas durante la hora que comprende el periodo de reflujo a una solución de 2-aminotiazolina. No se halla presente trietilamina.
 5. La cetona bromada se agita con trietilamina durante 20 minutos antes de agregar 2-aminotiazolina.
 6. Una solución de la cetona bromada se agrega primeramente por gotas a la solución en reflujo de trietilamina y 2-aminotiazolina.
 7. Una solución de 1,0 g. de cetona bromada en tetrahidrofurano se agrega por gotas a una solución en reflujo de 0,84 g. de 2-aminotiazolina en tetrahidrofurano como único solvente. No se halla presente trietilamina. El solvente es evaporado, el residuo partido entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se extrae con NHCl frío. La capa ácida es basificada, extraída con acetato de etilo, y este extracto es evaporado. El residuo se recristaliza desde acetona para rendir el producto, p.f. 154-162 °C.
- Las diversas 4-fenil-but-3-en-2-onas substituidas que se utilizan como materiales de partida pueden ser obtenidas de la siguiente manera:
20. Se agregan por gotas con agitación 50 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 7 %, a una solución de 100 g. de 3,4-diclorobenzaldehído en 1,5 l. de acetona que ha sido enfriada a una temperatura inferior a 5 °C en un baño de hielo. La mezcla es entonces agitada a 20 °C durante 3 horas. Se agrega ácido clorhídrico al 10 % hasta que la mezcla se encuentra acidificada, luego se adicionan agua y acetato de etilo y se separa la fase orgánica. El extracto es evaporado y el residuo es destilado, recogándose la fracción con p.e. 142-146 °C/0,20 mm. El destilado solidifica y la recristalización desde éter de petróleo p.e. 60-80 °C, proporciona trans-4-(3,4-diclo-
 - 25.

424545



rofenil)-but-3-en-2-ona, p.f. 58-59 °C.

5. Se repite el proceso anterior, excepto que se emplea 2,6-diclorobenzaldeído en vez de su isómero 3,4 y que se utiliza hidróxido de sodio al 10 % en vez de hidróxido de sodio al 7 %. La gtitación a 20 °C se lleva a cabo durante 40 horas. La destilación del extracto de acetato de etilo rinde trans-4-(2,6-diclorofenil)-but-3-en-2-ona, p.e. 110 °C/0,05 mm.

10. Se agregan 200 ml. de una solución de hidróxido de sodio al 0,5 % p/v gradualmente a una solución enfriada con hielo de 20,0 g. de 4-acetamidobenzaldeído en 400 ml. de acetona, manteniendo la temperatura inferior a 5 °C. La mezcla es agitada durante 2 horas a < 5°C y luego durante 1 hora a 20 °C. Se enfría a 0 °C y la filtración del precipitado seguida por recristalización desde etanol proporciona trans-4-acetamidofenil)-but-3-en-2-ona, p.f. 184-193°C.

15. A una solución de 6,0 g. de 4-metiltiobenzaldeído en 100 ml. de acetona a temperaturas comprendidas entre 0°C y 5°C, se agregan 5 ml. de una solución de hidróxido de sodio 1N y la mezcla es agitada durante 2 horas a 20°C. Luego se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se agregan 100 ml. de agua y la mezcla se extrae con 2 x 100 ml. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y se evaporan hasta sequedad. El residuo es recristalizado desde acetato de etilo/éter de petróleo con p.e. 80-100°C, para rendir trans-4-(4-metiltiofenil)-but-3-en-2-ona, p.f. 78-79°C.

25. Ejemplo 8

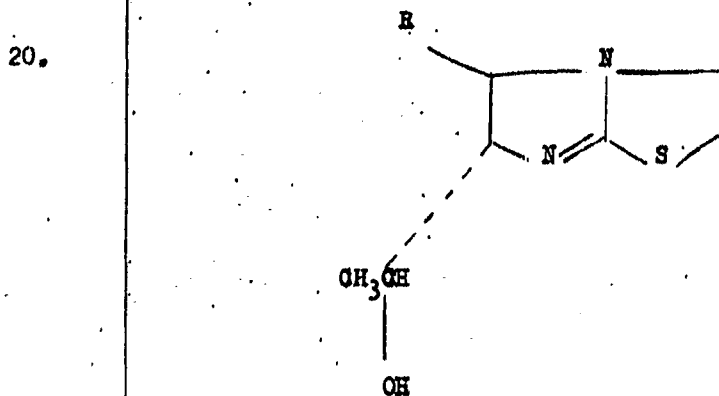
Una mezcla de 23 g. de trans-6-acetil-5-(2-furil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol bruto y 5,0 g. de bicarbonato de sodio en 200 ml. de etanol, es agitada bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla es enfriada hasta 0°C y se agrega 10,0 g. de borohidruro de sodio por porciones durante 1 hora, y la mezcla



5. se agita durante 2 horas más a 20°C. La mezcla es filtrada, el filtrado se evapora hasta sequedad y el residuo es partido entre acetato de etilo y agua. La evaporación de la fase orgánica proporciona un aceite rojo el cual bajo trituración con éter y recristalización del sólido resultante desde etanol, proporciona trans-5-(2-furil)-6-(treo-1-hidroxietil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, p.f. 178-180°C, (resonancia magnética nuclear en d₆DMSO-J_{AB} 6,0 c.p.s., doblete metilo 0,96 delta).

10. Ejemplo 9

15. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 4 utilizando una cantidad equivalente del 2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol apropiadamente substituido en vez de trans-6-acetil-5-(2furil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol como material de partida y en una atmósfera de nitrógeno, y se obtienen así los siguientes compuestos, tanto bajo la forma de una mezcla de isómero aritró y treo, como bajo la forma de isómeros separados, donde queda indicado. Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtienen en d₆DMSC.



-24
424545



R	Tiempo de reacción (hs.)	Isómero	p.f. °C
2-tienilo	2	<u>treo</u>	160 - 162
		<u>eritro</u>	158 - 159
2,6-dicloro- fenilo	3	<u>treo</u>	197 - 213
2-pirídilo	2	mezcla	125 - 150
		<u>treo</u>	156
		<u>eritro</u>	146
4-metoxife- nilo	16	mezcla	165 - 175
		<u>treo</u>	186 - 187
1-naftilo	16	mezcla	186 - 209
4-bromofe- nilo	48	mezcla	132 - 140
		<u>treo</u>	141 - 145
4-nitrofe- nilo	16	mezcla	220 - 224
2-tolilo	48	mezcla	138 - 144
4-isopropil- fenilo	48	mezcla	154 - 162
4-dimetil- aminofeni- lo	48	<u>treo</u>	170 - 180
		<u>eritro</u>	160 - 165
4-acetilfe- nilo	0,2	mezcla	178 - 190

424545



R	Tiempo de reacción (hs.)	Isomero	p.f.°C
4-metiltio	0,2	mezcla	145 - 160
4-fluorofenilo	16	mezcla	145 - 153
		<u>treo</u>	158 - 161
		<u>eritro</u>	138 - 149
4-clorofenilo	16	<u>treo</u>	141 - 147
2-metoxifenilo	16	mezcla	135 - 140
3-metoxifenilo	16	<u>treo</u>	143 - 145
2-clorofenilo	16	mezcla	136 - 141
3-clorofenilo	16	<u>treo</u>	129 - 133
		<u>eritro</u>	110 - 120
4-acetamidofenilo	16	<u>treo</u>	220 - 231

424545



Solvente de re- cristalización	Dobleto metilo delta	J AB c.p.s.	Nota
acetona/éter luego acetona	1,04	6,0	1
acetona	1,08	3,8	2
acetona	0,95	5,6	
acetona/éter			1
acetona	1,02	6,0	3
acetona	1,05	3,8	4
			1, 5
acetato de etilo	1,04	6,2	3
acetona			1, 6
acetato de etilo			1
acetato de etilo	1,06	6,2	3
acetato de etilo			1, 6
acetona			1
acetona			1
acetona	0,99	5,8	1
acetona	1,08	4,0	7
acetato de etilo/ metanol			8

