



434151

PATENTE DE INVENCION

a favor de

SERONO LABORATORIES, INC. de nacionalidad norteamericana,
residente en Boston, 607, Boylston Street, Mass. 02116 (U.S.A.)
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5-DIFENILTIAZOLES
2-SUSTITUIDOS".

Memoria descriptiva

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de 4,5-difeniltiazoles sustituidos en la
posición 2 del anillo de tiazol.

Más particularmente, esta invención se refiere a la
5 preparación de amino- y -aminoalquil-4,5-difeniltiazoles 2-(sus-
tituidos) que tienen actividad terapéutica, así como a sus in-
termedios.



10

La patente francesa número 1.526.370 habla de los 2-(arilamino)-tiazoles que, según se afirma, son útiles como fotoconductores para capas electrofotográficas.

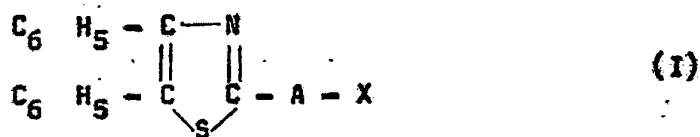
En la patente sudafricana número 67 06 327 se afirma que los ácidos tiazol-2-(y 4-)-il-carboxílicos y los ésteres son terapéuticamente útiles como antiinflamatorios.

15

Las memorias de las patentes británicas números 1.152.627 y 1.284.379 describen 2-(sustituído)-amino- y -aminoalquil-4,5-difeniloxazoles antiinflamatorios y analgésicos, respectivamente.

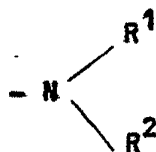
La nueva clase de compuestos de tiazol sustituido según la presente invención se caracteriza por la fórmula:

20



en la que: X representa un átomo de halógeno o el radical:

25



30

en el que R¹ y R², considerados separadamente, son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo o aciloxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con 1 a 4 átomos de carbono en la cadena alquilo, y R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos forman un radical amino heterocíclico que tiene



35 de 5 a 6 miembros en el anillo; y A representa un grupo alquileo o un enlace simple, pero A no pueda representar un enlace simple cuando X es halógeno. Esta invención proporciona igualmente un nuevo proceso que se caracteriza por el hecho de que se cicliza con P_2S_5 un derivado de α -fenilacetofenona de fórmula:

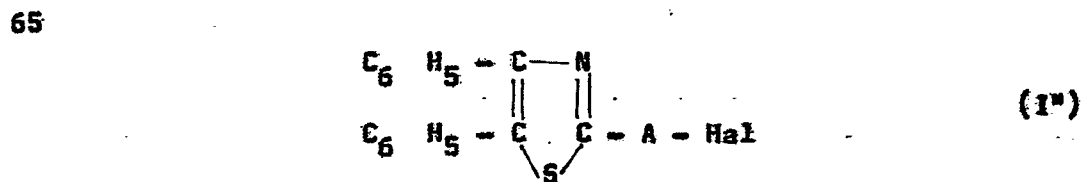
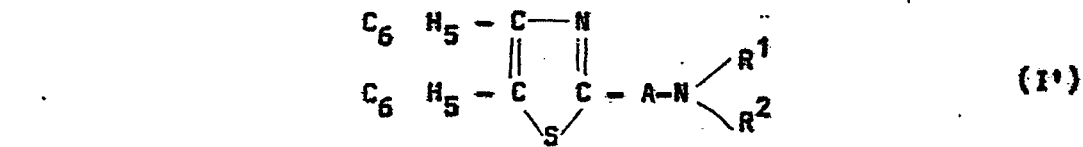


en la que A y X son tal como anteriormente se ha definido, para proporcionar un compuesto de fórmula (I). El proceso es monotápico y utiliza materiales de partida fácilmente disponibles. Por otra parte, la ciclización con P_2S_5 es recta y lleva directamente a un rendimiento elevado del producto deseado. La reacción de ciclización se efectúa calentando reactivos íntimamente mezclados, descomponiendo el exceso de P_2S_5 con agua o alcohol, extrayendo con un disolvente no miscible de agua de alcohol y evaporado el disolvente. Preferentemente se utiliza un ligero exceso molar de P_2S_5 .