424545



Solvente de re- cristalización	Doblete metilo delta	J AB c.p.s.	Nota
acetato de etilo/ éter de petróleo (p.e. 80 - 100°C)			8
acetato de etilo			1,6
acetona	1,04	6,0	3
acetona	1,10	3,6	4
acetona	1,07	6,2	1
acetona			1
acetona	1,06	6,0	1, 6
acetona			1
acetona	0,89	6,2	1, 6
acetato de etilo	1,09	3,2	9
acetona	1,05	6,0	10



Notas

1. La solución del producto en acetato de etilo se extrae con N.HCl, el ácido se basifica y la mezcla resultante se re-extrae con acetato de etilo.
2. Producto aislado por recristalización del residuo obtenido por evaporación de las aguas madres de acetona/éter del isómero treo.
3. Producto obtenido por recristalización de la mezcla de isómeros treo y eritro.
4. Producto aislado por recristalización del residuo obtenido por evaporación de las aguas madres de los isómeros mixtos.
5. Mezcla de isómeros obtenida por evaporación del extracto en acetato de etilo a un pequeño volumen.
6. Se usó carbón vegetal durante la recristalización.
7. Isómero treo obtenido por evaporación a un volumen pequeño de aguas madres de la recristalización de isómero eritro.
8. La mezcla de reacción se trabaja por adición de N.HCl (100 ml.) y éter (100 ml.) y separación de la fase acuosa, que a continuación es basificada y extraída con cloroformo.
9. Separado por cromatografía en columna sobre sílice, empleando como eluyente acetato de etilo/metanol, del residuo obtenido por evaporación de las aguas madres del isómero treo.
10. No se usa bicarbonato de sodio.

Ejemplo 10

20. Se calienta sobre baño de vapor durante una hora una solución de trans-6-(treo-1-hidroxietil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol (0,3 g.) y anhídrido acético (0,11 g.) en piridina (1,0 ml). La piridina se evapora y se agrega hielo/agua. El pH de la mezcla se lleva a 10 con una solución de hidróxido sódico N y el sólido resultante se filtra. Se lo recristaliza desde éter de petróleo (p.e. 60-80°C), dando trans-6-treo-1-acetoxietil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, de p.f. 128-130°C.
- 25.

Este procedimiento se repite usando una cantidad equivalente del correspondiente isómero eritro como material de partida, y así



se obtiene trans-6-(eritro-1-acetoxietil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo [2,1-b]tiazol, p.f. 106-108°C, al ser recristalizado desde éter de petróleo (p.e. 60-80°C).

5. Ejemplo 11

Se calienta sobre baño de vapor durante 1 hora una solución de trans-5-(4-clorofenil)-6-(treo-1-hidroxielil)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo [2,1-b]tiazol (0,4 g.), cloruro de acetilo (0,14 ml.) y trietilamina (0,20 ml.) en dioxano (5 ml.). Después de la remoción del dioxano por evaporación, se agrega agua helada y acetato de etilo al residuo y entonces se evapora el acetato de etilo hasta la sequedad, obteniéndose trans-6-(treo-1-acetoxietil)-5-(4-clorofenil)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo [2,1-b]tiazol en la forma de una goma. (resonancia magnética nuclear en $CDCl_3$: 7,25 delta (4H,s); 5,02 delta (1H,m); 4,3 delta (2H,m); 4,5 delta (2H,m); 3,1 delta (2H,m); 1,88 delta (3H,s); delta (3H,d)).

10.

15.

El procedimiento recién detallado se repite usando una cantidad equivalente del cloruro de benzilo en lugar del cloruro de acetilo. De esta manera se obtiene trans-6-(treo-1-benzoiloxietil)-5-(4-clorofenil)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo [2,1-b]tiazol, p.f. 143-145°C, al ser recristalizado desde ciclohexano.

20.

Ejemplo 12

Agrégase una solución de 3,4 dibromobutan-2-ona [preparada mediante la adición gradual de bromo (1,0 ml.) en éter de petróleo (p.e., 40-60°C) (10 ml.) con agitación a una solución de metilvinilacetona (1,4 g.) en éter de petróleo (p.e., 40-60°C) (10 ml.) a menos de 0°C], en acetato de etilo (20 ml.) gradualmente y bajo manto de nitrógeno a una solución bien agitada de 2-aminotiazolina (2,0 g.) y

25.

424545

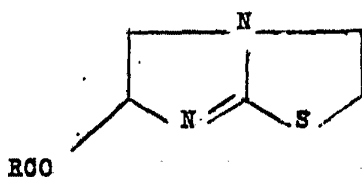


5. trietilamina (5,6 ml.) en acetato de etilo (20 ml.), manteniéndose la temperatura debajo de 0°C. La mezcla es agitada a 20°C durante 2,5 horas, luego filtrado y el filtrado se evapora hasta la sequedad para dar 6-acetil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol (R_f de 0,1 en una placa GF de sílice desarrollada con acetato de etilo y que da un punto de color malva con un rocío de cloroplatinato de potasio).

Ejemplo 13

10. Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, usando una cantidad equivalente de la adecuada dibromoacetona en lugar de la 3,4-dibromobutan-2-ona como material de partida, y de tal manera se obtienen los siguientes compuestos:

15.



20.

R	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción (hs.)	p.f.°C	Nota
fenilo	20°C	1	-	2
2-tienilo	reflujo	1	210-213	1
4-clorofenilo	reflujo	1	225	1

25.

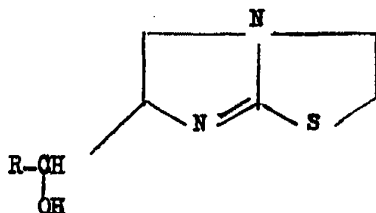
Notas:

1. El p.f. dado es el de la sal clorhidrato, preparada por adición de 2N.HCl a la mezcla de reacción filtrada y recristalización del precipitado resultante desde metanol.
2. R_f de 0,4 en una placa GF de sílice desarrollada con acetato de etilo.



Ejemplo 14

Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, usando una cantidad equivalente del 2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol adecuadamente sustituido en lugar del trans-6-acetil-5-(2-furil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol como material de partida, en atmósfera de nitrógeno y empleando agua en lugar de HCl en la elaboración, y así se obtienen los siguientes compuestos, ya sea como una mezcla de los isómeros eritro y treo, o como los isómeros separados, donde se lo indique.



R	Tiempo de reacción (hs.)	Isómero	p.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
metilo	16	<u>treo</u>	140	acetona	1
fenilo	16	mezcla	125-130	acetona	
2-tienilo	1	mezcla	135-145	acetona	
4-cloro-fenilo	1	mezcla	158-169	acetato de etilo	2

Notas:

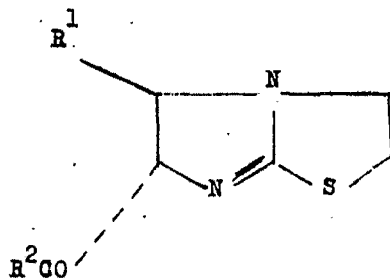
- El residuo obtenido por evaporación de la solución en acetato de etilo es cromatografiado en una columna de sílice usando cloroformo/etanol como eluyente. El isómero treo tiene el doblete de metilo en 1,12 delta en d_6 DMSO.
- El residuo obtenido por evaporación de la solución en acetato de etilo se cromatografía en una columna de sílice utilizando cloroformo/metanol como eluyente.

Ejemplo 15



Se repite el procedimiento que se describió en el Ejemplo 12, empleando una cantidad equivalente de la dibromoacetona adecuadamente substituída (preparada mediante la bromación de la correspondiente cetona alfa,beta-insaturada) en lugar de la 3,4-dibromobutan-2-ona como material de partida, y de este modo se obtienen los siguientes compuestos:

5.



10.

R ¹	R ²	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción (hs.)	p.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
fenilo	fenilo	reflujo	1	129	acetona	1
fenilo	etilo	reflujo	1	-	-	1,2

15.

Notas:

20.

1. La solución en acetato de etilo se lava con 2N.HCl, la solución ácida se basifica, se la extrae con éter y el éter se evapora.
2. El producto tiene R_f de 0,4 en una placa GF de sílice usando tolueno/acetona/amoniaco, p.e. 0,88 en relación 66:33:1 como solvente no desarrollado.

Ejemplo 16

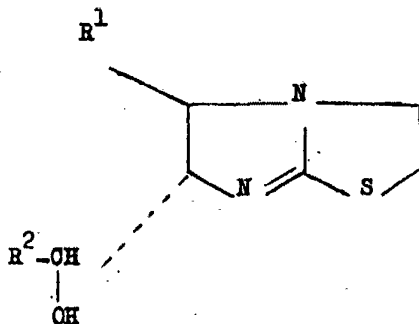
25.

El procedimiento descrito en el Ejemplo 4 es repetido, pero usando agua en lugar de HCl en la elaboración, y empleando una cantidad equivalente del 2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol adecuadamente substituído en lugar del trans-6-acetil-5-(2-furil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, como material de partida, y se obtiene así los siguientes compuestos, ya sea como una mezcla de



los isómeros eritro y treo, o como los isómeros separados, donde se indique:

5.



10.

R ¹	R ²	Tiempo de reacción (hs.)	Isómero	p.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
fenilo	fenilo	1	mezcla	180-220	etanol	
			<u>treo</u>	215	etanol	1
			<u>eritro</u>	182	acetona/ etanol	2
fenilo	etilo	72	<u>treo</u>	175-182	acetona	3, 5
			<u>eritro</u>	176-177	acetona	4, 5

15.

Notas:

20.

- Resonancia magnética nuclear en d₅ piridina J_{AB} = 5 c.p.s.
- Obtenido por recristalización de residuo de las aguas madres del treo.
- Resonancia magnética nuclear en d₆DMSO (triplete CH₃ 0,79 delta; J_{AB} 6,0 c.p.s.
- Resonancia magnética nuclear en d₆DMSO triplete CH₃ 0,81 delta; J_{AB} 3,0 c.p.s.

25.

Ejemplo 17



5. Se agrega trietilamina (5,8 ml.) bajo nitrógeno a una solución en reflujo de 2-amino-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (4,12 g.) y 3-bromo-4-fenil-3-buten-2-ona (4,7 g.) en acetonitrilo (50 ml.) y se continúa el calentamiento por 1,75 horas adicionales. La mezcla enfriada se filtra, el filtrado se extrae con HCl 2N frío y el extracto ácido se basifica con hidróxido sódico 2N frío. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo y el extracto orgánico se evapora hasta la sequedad para dar trans-7-acetil-6-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-4H-imidazo [2,1-b] (1,3)tiazina, que en una placa GF de sílice eluida con acetato de etilo tiene un R_f de 0,2.

10.

Ejemplo 18

15. Repítese el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, pero con la excepción de que se usa una cantidad equivalente de trans-7-acetil-6-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-4H-imidazo [2,1-b] (1,3)tiazina como material de partida en lugar del trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b] tiazol. El residuo obtenido por evaporación del extracto en acetato de etilo se cromatografía en placas de sílice de 1 mm. de espesor desarrolladas con acetato de etilo/etanol/trietilamina en relación de 100:40:3. La banda mayor se aísla por extracción con metanol y se recristaliza desde acetona, obteniéndose así la trans-7-(trec-1-hidroxietil)-6-fenil-2,3,6,7-tetrahidro-4H-imidazo [2,1-b] (1,3)tiazina, de p.f. de 125-132°C.

20.

Ejemplo 19

25. Se agrega 2,1 ml. de trietilamina bajo manto de nitrógeno a una suspensión de clorhidrato de 2-amino-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazina (0,99 g.) y 3,4-dibromo-4-(3,4-dicloro-fenil)-butan-2-ona (1,88 g.) (preparada por bromación de la correspondiente cetona alfa,beta-insub



tituida) en acetonitrilo (50 ml.), y se calienta la mezcla a reflujo por espacio de una hora. La cetona intermedia que se forma no se aísla, pero se enfría la mezcla de reacción, se agrega 2,0 g. de carbonato de sodio y se continúa la agitación a una temperatura de 20°C por 0,5 hora más, tras cuyo período se agrega 1,2 g. de borohidruro de sodio. La mezcla se agita a 20°C durante 18 horas, el etanol se remueve por evaporación y el residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl. El extracto ácido se basifica, se extrae con acetato de etilo y el residuo de este extracto se cromatografía sobre placas de sílice de 1 mm. usando acetato de etilo/amoniaco de p.e. 0,88 en relación de 100:1 como solvente de desarrollo. La banda mayor se aísla por extracción con cloroformo y se recristaliza desde acetona para obtener trans-6-(3,4-diclorofenil)-7-(1-hidroxietil)-2,3,6,7-tetrahidro-4H-imidazo [2,1-b] (1,3)tiазina, p.f. 212-215°C, como un solo isómero.

15.

Ejemplo 20

Se repite el procedimiento descrito en el Ejemplo 19, usando una cantidad equivalente de 3-bromo-4-dimetilaminofenil)but-3-en-2-ona como el material de partida en lugar de la 3,4-dibromo-4-(3,4-diclorofenil)-butan-2-ona, y usando dos equivalentes moleculares de trietilamina más bien que 3, como en el ejemplo 19. Se continúa el calentamiento por 4,5 horas. El producto crudo se aísla por cromatografía sobre placas de sílice de 1 mm. desarrolladas con acetato de etilo/etanol/trietilamina en relación de 100:40:3 y la banda superior se aísla por extracción con metanol. La trituración del producto con acetona de trans-6-(4-dimetilaminofenil)-7-(trans-1-hidroxietil)-2,3,6,7-tetrahidro-4H-imidazo [2,1-b] (1,3)tiазina, p.f. 225°C.

25.

Ejemplo 21

424545

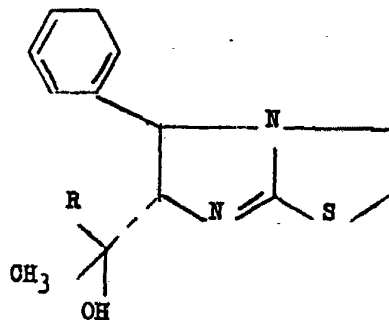


5. Se agrega rápidamente bajo manto de nitrógeno una solución de trans-6-acetil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol (0,63) g. en tetrahidrofurano seco (50 ml.) a un reactivo de Grignard preparado a partir de 14 g. de magnesio y 0,38 ml. de yoduro de metilo en éter. La mezcla se agita a 20°C, durante 1 hora se remueve el solvente por evaporación y el residuo se reparte entre acetato de etilo e hidróxido sódico 0,5N. El acetato de etilo se evapora y el residuo se cromatografía en una columna de sílice usando acetato de etilo/metanol como eluyente, obteniéndose trans-6-(1-hidroxi-1-metiletil)-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, de p.f. de 126-128°C al ser recristalizado desde éter de petróleo (de p.e. 80-100°C)/acetona.
- 10.

Ejemplo 22

15. Repítese el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, usando una cantidad equivalente de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol como material de partida en lugar del trans-6-acetil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, una cantidad equivalente de un reactivo de Grignard o alquil-litio en lugar del yoduro de metilmagnesio como material de partida donde sea apropiado, y sin el uso de la cromatografía en columna, y se obtienen de tal manera los siguientes compuestos en la forma de diastereoisómeros solos:
- 20.

25.





R	Tiempo de reacción (hs.)	p.f.°C	Solvente de reconstitución	Singlete metilo delta	Solvente de r.m.n.	Nota
5. metilo	16	105-108	acetona			1
fenilo	16	160-163	acetona	1,38	CDCl ₃	2
n-propilo	16	93-103	acetona	0,98	CDCl ₃	3
n-butilo	3	152-156	ciclohexano	0,95	CDCl ₃	4

10.