55 La reacción de ciclización que utiliza P_2S_5 comienza espontáneamente y es exotérmica. Con el fin de evitar rendimientos bajos y la formación de bres, la mezcla de reacción se enfría rápidamente tan pronto como comienza la reacción. Otros detalles particulares del procedimiento aparecerán en los ejemplos específicos que se dan más adelante.



Desde un punto de vista funcional, los nuevos compuestos de la fórmula general (I) anteriormente indicada pueden dividirse en dos amplias clases que están representadas por las siguientes fórmulas generales (I') y (I''):



70 En las fórmulas (I') y (I'') anteriores, los símbolos A, R¹ y R² son tal como se han definido anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno. Los compuestos de la fórmula (I') anterior muestran actividad farmacológica como resulta de la pruebas efectuadas con animales de laboratorio. Los compuestos de esta invención se caracterizan, en particular, por una fuerte acción inhibidora en la agregación de las plaquetas, asociada frecuentemente con una importante actividad hipocolesterolemica.

75 Las actividades antiinflamatorias y analgésicas son bajas o faltan totalmente.

80 En consecuencia, un objeto de la presente invención es el de proporcionar una nueva clase de aminas de tiazol terapéuticamente útiles, caracterizadas por la fórmula general



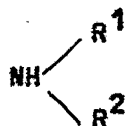
(I') anteriormente indicada.

85 Ejemplos ilustrativos de los grupos alquileo representados por A en la anterior fórmula (I') son: el metileno, el 1,2-etileno, 1,3-propileno, el 1,4-butileno, etc. etc.

90 Ejemplos ilustrativos de los radicales alquilo o hidroxialquilo representados por R¹ y R², cuando se consideran separadamente, son: metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo y similares. Ejemplos ilustrativos de los radicales amino heterocíclicos representados por R¹ y R², cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos, son: morfolino, pirrolidino, piperidino, piperacino y similares.

95 Los compuestos de la fórmula general (I'') anterior son útiles por ejemplo, como intermedios en una síntesis optativa de los compuestos de la fórmula general (I'), que se realiza haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I'') con una amina de fórmula:

100



(III)

en la que R¹ y R² son tal como anteriormente se ha definido.

105 La reacción puede efectuarse independientemente o en un disolvente inerte. Los tiempos de reacción y sus temperaturas no son críticos.

Los productos de la reacción se recuperan diluyendo

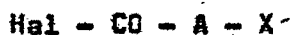


110

la mezcla de reacción con agua para precipitar el producto, extrayendo con un disolvente no misible en agua y retirando el disolvente, preferentemente a presión reducida.

115

Los compuestos de la anterior fórmula (II) que se utilizan en el proceso de la presente invención como materiales de partida para la síntesis de los compuestos (I) a través de ciclización con P_2S_5 se preparan convencionalmente haciendo reaccionar desilamina con un haluro de acilo de fórmula:



en la que A y X son como se ha dicho anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno.

120

Los compuestos de fórmula (I) en la que A representa un solo enlace pueden prepararse también haciendo reaccionar una amina de fórmula (III) con un 2-halo-4,5-difeniltiazol, por ejemplo, el 2-cloro-4,5-difeniltiazol, el 2-bromo-4,5-difeniltiazol, etc.

125

Esta reacción es convencional en la química orgánica y consiste en calentar los reactivos durante varias horas, a la presión atmosférica o bajo presión en un tubo sellado, en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico. Puede estar presente una base orgánica, por ejemplo una amina terciaria, como aceptor del cloruro de hidrógeno que se forma en la reacción.

130

Por los procedimientos convencionales pueden obtenerse ésteres, diésteres y éster-amidas de los compuestos de fórmula (I'). En general, la acilación de compuestos de fórmula (I')



135 se realiza utilizando el haluro o anhídrido ácido apropiado. Debe considerarse que los derivados acilados de compuestos de fórmula (I') entran dentro del ámbito de la presente invención.