Notas:

1. Reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio de yoduro de metilo.
2. Reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio y bromobenceno.
3. Reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio y bromuro de n-propilo.

15.

4. La reacción llevada a efecto por agregarse n-butil-litio en hexano a la cetona en éter. La reacción se elabora con agua y el residuo de la fase orgánica se cromatografía sobre placas de sílice de 1 mm. usando tolueno/acetona/amoníaco de p.e. 0,88, en relación de 66:33:1.

20.

Ejemplo 23

Se calienta hasta reflujo bajo manto de nitrógeno durante 20 horas una mezcla de 2-aminotiazolina (10,0 g.), trietilamina (25,0 ml.) y 2,3-dibromo-3-fenilpropionato de etilo en acetato de etilo (40 ml.). La mezcla enfriada se filtra y el filtrado se lava bien con agua, y luego con HCl N. El extracto ácido se basifica con hidróxido sódico 2N y se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo se remueve por evaporación y el residuo se cromatografía en una columna de sílice empleando acetato de etilo como eluyente para obtener cis-6-etoxicarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]tiazol, de

25.

424545



p.f. 99°C., al ser reocrystalizado desde acetona, y trans-6-etoxicarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 98-102°C, tras la reocrystalización, desde acetona.

5. Tras la rápida adición de 154 g. de 2-aminotiazolina en 3 litros de acetato de etilo a una solución de 555 g. de 3-(3,4-diclorofenil)-2,3-dibromopropionato de etilo en 2 litros de acetato de etilo, adición efectuada bajo manto de nitrógeno, se agrega inmediatamente 385 ml. de trietilamina en un periodo de 10 minutos. La mezcla se agita a 20°C durante una hora, luego se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno durante 12 horas. La mezcla enfriada se filtra, y el filtrado se lava tres veces con agua. Se agrega 1,5 litros de HCl N a la capa orgánica con agitación vigorosa, y al ser enfriada a menos de 10°C se forma un precipitado. Se lo filtra y reocrystaliza desde etanol para dar clorhidrato de cis-5-(3,4-diclorofenil)-6-etoxicarbonil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 226-230°C. El tratamiento de esta sal con álcali da la base libre, de p.f. 125-130°C, al ser reocrystalizada desde acetona/éter de petróleo (p.e. 80-100°C.)
- 10.
- 15.

20. Se separan las aguas madres de la precipitación del cis-isómero precedente, se enfria la fase acuosa a menos de 10°C, y se basifica con hidróxido de sodio 4N y extraída dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados son evaporados hasta sequedad y el residuo se cristaliza desde acetona/éter de petróleo p.e. 80-100°C, para proporcionar trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-etoxicarbonil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 65-68°C.

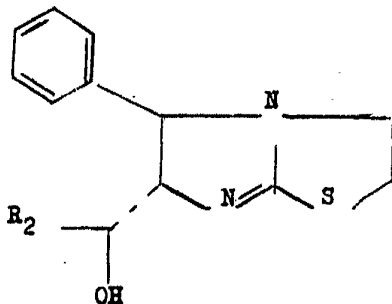
25.

Ejemplo 24

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 21 utilizando una cantidad equivalente de cis- o trans-6-etoxicarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol como material de partida en



vez de trans-6-acetil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, dos veces la cantidad equivalente de un reactivo de Grignard apropiado en vez del ioduro de metilmagnesio, y sin el empleo de cromatografía en columna, obteniéndose así los siguientes compuestos:



R	Tiempo de reacción (hs.)	Isómero	p.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
metilo	4	<u>cis</u>	151-152	acetona/éster de petróleo (p.e. 80-100 °C)	1
metilo	4	<u>trans</u>	106-108	acetona	1
etilo	2	<u>cis</u>	135-140	acetona	2
etilo	2	<u>trans</u>	232-245	acetato de etilo/etanol	2, 3
n-propilo	2	<u>trans</u>	230-235	etanol	4,5
vinilo	3	<u>trans</u>	140-144	acetona	6
bencilo	3	<u>trans</u>	184-187	etanol	7

Notas:

- Mezcla de reacción calentada bajo reflujo durante las últimas dos horas. El pH se ajustó a 10 antes de la extracción con éter.
- Reactivo de Grignard preparado con magnesio y ioduro de metilo.



3. El producto bruto es primeramente cristalizado desde acetona para dar trans-6-(1-hidroxi-n-propil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 176°C. Los licores madre se tratan con ácido clorhídrico etéreo y la sal hidrocioruro precipitada es rebristalizada.
4. Reactivo de Grignard preparado con magnesio y bromuro de n-propil.
5. Calentado a reflujo durante 2 horas. El producto bruto es convertido en sal hidrocioruro la cual es rebristalizada.
6. El reactivo de Grignard preparado con magnesio y bromuro de vinilo. Producto crudo purificado mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo en acetato de etilo.
7. Reactivo de Grignard preparado con magnesio y bromuro de bencilo. El producto crudo es purificado por cromatografía sobre placas de sílice de 1 mm. reveladas con cloroformo/acetato de etilo 1:1.

Ejemplo 25

Una mezcla de 8,0 g. de 3-(3-trifluorometilfenil)-2,3-dibromopropionato de etilo, 2,2 g. de 2-aminotiazolina y 4,0 g. de trietilamina en acetato de etilo, se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 horas. La mezcla enfriada se filtra, el filtrado se enfría hasta 10°C y se agregan 40 ml. de ácido clorhídrico N. La mezcla es agitada durante 15 minutos, el sólido es filtrado y tratado con álcali para dar cis-6-etoxicarbonil-5-(3-trifluorometilfenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 120-122°C por rebristalización desde éter de petróleo p.e. 80-100°C.

El filtrado ácido es enfriado a 10°C, hecho alcalino y el sólido resultante se filtra y rebristaliza desde éter de petróleo, p.e. 80-100°C., para dar el correspondiente isómero trans, p.f. 111-113°C.

Ejemplo 26

Una solución de 1,4 g. de 2-bromo-3-(4-dimetilaminofenil)acrilato de metilo, 0,7 ml. de trietilamina y 0,5 g. de 2-aminotia-



solina en 50 ml. de dioxano, se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. La mezcla enfriada es evaporada hasta sequedad, el residuo es partido entre agua y acetato de etilo, y el extracto de acetato de etilo se cromatografía sobre sílice utilizando acetato de etilo como solvente de elución para dar trans-5-(4-dimetilaminofenil)-6-metoxicarbonil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol bajo forma de un aceite. [resonancia magnética nuclear en $CDCl_3$ en solución: 7,28 delta (2H,d); 6,7 delta (2H,d); 4,8 delta (1H,d); 4,6 delta (1H,d); 3,75 delta (3H,s); 2,8 delta (4H,m); 2,95 delta (6H,s)].

Ejemplo 27

Una solución de 175 g. de 2,3-dibromo-3-(4-nitrofenil)propionato de etilo en 500 ml. de acetato de etilo se agrega bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 53 g. de 2-aminotiazolina y 110 ml. de trietilamina en 500 ml. de acetato de etilo, durante 0,5 horas. La mezcla resultante es agitada a 20°C durante 1 hora, luego calentada a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La mezcla enfriada se filtra, el filtrado es bien lavado con agua y enfriado a temperatura inferior a 10°C. Se agregan 600 ml. de ácido clorhídrico N, la mezcla se agita durante 0,5 horas y el sólido resultante se filtra y recristaliza desde etanol para dar hidrócloruro de cis-6-etoxicarbonil-5-(4-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 250°C, que permite una base libre p.f. 125-127°C, por recristalización desde acetona/éter de petróleo p.e. 80-100°C.

El filtrado ácido acuoso es enfriado, hecho alcalino y extraído con acetato de etilo. El residuo obtenido por evaporación del extracto orgánico es purificado sobre una columna de sílice utilizando acetato de etilo como solvente, para rendir el correspondiente

424545



isómero trans bajo la forma de base libre, p.f. 115°C por recristalización desde acetona/éter de petróleo, p.e. 80-100°C.

Ejemplo 28

5. Una mezcla de 96,0 g. de 2,3-dibromo-3-(3-nitrofenil)propionato de etilo, 28,0 g. de 2-aminotiazolina y 70 ml. de trietilamina en 1 l. de acetato de etilo, se calienta hasta reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla enfriada se filtra, el filtrado se lava bien con agua y luego se agita con 300 ml. de ácido clorhídrico N. La mezcla bien agitada se enfría hasta 10°C., la sal hidrocloreuro se filtra y se convierte en la base libre de cis-6-etoxicarbonil-5-(3-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 87-90°C desde metanol.

10. El filtrado ácido acuoso es hecho alcalino y extraído por acetato de etilo. El solvente se evapora y el residuo es recristalizado desde acetato de etilo para rendir el correspondiente isómero trans, p.f. 129-131°C.

Ejemplo 29

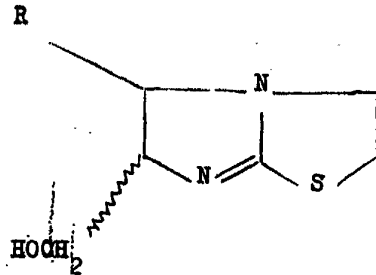
20. Una solución de 1,38 g. de trans-6-etoxicarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 20 ml. de tetrahydrofurano seco bajo atmósfera de nitrógeno se enfría a 0°C. Se agrega 0,1 g. de hidruro de aluminio litio y la mezcla se agita a 20°C durante 60 horas. Se agregan 2 ml. de agua, la mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo es partido entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico es evaporado hasta sequedad y el residuo recristalizado desde acetona para dar trans-6-hidroximetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 155°C.

25.



Ejemplo 30

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 29, utilizando una cantidad equivalente del derivado 6-etoxycarbonilo apropiado como material de partida en vez de trans-6-etoxycarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, y se obtienen los siguientes com-
 5. puestos:



R	Isómero	Tiempo de reacción (hs.)	p.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
15. fenilo	<u>cis</u>	60	140-145	acetona	
3,4-diclorofenilo	<u>trans</u>	60	184-186	acetona/éter de petróleo (p.e.80-100°C)	
20. 3,4-diclorofenilo	<u>cis</u>	60	187-191	acetona/etanol	
3-trifluorometilfenilo	<u>trans</u>	16	140-141	éter de petróleo (p.e.80-100°C)	1
3-trifluorometilfenilo	<u>cis</u>	16	189-190	acetato de etilo	1
25. 4-nitrofenilo	<u>trans</u>	4	218-222	etanol	
3-nitrofenilo	<u>trans</u>	16	183-185	metanol	

Notas:

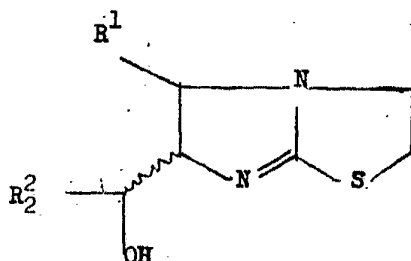


1. La reacción es trabajada vertiendo sobre hielo, filtrando el sólido resultante y extrayendo este sólido con acetato de etilo.

Ejemplo 31

5. Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 24 utilizando una cantidad equivalente de un derivado 6-stoxicarbonilo como material de partida, preparándose así los siguientes compuestos:

10.



15.

20.

25.

¹ R	² R	Isómero	Tiempo de reacción (hs.)	Sal	p.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
3,4-diclorofenilo	C ₂ H ₅	<u>trans</u>	3	hidrocloruro	225-230	etanol	1, 2
3,4-diclorofenilo	C ₂ H ₅	<u>cis</u>	3	base libre	186-187	etanol/ acetona	1, 2
3,4-diclorofenilo	CH ₃	<u>trans</u>	3	base libre	125-128	acetona/ éter de petróleo (p.e. 80-100°C)	2, 3
3,4-diclorofenilo	CH ₃	<u>cis</u>	3	base libre	145-150	acetona/ éter de petróleo (p.e. 80-100°C)	2, 3
3-trifluorometilfenilo	CH ₃	<u>trans</u>	16	base libre	44-46	éter	



	R ¹	R ²	Isómero	tiempo de recuolón (hs.)	Sal	p.f.°C	Solvente de re-orientación	Nota
5.	3-trifluorometilfenilo	CH ₃	<u>cis</u>	16	base libre	141-142	acetato de etilo	
	4-dimetilaminofenilo	CH ₃	<u>trans</u>	1	base libre			4
10.	3-trifluorometilfenilo	C ₂ H ₅	<u>trans</u>	4	base libre	42-45	éter	1, 5
	3-trifluorometilfenilo	C ₂ H ₅	<u>cis</u>	4	base libre	159-160	acetato de etilo/éter de petróleo (p.e.8C 100°C)	1, 6

15.

Notas:

1. Reactivo de Grignard preparado con magnesio e ioduro de metilo.
2. Reacción llevada a cabo en tetrahidrofurano/éter y trabajada con agua/éter.
20. 3. Reactivo de Grignard preparado con magnesio y ioduro de metilo.
4. Purificado por cromatografía sobre alúmina utilizando acetato de etilo como solvente. El producto tiene el siguiente espectro de resonancia magnética nuclear en CDCl₃:
 7,24 delta (2H,d); 6,68 delta (2H,d); 4,28 delta (2H,s); 3,3 delta (4H,m); 2,95 delta (6H,s); 2,55 delta (OH); 1,28 delta (3H,s); 1,22 delta (3H,s).
25. 5. Producto bruto purificado sobre placas de sílice de un milímetro utilizando acetato de etilo como agente revelador.
6. Mezcla de reacción agitada durante una hora más bajo reflujo y atmósfera de nitrógeno, antes de ser trabajada.

Ejemplo 32



5. Se agrega 0,51 ml. de cloruro de bencilo a una solución enfriada por hielo de 0,93 g. de trans-6-hidroximetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y 0,62 ml. de trietilamina en 50 ml. de tetrahidrofurano seco, y la mezcla se agita a 20°C durante 2 horas. El solvente es eliminado y el residuo se parte entre acetato de etilo y solución fría de bicarbonato de sodio. La fase orgánica es evaporada y el residuo es cromatografiado en columna sobre sílice utilizando acetato de etilo como solvente, para proporcionar trans-6-(1-benzoiloxietil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol como un aceite viscoso. [resonancia magnética nuclear en d_6 DMSO: 7,85 delta (2H,m); 7,48 delta (8H,m); 4,4 delta (4H,m); 3,30 delta (4H,m)].

Ejemplo 33

15. Una solución 0,323M de 14 ml. de isopropóxido de di-isobornil aluminio en tolueno se agrega bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de 0,5 g. de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 6 ml. de tolueno seco y la mezcla es agitada durante 60 horas a 20°C. La mezcla se agrega a 50 ml. de una solución al 5 % p/v. de tartrato de sodio y potasio, se adiciona luego acetato de etilo y se separa la fase orgánica. La evaporación del acetato de etilo rinde una mezcla de los diastereoisómeros de trans-6-(1-hidroximetil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol. (La resonancia magnética nuclear indica una relación eritro/treo de 80:20).
20. La recristalización desde acetona rinde el isómero eritro en estado puro, p.f. 142°C.

Ejemplo 34

Una solución de tri-s-butilborohidruro de potasio 0,5M en

424545



35 ml. de tetrahydrofurano se agrega bajo atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada por hielo de 2,46 g. de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol en 35 ml. de tetrahydrofurano. La mezcla es entonces agitada a 20°C durante 18 horas. Se agregan 2 ml. de agua y los solventes se evaporan. El residuo es partido entre acetato de etilo y ácido clorhídrico N. La fase ácida es hecha alcalina y extraída tres veces con acetato de etilo. La evaporación de este extracto rinde una mezcla de los diastereoisómeros de trans-6-(1-hidroxietyl)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol. (La resonancia magnética nuclear indica una relación eritro/treo de 35:65).