También se incluye en el ámbito de esta invención las sales de adición de los compuestos de la misma. Evidentemente, para fines terapéuticos se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables.

140 Los siguientes ejemplos se dan únicamente para fines de ilustración y no deben interpretarse como limitaciones de esta invención.

145 El compuesto 2-cloro-4,5-difeniltiazol que se utiliza como material de partida en varios ejemplos se ha preparado según Acta Chem.Scand. 7(2), 374-6 (1953) haciendo reaccionar primero cloruro de desilo con sulfocianato potásico para obtener sulfocianato de desilo que a continuación se cicliza hasta el 2-hidroxi-4,5-difeniltiazol por medio de H_2SO_4 en ácido acético glacial. El tiazol obtenido se trata con $POCl_3$ hasta obtenerse 2-cloro-4,5-difeniltiazol después de cristalización con acetona al 50 por ciento.

150

Ejemplo 1

155 5,4 g de 2-cloro-4,5-difeniltiazol y 17,4 g de morfolina se sometieron a reflujo durante 8 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua hasta precipitar 2-morfolino-4,5-difeniltiazol.

Se recuperó el precipitado y se purificó por cristalización con etanol. Rendimiento: 4,95 g (77 %). Temperatura de fusión = 116 - 118° C.



Análisis: calculado para $C_{19}H_{18}ON_2S$: C = 70,78 %; H = 5,62 %
hallado : C = 70,46 %; H = 5,53 %

160

Ejemplo 2

2,71 g de 2-cloro-4,5-difeniltiazol, 10,5 g de dietilaminamina y 0,5 g de polvo de cobre se calentaron hasta 160-170°C durante 8 horas en un baño de aceite.

165

Después de enfriar, el producto de reacción se precipitó con agua y se extrajo con éter. La capa etérica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta que se secó. El residuo aceitoso se convirtió en una masa cristalina por adición de éter de petróleo, y a continuación se recrystalizó con una mezcla de etanol-éter-éter de petróleo.

170

De esta forma se obtuvieron 2,5 g de 2-bis (2-hidroxietil)amino-4,5 difeniltiazol (73,5 %) con una temperatura de fusión de 112-113°C.

Análisis: calculado para $C_{19}H_{20}O_2N_2S$: C = 67,03 % ; H = 5,92 %

175

hallado : C = 67,11 % ; H = 5,69 %

Ejemplo 3

10,8 g de 2-cloro-4,5-difeniltiazol se añadieron a una solución de 25 g de metilamina en 200 ml de benceno y se calentaron a 120 - 130°C durante 8 horas en un recipiente obturado.

180

Después de enfriamiento, se lavó la muestra de reacción con agua en un embudo separador, recuperándose la capa de



185

benceno, decolorándose con carbón de hulla, secándose sobre Na_2SO_4 y evaporándose hasta que se secó, obteniéndose un residuo que se cristalizó por medio de la adición de éter de petróleo.

190

El 2-metilamino-4,5-difeniltiazol así obtenido se recristalizó con una mezcla de etanol-éter-éter de petróleo obteniéndose 4,1 g (38,7 %) de producto puro con 177-178° C de temperatura de fusión.

Análisis: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$: C = 72,14% ; H = 5,29 %
hallado : C = 72,38% ; H = 5,09 %

Ejemplo 4

195

10,8 g de 2-cloro-4,5-difeniltiazol, 24 g de etanolamina y 1 g de polvo de cobre se calentaron hasta 120 - 130° C en un baño de aceite, manteniéndose a esta temperatura durante 5 horas.

200

Después de enfriamiento, se precipitó con agua el producto de reacción y se extrajo con éter. La capa etérica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta que secó. El residuo se cristalizó con una mezcla de etanol-éter-éter de petróleo obteniéndose 2-(2-hidroxietil)amino-4,5-difeniltiazol. Rendimiento = 45 %. Temperatura de fusión = 113 - 115° C.