Ejemplo 35

Una solución de 1,23 g. de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol en 15 ml. de tetrahydrofurano seco se agrega gradualmente bajo nitrógeno a una solución enfriada por hielo de dioxolohexilborano en tetrahydrofurano (preparada mediante el agregado de una solución de 1,01 ml. de ciclohexeno en 5 ml. de tetrahydrofurano, a una solución 1M de diborano en 5 ml. de tetrahydrofurano). La reacción es agitada a 20°C durante 20 horas. Se agregan 2 ml. de agua y se evapora al tetrahydrofurano. El residuo se trata con solución de hidróxido de sodio 2N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen con ácido clorhídrico 2N y la capa ácida es separada y alcalinizada. La extracción con acetato de etilo y evaporación del extracto rinde una mezcla de los diastereoisómeros de trans-6-(1-hidroxietyl)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]tiazol. (La resonancia magnética nuclear indica una relación eritro/treo de 80:20).

424545



Ejemplo 36

5. Se agrega gradualmente 0,048 g. de hidruro de aluminio litio a una solución de 1,23 g. de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 30 ml. de tetrahidrofurano seco y la mezcla se agita a 20°C durante 20 horas. Se agrega acetato de etilo y el solvente es evaporado. El residuo es partido entre acetato de etilo y agua. La evaporación de la fase orgánica rinde una mezcla de los diastereoisómeros de trans-6-(1-hidroxietil)-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol. (La resonancia magnética nuclear indica una relación eritro/treo de 65:35.)

10.

Ejemplo 37

15. Una solución de 7,6 g. de ácido 0,0'-di-p-toluoil-(D)-tartárico en 100 ml. de isopropanol se agrega a una solución de trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxil-1-metiletil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol racémico (6,2 g) en 100 ml. de isopropanol. La mezcla se siembra y permite reposar durante una noche. Luego se filtra y el sólido es recristalizado desde 50 ml. de etanol para proporcionar el tartrato ácido del isómero (+), p.f. 149°C. Esta sal es

20. agitada con una mezcla de 100 ml. de acetato de etilo y 80 ml. de solución de hidróxido de sodio 0,5N. La capa de acetato de etilo es separada, lavada con agua, secada y evaporada para proporcionar un jarabe que es fácilmente cristalizado. La trituration con éter de petróleo, p.e. 40-60°C, rinde (+)-trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxil-1-metiletil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 135-136°C, $\alpha_D^{25} + 155^\circ\text{C}$. (c, 2 en acetato de etilo).

25.

El filtrado de isopropanol desde la preparación salina es evaporado y la goma viscosa resultante se convierte mediante tratamiento con hidróxido de sodio 0,5N y extracción con acetato de etilo,



a la base rica (-), que se obtiene bajo la forma de un jarabe. La recristalización desde éter proporciona (-)-trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 135°C. $[\alpha]_D^{25}$ - 153°C. (c, 2 en acetato de etilo).

5.

Ejemplo 38

10.

Se agregan 0,12 g. de una dispersión al 60% de hidruro de sodio, bajo nitrógeno, a 1,0 g. de una solución de trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-hidroxi-1-metiletíl)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 20 ml. de tetrahidrofurano seco, y la solución es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega entonces 0,19 ml. de ioduro de metilo bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agita a 20°C durante 16 horas. El solvente es eliminado y el residuo se parte entre acetato de etilo y agua. La goma obtenida por evaporación de la capa orgánica se cromatografía en columna sobre sílice utilizando acetato de etilo como solvente, para proporcionar trans-5-(3,4-diclorofenil)-6-(1-metoxi-1-metiletíl)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 96-100°C; por recristalización desde éter de petróleo, p.e. 60-80°C.

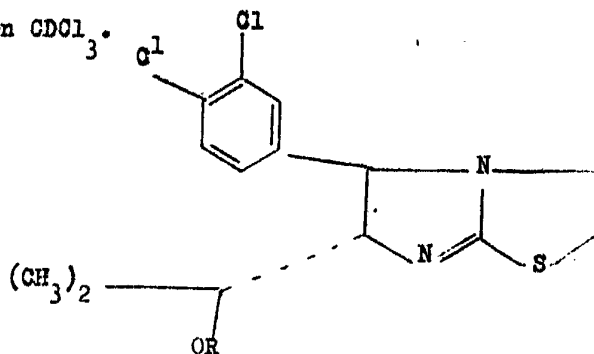
15.

20.

Ejemplo 39

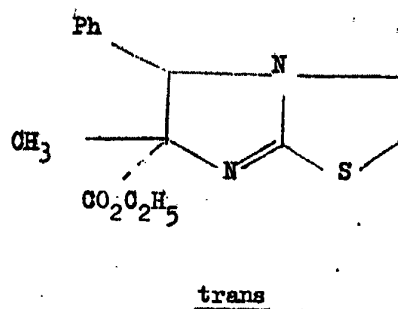
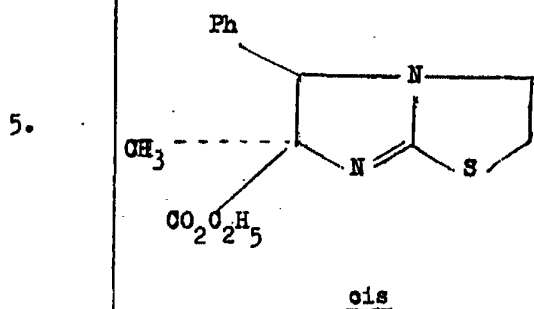
Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 38 utilizando una cantidad equivalente de bromuro de bencilo o de alilo como material de partida en vez de ioduro de metilo, obteniéndose así los siguientes compuestos. Las señales de resonancia magnética nuclear son de una solución en $CDCl_3$.

25.





Ejemplo 40



10. A una solución agitada de 5,4 g. de trans-6-etoxicarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 100 ml. de dimetilformamida seca bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega por porciones y durante 2 minutos 1,0 g. de una dispersión de hidruro de sodio en aceite al 80%, manteniéndose la temperatura interna entre 30-35°C
15. mediante enfriamiento. La solución amarilla resultante se agita a 20°C durante 30 minutos, se agrega por gotas 20 ml. de yoduro de potasio durante 2 minutos y la mezcla se agita durante 15 minutos más a 20°C. Se agregan 100 ml. de agua y la mezcla se extrae con 2 x 100 ml. de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con 100
20. ml. de agua y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente es evaporado para proporcionar un aceite constituido por una mezcla de 85% de cis- y 15 % de trans-6-etoxicarbonil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, estimado mediante espectro de resonancia magnética nuclear/los valores delta del cis son 4,22 (s) 1H; 1,68 (s) 3H; 0,82 (t) 3H $J_{AB} = 7$ c.p.s. ; trans valores delta son: 4,93 (s) 3H; 1,00 (t) 3H; 1,31 (t) 3H $J_{AB} = 7$ c.p.s.
- 25.

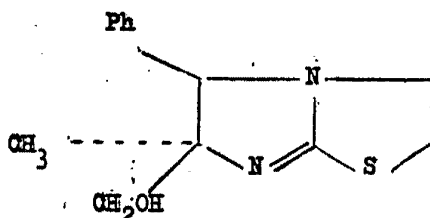
El aceite es disuelto en 20 ml. de éter, se agrega éter de petróleo p.e. 60-80°C, hasta que la solución comience a enturbiarse. Esta mezcla se calienta a 40°C, se deja reposar en un recipiente



abierto durante 16 horas, y se filtra el isómero trans puro, p.f. 74-75°C.

Se repite el anterior proceso utilizando una cantidad equivalente de cis-6-etoxicarbonil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol como material de partida en lugar del correspondiente isómero trans, obteniéndose así la misma mezcla cis/trans de 6-etoxicarbonil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol.

Ejemplo 41



cis

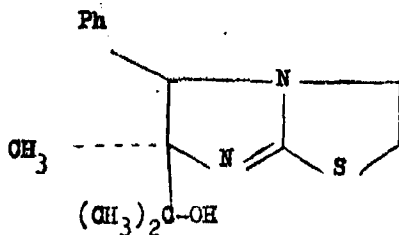
Una mezcla de 0,8 g. de cis-6-etoxicarbonil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol y 0,8 g. de hidruro de aluminio litio en 50 ml. de tetrahidrofurano seco, es calentada hasta reflujo y agitada durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, y luego enfriada a 20°C en tanto se agrega sucesivamente 1,0 ml. de agua, 1,0 ml. de hidróxido de sodio 2N y 3,0 ml. de agua, con agitación vigorosa. La mezcla es filtrada al cabo de 20 minutos, y el sólido lavado con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporan para proporcionar un aceite que es cristalizado desde acetona/éter para rendir cis-6-hidroximetil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol, p.f. 151-153°C.

Ejemplo 42

424545



5.



cis

10.

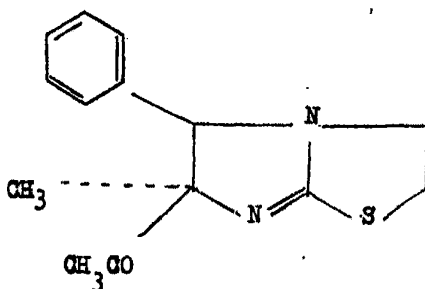
A una solución de ioduro de metil magnesio en éter seco (preparada con 1,3 g. de magnesio y 3 ml. de ioduro de metilo) se le agrega bajo atmósfera de nitrógeno 1,5 g. de solución de cis-6-etoxi-carbonil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 50 ml. de éter seco, y la mezcla es agitada y calentada hasta reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfría sobre hielo y se agita vigorosamente en tanto se agregan 100 ml. de una solución de cloruro de amonio 2N, y la mezcla resultante se extrae con 2 x 100 ml. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, el solvente se evapora y se recristaliza al residuo desde acetato de etilo para proporcionar cis-6-(1-hidroxi-1-metil)etil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 150-153°C.

15.

20.

Ejemplo 43

25.



cis

Se agrega 0,33 g. de una dispersión de hidruro de sodio al

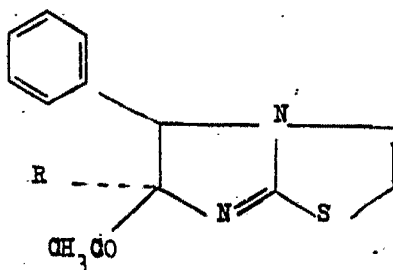


- 80%, a una solución enfriada a menos de 10°C de 2,5 g. de trans-6-acetil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 20 ml. de tetrahidrofurano seco y la solución se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega gradualmente durante un periodo de 10 minutos una solución de 0,7 ml. de ioduro de metilo en 10 ml. de tetrahidrofurano seco, y la mezcla es entonces agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Se agrega 1 ml. de metanol, el solvente se evapora y el residuo es partido entre acetato de etilo e hidróxido de sodio N. El extracto de acetato de etilo es evaporado y el residuo se recristaliza desde acetato de etilo conteniendo carbón para proporcionar cis-6-acetil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 125-127°C.

Ejemplo 44

15. Se repite el proceso descrito en el ejemplo 43, utilizando una cantidad equivalente de bromuro de etilo en vez de ioduro de etilo como material de partida, obteniéndose así el siguiente isómero cis.

20.



25.

R	p.f. °C
CH 2 5	90-92 °C

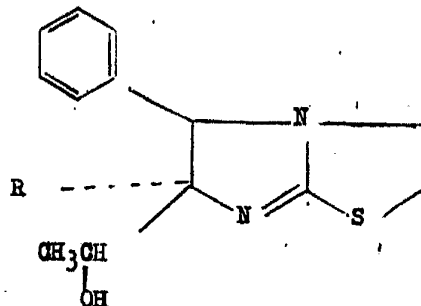


Ejemplo 45

5. Se agrega 0,08 g. de borohidruro de sodio a una solución enfriada con hielo de 0,52 g. de cis-6-acetil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 20 ml. de etanol y la mezcla se agita a 20°C durante 4 horas. El etanol es evaporado y el residuo se parte entre ácido clorhídrico 2N acetato de etilo. La capa ácida es separada, enfriada y alcalinizada, y el precipitado resultante se filtra y recristaliza desde acetona para proporcionar cis-6-(1-hidroxi-2-etil)-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol bajo
10. la forma de un solo diastereoisómero, p.f. 136-137°C [El espectro de resonancia magnética nuclear en d₆DMSO tiene las siguientes resonancias características: 4,22 delta (1H,s); 1,35 delta (3H,s); 0,95 delta (3H,d)].

15. Ejemplo 46

- Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 45 utilizando una cantidad equivalente de cis-6-acetil-6-etil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol como material de partida en vez de cis-6-acetil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, obteniéndose el siguiente compuesto bajo la forma de un solo diastereoisómero.



R	P.f.°C	Solvente de recristalización	Nota
C ₂ H ₅	164-166	acetato de etilo	1

424545



Nota:

1. El espectro de resonancia magnética nuclear en d_6 DMSO tiene las siguientes resonancias características: 4,68 delta (1H,s); 0,88 delta (3H,d).

5.

Ejemplo 47

- Una solución de 0,52 g. de cis-6-acetil-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 20 ml. de éter seco y 5 ml. de tetrahidrofurano seco, se agrega bajo atmósfera de nitrógeno al reactivo de Grignard preparado con 0,10 g. de magnesio y 0,25 ml. de yoduro de metilo en 10 ml. de éter seco, y la mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Una ulterior solución de Grignard derivada de 0,05 g. de magnesio y 0,13 ml. de yoduro de metilo, se agrega luego y la mezcla es refluída bajo nitrógeno durante 5 horas. Se agrega acetato de etilo y agua y la fase orgánica es separada y extraída con ácido clorhídrico N. La capa ácida acuosa es alcalinizada y extraída con acetato de etilo. La evaporación del extracto y recristalización del residuo desde acetato de etilo rinde cis-6-(1-hidroxil-1-metiletil)-6-metil-5-fenil-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f.158-159°C, cuyo espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojos son idénticos a aquellos del compuesto descrito en el Ejemplo 42.

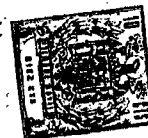
15.

20.

Ejemplo 48

25.

- Una suspensión de 1,84 g. de complejo etilendiamina acetiluro de litio en 130 ml. de dioxano seco, es saturada con acetileno seco. Se agrega rápidamente a la solución saturada 1,7 g. de trans-6-etoxi-carbonil-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol en 50 ml. de dioxano seco, y la mezcla se agita a 20°C durante 2 horas. Se hace burbujear luego nitrógeno a través de la mezcla para



5. eliminar el exceso de nitrógeno. Se agrega 1 ml. de agua, los solventes se eliminan por evaporación y el residuo se parte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N. La capa ácida es separada, alcalinizada y extraída con acetato de etilo. El residuo de este extracto es purificado mediante cromatografía en una columna de sílice utilizando acetato de etilo como solvente, para proporcionar trans-6-(1-etinil-1-hidroxi-prop-2-inil)-5-(3,4-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol, cuya sal hidrocioruro tiene p.f. superior a 330°C., por recristalización desde acetato de etilo/etanol.

10.

N O T A

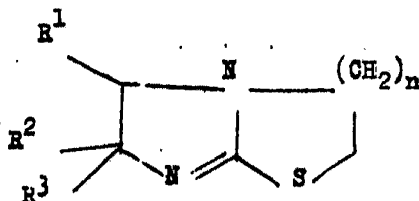
15.