205

Análisis: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}$: C = 68,89 % ; H = 5,44 %
hallado : C = 68,60 % ; H = 5,16 %

Ejemplo 5

2,9 g de 2-(2-hidroxietil)amino-4,5-difeniltiazol y



210 10 ml de anhídrido acético se sometieron a reflujo durante 6 horas. Se destiló el exceso de reactivos y el residuo aceitoso se suspendió en éter de petróleo hasta obtenerse una masa cristalina que se recrystalizó con una mezcla de etanol-éter-éter de petróleo. Rendimiento = 2 g (52,6 %). Temperatura de fusión: 106 - 108° C.

215 El análisis confirmó que se había obtenido el derivado di-acetilado del compuesto de partida, a saber, el 2-N-acetil-N-(2-acetoxi)etilamino-4,5-difeniltiazol.

Análisis: calculado para $C_{21}H_{20}O_3N_2S$ % C = 66,29 % ; H = 5,30 %
hallado : C = 66,07 % ; H = 5,28 %

Ejemplo 6

220 Se repitió el procedimiento descrito en el anterior ejemplo 5 para preparar el 2-(N-metil-N-acetil)amino-4,5-difeniltiazol a partir de 2-metilamino-4,5-difeniltiazol y anhídrido acético.

225 El derivado monoacetilado obtenido fundía a 148 - 150°C.
Análisis: calculado para $C_{18}H_{16}ON_2S$: C = 70,10 % ; H = 5,23 %
hallado : C = 69,88 % ; H = 5,52 %

Ejemplo 7

230 8,13 g de 2-cloro-4,5-difeniltiazol se añadieron a una solución de 22 g de dietilamina en 100 ml de benceno, y se calentaron a 120° C durante 6 horas en un recipiente obturado.

Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se lavó con agua en un embudo separador, se recuperó la capa de



1975

235 benceno, se sacó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta que secó ob-
teniéndose un residuo que se disolvió en 100 ml de éter de pe-
tróleo.

240 La solución se decoloró con carbón de hulla y se en-
frió hasta obtenerse 6 g (65 %) de 2-dietilamino-4,5-difenil-
tiazol cristalino con una temperatura de fusión de 115- 116° C
después de recristalización con una mezcla de etanol-éter-éter
de petróleo.

Análisis: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$ % C = 73,98 % ; H = 6,53 %
hallado : C = 73,74 % ; H = 6,22 %

Ejemplo 8

245 Se precipitó el procedimiento descrito en el anterior
ejemplo 7 para preparar el 2-isopropilamino-4,5-difeniltiazol a
partir del 2-cloro-4,5-difeniltiazol y de la isopropilamina,
excepto que los reactivos se mantuvieron en un recipiente obtu-
rado durante 10 horas a 100° C.

250 El producto obtenido fundía a 116 - 118° C después de
recristalización con etanol acuoso.

Análisis: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ % C = 69,65 % ; H = 6,49 %
hallado : C = 69,90 % ; H = 6,17 %

Ejemplo 9

255 5,4 g de 2-cloro-4,5-difeniltiazol y 14,2 g de pirro-
lidina se sometieron a reflujo durante 8 horas, después de lo
cual se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua para
precipitar 2-pirrolidino-4,5-difeniltiazol.



75

260 El precipitado se recuperó y purificó por cristalización con etanol acuoso. Rendimiento = 4,9 g (80 %). Temperatura de fusión = 116 - 117° C.

Análisis: calculado para $C_{19}H_{18}N_2S$: C = 74,47 % ; H = 5,92 %

hallado : C = 74,21 % ; H = 5,70 %

Ejemplo 10

a) α -fenil- α -cloroacetamido-acetofenona

265 9,9 g de clorhidruro de desilemina y 3,7 ml de cloruro de cloroacetilo en 100 ml de benceno anhidro se sometieron a reflujo durante 4 horas en un matraz de 250 ml.

Después de filtrar se evaporó el filtrado hasta que se secó obteniéndose 10,5 g (88,4 %) de α -fenil- α -cloroacetamido-acetofenona, con una temperatura de fusión de 117 - 119° C después de recristalización con metanol acuoso.

270 Análisis: calculado para $C_{16}H_{14}O_2NCl$: C = 66,78 % ; H = 4,90 %

hallado : C = 66,32% ; H = 4,79 %

b) α -fenil- α -morfolinoacetamido-acetofenona

275 14,4 g de α -fenil- α -cloroacetamido-acetofenona y 21,7 g de morfolina se sometieron a reflujo durante 4 horas, después de lo cual se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua para obtener un precipitado que se extrajo con éter.

280 La capa etérica se evaporó hasta secarse y el residuo se volvió a disolver en etanol al 70 %. Después de enfriamiento a unos 0° C y manteniendo esta temperatura durante 48 horas aproximadamente, se obtuvo α -fenil- α -morfolinoacetami



do-acetofenona cristalina. Rendimiento = 13,2 g (78,2 %). Temperatura de fusión = 116 - 118° C después de recristalización con etanol acuoso.

285 Análisis: calculado para $C_{20}H_{22}O_3N_2$: C = 70,98 % ; H = 6,55 %
hallado : C = 70,81 % ; H = 6,65 %

c) Clorhidruro de 2-morfolinometil-4,5-difeniltiazol

290 10 g de α -fenil- α -morfolinoacetamido-acetofenona se mezclaron íntimamente con 6666 g de P_2S_5 , la mezcla se calentó gradualmente hasta 150 - 170° C en un baño de aceite y se mantuvo a esta temperatura durante una hora. Después de enfriamiento, se trituró el residuo en presencia de agua para descomponer totalmente el pentasulfuro fosforoso que no había reaccionado. La mezcla se hizo entonces alcalina con NaOH al 295 20 % y se extrajo con éter. La capa éterica se secó sobre Na_2SO_4 , se decoloró con carbón de hulla, se filtró y se evaporó hasta que se secó. El residuo se disolvió en etanol y se convirtió en el clorhidruro por medio de la adición de HCl etanólico. La precipitación del clorhidruro de 2-morfolinometil-300 4,5-difeniltiazol se terminó añadiendo éter anhidro y enfriando, con lo que se recuperaron 4,5 g (40,4 %) de producto con una temperatura de fusión de 238 - 242° C (con descomposición) después de recristalización con etanol anhidro.

305 Análisis: calculado para $C_{20}H_{21}ON_2ClS$: C = 64,41 % ; H = 5,67 %
hallado : C = 64,29 % ; H = 5,77 %



Ejemplo 11

Se repitió el procedimiento descrito en el ejemplo 10 (b) anterior, para preparar los siguientes compuestos, a partir de la α -fenil- α -cloroacetamido-acetofenona y la amina apropiada:

- 1) α -fenil- α -pirrolidinoacetamido-acetofenona, t.f. 142-143°C
- 2) α -fenil- α -piperidinoacetamido-acetofenona, t.f. 107-109°C
- 3) α -fenil- α -dimetilaminoacetamido-acetofenona, t.f. 119-120°C
- 4) α -fenil- α -isopropilaminoacetamido-acetofenona, t.f. 111-113°C

Cuando se prepararon los compuestos 3 y 4, la reacción se efectuó a la temperatura ambiente utilizando benceno como medio de reacción.

Ejemplo 12

Se repitió el procedimiento descrito en el anterior ejemplo 10 (c) para preparar los siguientes compuestos a partir de la α -fenil- α -aminoacetamido-acetofenona apropiada.

- 1) Clorhidruro de 2-pirrolidinometil-4,5-difeniltiazol, t.f. 242-243°C
- 2) Clorhidruro de 2-piperidinometil-4,5-difeniltiazol, t.f. 230-235°C
- 3) Clorhidruro de 2-isopropilaminometil-4,5-difeniltiazol, t.f. 210-212°C
- 4) Clorhidruro de 2-metilaminometil-4,5-difeniltiazol, t.f. 122-124°C.