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 una Solicitud de Patente, presentada en Inglaterra, con fecha 22 de marzo de 1.973, bajo el número 13795/73, 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 DERIVADOS IMIDAZO HETEROCICLICOS; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25.

1. Procedimiento para la obtención de derivados imidazo heterociclicos, de fórmulas:



-56-
424545



5. en la que R^1 es un átomo de hidrógeno, uno de los radicales fenilo, naftilo, furilo, tienilo o piridilo insustituído, o un radical fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales alquilo, haloalquilo, alcóxi y alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, radicales dialquilamino y acilamino cada uno de ellos con hasta 6 átomos de carbono, y radicales nitro; R^2 es un radical de fórmula R^4CO o un radical de fórmula:

10.



15.

en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo de hasta 6 átomos de carbono, un radical fenilalquilo de hasta 8 átomos de carbono, un radical tienilo o un radical fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo de hasta 6 átomos de carbono o un radical fenilalquilo de hasta 8 átomos de carbono; R^6 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo de hasta 6 átomos de carbono o un radical fenilalquilo o acilo de hasta 8 átomos de carbono; R^3 es un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono; y n es 1 ó 2; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; caracterizado porque comprende:

20.

25.

(a) para un compuesto en el cual R^2 es un radical de fórmula R^4CO , R^3 es un átomo de hidrógeno y R^1 y R^2 son trans entre sí, reaccionar un compuesto de fórmula:

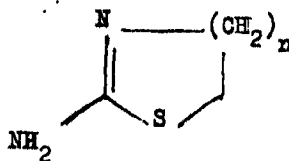


Handwritten signature or initials.



en donde R¹ se define como anteriormente, R⁷ es un radical de fórmula R⁴CO en donde R⁴ se define como anteriormente y Z es un átomo de cloro, bromo o yodo, con un compuesto de fórmula:

5.

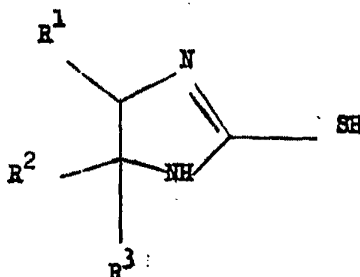


IV

en la que n se define como anteriormente;

(b) reaccionar un compuesto de fórmula:

10.



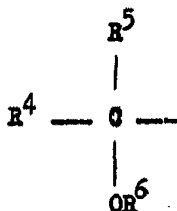
V

15.

en la que R¹, R² y R³ se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula X (CH₂)_{n+1} Y en donde X e Y, iguales o diferentes, son átomos de halógeno desplazables o radicales arenosulfoniloxi o alcanosulfoniloxi;

20.

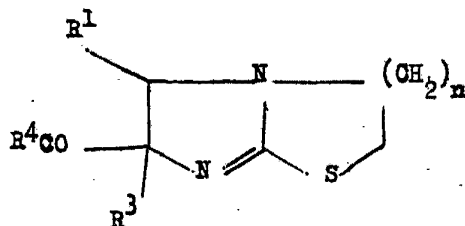
(c) para un compuesto en el cual R² es un radical de fórmula:



II

25.

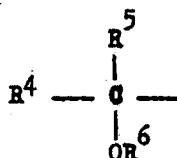
en la que R⁶ es un átomo de hidrógeno y R⁵ es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno de hasta 6 átomos de carbono o un radical fenilalquilo de hasta 8 átomos de carbono, reaccionar un compuesto de fórmula:



VI

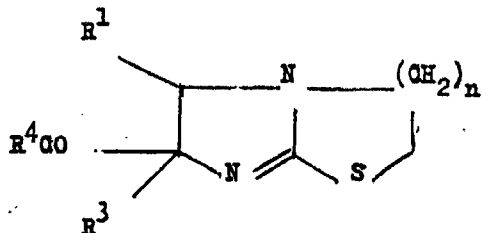
5. en la que R^1 , R^3 , R^4 y n se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula R^8Li ó R^8MgZ en donde R^8 es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo de hasta 6 átomos de carbono o un radical fenilalquilo de hasta 8 átomos de carbono, y Z se define como anteriormente;

10. (d) para un compuesto en el cual R^2 es un radical de fórmula:



II

15. en la que R^5 y R^6 son tantos átomos de hidrógeno, reducir un compuesto de fórmula:



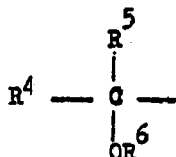
VI

20.

en la que R^1 , R^3 , R^4 y n se definen como anteriormente;

(e) para un compuesto en el cual R^2 es un radical de fórmula:

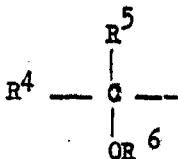
25.



II

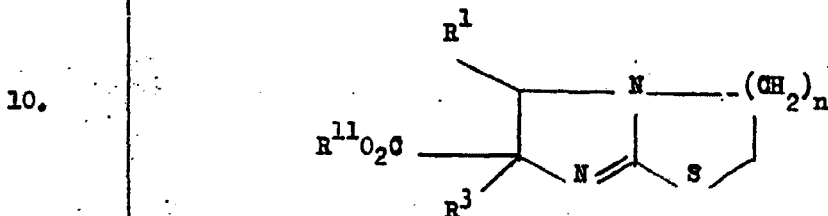
en la que R^6 es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo de hasta 6 átomos de carbono o un radical fenial-

424545



II

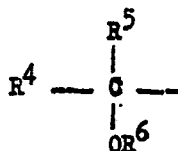
5. en la cual R^4 y R^5 son iguales y representan radicales alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, radicales alquenilo o alquinilo de hasta 6 átomos de carbono o radicales fenilalquilo de hasta 8 átomos de carbono, reaccionar un compuesto de fórmula:



VIII

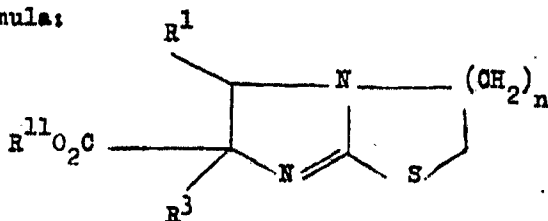
15. en la que R^1 , R^3 y n se definen como anteriormente y R^{11} es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, con un compuesto de fórmula $R^{12}MgZ$ ó $R^{12}Li$ en donde R^{12} es un radical alquilo de hasta 6 átomos de carbono, un radical alquenilo o alquinilo de hasta 6 átomos de carbono o un radical fenilalquilo de hasta 8 átomos de carbono, y Z se define como anteriormente;

20. (h) para un compuesto en el cual R^2 es un radical de fórmula:



II

25. en la que R^4 , R^5 y R^6 son todos átomos de hidrógeno, reducir un compuesto de fórmula:



VIII

Handwritten signature or scribble.

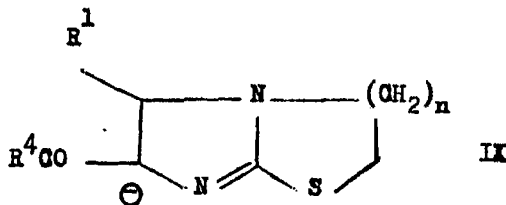
42.4545



en la que R¹, R³ y n se definen como anteriormente y R¹¹ es como antes, con un hidruro complejo como agente reductor;

(1) para un compuesto en el cual R² es un radical de fórmula R⁴CO y R³ es un radical alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, reaccionar un anión de fórmula:

5.



10.

en la que R¹, R⁴ y n se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula R¹³Z en donde R¹³ es un radical alquilo de 1 ó 2 átomos de carbono y Z se define como anteriormente.

15.

2. Procedimiento para la obtención de derivados imidazo heterocíclicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 60 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

10 OCT. 1974

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MOJET
Firmador L. Guala Fernández