Se determinó la toxicidad aguda en ratas por adminis



335 tración tanto oral como intraperitoneal después de un período en ayunas de 16 horas. Se comprobó que todos los compuestos de la prueba eran no tóxicos hasta dosis de 300 mg/kg per os y 100 mg/kg i.p., respectivamente.

Ejemplo 13

a) 2-clorometil-4,5-difeniltiazol

340 14,4 g de α -fenil- α -cloroacetamido-acetofenona se mezclaron íntimamente con 11 g de P_2S_5 , la mezcla se calentó a 150-170°C en un baño de aceite y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. Después de enfriamiento, el residuo sólido se trituró en presencia de una mezcla al 1 : 1 (peso/peso) de agua y etanol con el fin de descomponer totalmente el pentasulfuro fosforoso que no había reaccionado. La mezcla se diluyó 348 ulteriormente con agua y a continuación se hizo alcalina con NaOH al 20 % y se extrajo con éter.

La capa éterica se secó sobre Na_2SO_4 , se decoloró con carbón de hulla se filtró y se evaporó hasta que secó bajo vacío obteniéndose 6 g (rendimiento 42 %) de 2-clorometil-4,5-difeniltiazol crudo. Temperatura de fusión = 46-48°C, después de recristalización con una mezcla de éter-éter de petróleo. 350

b) 2-morfolinometil-4,5-difeniltiazol

355 6 g de 2-clorometil-4,5-difeniltiazol y 9,14 g de morfina se sometieron a reflujo durante 4 horas, después de lo cual se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó con agua.

El aceite que se separó se extrajo con éter y la capa



stérica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta que se secó bajo fuerte vacío.

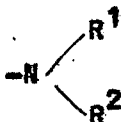
360 El residuo aceitoso se volvió a disolver en la cantidad mínima de etanol absoluto, se hizo ácido por medio de HCl etanólico al 30 % y se cristalizó añadiendo éter anhidro.

Por filtración se recuperaron 6,65 g de clorhidruro de 2-morfolinometil-4,5-difeniltiazol (rendimiento 85 %).

365 La temperatura de fusión y el análisis estaban totalmente de acuerdo con los indicados en el ejemplo 10 (c).

Los ejemplos 10 y 13 anteriores demuestran que pueden prepararse productos idénticos de fórmula (I*) a través de dos vías alternativas a saber, (a) ciclización de un compuesto de la fórmula (II) en la que X representa el radical:

370



375 hasta obtenerse directamente el compuesto de fórmula (I*), y (b) ciclización de un compuesto de fórmula (II) en la que X representa un átomo de halógeno y la reacción posterior del compuesto obtenido de fórmula (I*) con una amina de fórmula (III).

380 Se determinó in vitro la actividad inhibitora en la agregación de las plaquetas, con un plasma de conejo rico en plaquetas preparado recogiendo la sangre en un tubo plástico de centrifuga conteniendo suficiente citrato sódico al 3,8 % para dar una concentración de 0,38 g/100 ml cuando se mezclara con la sangre,



y centrifugándolo a continuación a 100 g durante 20 minutos.

385 Alícuotas de 1 ml del plasma así preparado fueron colocadas en un Medidor de la Agregación de las Plaquetas conectado a un grabador potenciométrico y se probaron según Born, Nature (Londres), 194.927 (1962). Las mezclas del compuesto de prueba del plasma se incubaron durante 10 min. a 37°C antes de añadirse los agentes agregantes (ADP, colágeno).

390 Se leyeron las curvas según el método descrito por O'Brien et al, Thromb. Diath. Haemorrhag. 16, 751 (1966). Se registraron la curva y la transmisión máxima, expresándose como % de cambio con relación a los testigos. En el caso de la agregación de plaquetas inducida por colágeno, se midió también el tiempo de retardo ("tiempo de reacción") en segundos
395 desde la adición del agente agregante a la inflexión de la curva, expresándose como % de cambio como anteriormente.

400 Para fines comparativos, se probaron también en las mismas condiciones que los compuestos de prueba agentes anti-agregantes conocidos tales como el ácido acetilsalicílico y la adenosina.

405 En las tablas siguientes aparecen los resultados obtenidos. Las cifras negativas en los cambios de la curva y en el porcentaje máximo de transmisión indican actividad anti-agregante; las cifras positivas en los cambios del porcentaje del tiempo de retardo indican que el compuesto es eficaz para prolongar el "tiempo de reacción" en la prueba de agregación de plaquetas inducida por colágeno.



T A B L A 1

ADP (5 µg/ml) AGREGACION INDUCIDA POR PLAQUETAS

410	Compuesto del ejemplo	Concentración µg/ml.	Transmisión máxima % de cambio	Pendiente % de cambio
	2	100	-11.7	- 1.95
	2	200	-40.3	-40.5
415	10 (c)	100	- 8.71	- 4.55
	10 (c)	200	-12.8	-10.0
	1	100	-12.5	-11.8
	1	200	-33.2	-31.8
	Adenosina	100	-72.3	-52.5

T A B L A 2

AGREGACION DE PLAQUETAS INDUCIDA POR COLAGENO (40 µg/ml)

420	Compuesto del ejemplo	Concentración µg/ml	Transmisión máxima % de cambio	Pendiente % de cambio	Tiempo de retard. ("tiempo de reaccion") % de cambio
425	2	5	-82.4	-92.2	+136.6
	2	2.5	-76.3	-89.3	+108.2
	2	1.25	-84.3	-97.7	+119.5
	10 (c)	5	-84.7	-93.8	+ 29.8
430	10 (c)	2.5	-63.0	-80.4	- 7.14
	10 (c)	1.25	-24.9	-23.6	+ 51.6
	1	5	-62.2	-77.7	+118.5
	1	2.5	-60.8	-74.9	+ 85.0
	1	1.25	-24.1	-36.8	+ 16.2
435	Acido acetil salicílico	5	-61.6	-74.2	- 49.0
	"	2.5	-41.9	-52.0	+ 15.5
	"	1.25	+ 6.70	+10.6	+ 7.3



440 La actividad hipocolesterolemica se probó en ratas hipercolesterolemicas que habían recibido la dosis diaria indicada de los compuestos de prueba durante 2 días. A continuación se determinó el colesterol en sangre comparándose con los testigos. El compuesto del ejemplo 10 (c) administrado per os a la dosis de 200 mg/kg provocó un 17 % de disminución de la cantidad de colesterol con relación a los testigos. A la misma dosis per os anterior, el compuesto del ejemplo 2 provocó una disminución del 22 %.

445 La actividad antiinflamatoria se probó platismométricamente midiendo el volumen del edema de la pata trasera de la rata provocado por levadura de cerveza en ratas a las que se había administrado los compuestos de prueba per os una hora antes de la inyección del agente inductor del edema. En los animales tratados (100 mg/kg per os), no se observó ninguna reacción significativa del volumen del edema en comparación con los testigos.

450 La actividad analgésica se probó por el procedimiento de la placa caliente.

455 No se mostró ningún efecto analgésico por parte de ninguno de los compuestos de prueba cuando se administraban per os a la dosis de 100 - 200 mg/kg.

460 La vía preferida de administración de los compuestos de la invención es per os. El ejemplo siguiente muestra una preparación típica de cápsulas.



Ejemplo 14

Se preparó una mezcla conteniendo las siguientes proporciones de excipientes expresados en partes en peso:

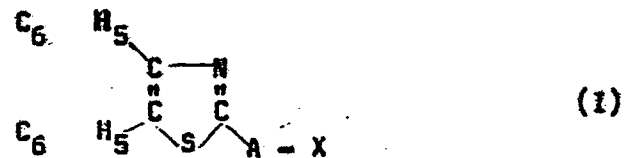
	Glicocola	2,5
465	Latosa	5
	Talco	2,5
	Estearato de magnesio	1

Esta mezcla se mezcló con cantidades suficientes de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 10 (c) obteniéndose cápsulas que contenían 25, 100 y 200 mg de cada uno de los ingredientes activos, introduciéndose en cápsulas de gelatina para administración oral.

Esta Patente de invención se corresponde a la depositada en Suiza con el número 1377/74 y tiene prioridad de fecha 31 de enero de 1974 por acogerse a los beneficios del artículo 21 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y del artículo 42 del Convenio de la Unión de París.

REIVINDICACIONES

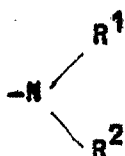
1). Procedimiento para la preparación de 4,5-difeniltiazoles 2-sustituídos de fórmula:



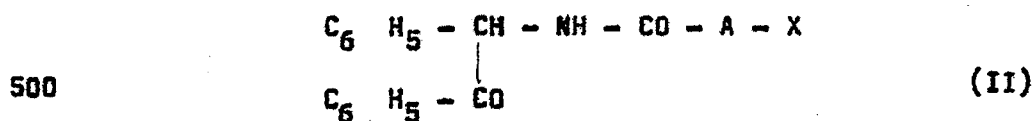
en la que X representa un átomo de halógeno o el radical:



75



490 en la que R¹ y R², cuando se consideran separadamente, son cada uno hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo o aciloxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena alquilo y R¹ y R², cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al que van unidos forman un radical amino heterocíclico con 5 a 6 miembros del anillo; y A representa un grupo alquilo o un enlace simple, pero no puede representar un enlace simple cuando X es halógeno; caracterizado porque se cicliza con P₂S₅ un derivado de α-fenil-acetofenona de fórmula



en la que A y X tienen los valores determinados anteriormente.

2). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado porque cuando X en la fórmula (I) es halógeno, el producto obtenido de la fórmula (I) se hace reaccionar posteriormente con una amina de fórmula:

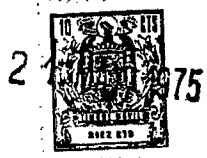
503



hasta obtenerse un tiazol de fórmula:



- 7). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por que se hace reaccionar 2-cloro-4,5-difeniltiazol con distanlamina.
- 540 8). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por que se hace reaccionar 2-cloro-4,5-difeniltiazol con metilamina.
- 9). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por que se hace reaccionar 2-cloro-4,5-difeniltiazol con etanolamina.
- 10). Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar 2-(2-hidroxietil)amino-4,5-difeniltiazol con anhídrido acético.
- 545 11). Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar 2-metilamino-4,5-difeniltiazol con anhídrido acético.
- 550 12). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por que se hace reaccionar 2-cloro-4,5-difeniltiazol con dietilamina.
- 13). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por que se hace reaccionar 2-cloro-4,5-difeniltiazol con isopropilamina.
- 555 14). Procedimiento según la reivindicación 3), caracterizado por que se hace reaccionar 2-cloro-4,5-difeniltiazol con pirrolidina.
- 15). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que se cicliza alfa-fenil-alfa-morfolinoacetamido-acetofenona con P_2S_5 y, cuando se necesita el clorhidruro, se hace reaccionar la base libre con ácido clorhídrico.
- 560 16). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por



que se cicliza alfa-fenil-alfa-pirrolidinoacetamido-acetofenona con P_2S_5 y, cuando se necesita el clorhidruro, se hace reaccionar la base libre con ácido clorhídrico.

565 17). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que se cicliza alfa-fenil-alfa-piperidinoacetamido-acetofenona con P_2S_5 , cuando se exige el clorhidruro, se hace reaccionar la base libre con ácido clorhídrico.

570 18). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que se cicliza alfa-fenil-alfa isopropilaminoacetamido-acetofenona con P_2S_5 , y cuando se exige el clorhidruro, se hace reaccionar la base libre con ácido clorhídrico.

575 19). Procedimiento según la reivindicación 1), caracterizado por que se cicliza la alfa-fenil-alfa-metilaminoacetamido-acetofenona con P_2S_5 y, cuando se necesita clorhidruro se hace reaccionar la base libre con ácido clorhídrico.

20). Composición terapéutica que comprende un compuesto producido según cualquiera de las reivindicaciones 7) a 19) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

580 21). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5-DIFENILTIAZOLES 2-SUSTITUIDOS".

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 25 de Enero de 1975