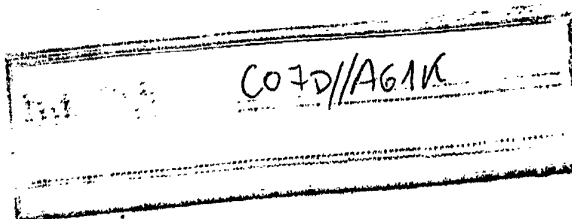


436.425



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de PLANTEX LTD., entidad israelí, domiciliada en Netanya (Israel), P.O.B. 160, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE IMIDAZO-(2,1-B)TIAZOLES".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos imidazo (2,1-b) tiazoles, utilizables en la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

5. Son conocidas diversas drogas hipoglicémicas, administrables oralmente, las cuales pertenecen principalmente a los siguientes grupos químicos:
- 1) Derivados de arilsulfonilurea. Este grupo comprende drogas bien conocidas, por ejemplo Tolbutamida, clorpropamida, dibenclamida, acetoxamida y tolazamida.
- 10.

2) Derivados de biguanida, por ejemplo, Phenformin.

5. Las arilsulfonilureas reducen el nivel de azúcar de la sangre en ayunas de animales intactos o cargados de glucosa, pero no actúan de esta forma en animales fuertemente diabéticos con alloxano.

10. En los seres humanos las arilsulfonilureas sólo son efectivas en individuos que tengan una reserva pancreática de insulina, tal como en los no diabéticos o en los débilmente diabéticos cuya enfermedad se inició en edad adulta, que requieren una dosis diaria de insulina por debajo de 10 unidades. Sin embargo, estos compuestos no actúan en los pacientes que tienen una diabetes acusada y en los casos de tipos de diabetes de desarrollo juvenil o durante el crecimiento. Además, los mismos no pueden ser utilizados en pacientes con una tendencia a la cetosis o cetoacidosis. Las mismas pueden producir una severa hipoglicemia con la imagen neurológica aguda de hemipáresis y coma. Estos compuestos no poseen una actividad directa a modo de insulina.

15. La fenformina y otras ciertas biguanidas son más efectivas que la arilsulfonilúrea ya que las mismas también producen hipoglicemia en diabetes pancreatectomizada o fuertemente inducida por alloxano. El descenso óptimo de la concentración de glucosa en la sangre (Δ medio = 135), se consigue con fenformina en animales con una concentración inicial de glucosa en la sangre de 250-300 mg/100 ml. Sin embargo, se consigue aún alguna actividad (Δ medio = 90) en una concentración inicial de hasta 380 mg/100 ml. Sin

20.
25.

embargo, la dosis terapéutica de la fenformina es próxima a la tóxica en seres humanos y puede producir anorexia, náuseas, vómitos, y posteriormente debilidad, letargo y pérdidas de peso.

5. La fenformina combinada con insulina puede volver más estable un paciente diabético lábil, y ésta es una de las principales aplicaciones clínicas. Otras aplicaciones son en los casos de diabetes principada en la madurez, acompañada de obesidad o fallos primarios y secundarios de aril sulfonilureas.
- 10.

Existía, por tanto, la necesidad de una nueva droga antidiabética, no tóxica, con un mecanismo de acción a modo de insulina, que actuase oralmente en las diabetes más severas tal como por ejemplo en las diabetes del tipo juvenil o durante el desarrollo.

15.

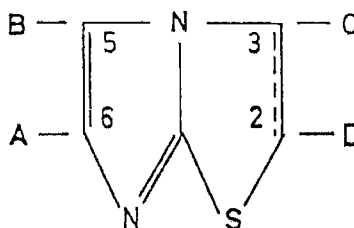
Ahora se ha comprobado, sorprendentemente, que ciertos imidazo (2,1-b) tiazoles consiguen propiedades mejoradas sobre las drogas conocidas.

20. Algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen una actividad media antihiperглиcémica estadística más fuerte que la de la fenformina y son particularmente efectivas en el tratamiento de diabetes severas en las ratas. Cuando la concentración inicial de glucosa en la sangre es mayor de 380 mg/100ml el Δ puede alcanzar un valor medio de más de 230 con un Δ % del 55%.
- 25.

En condiciones iguales, el Δ medio y el Δ % de la fenformina son respectivamente 50 y 10%. El tiempo de duración de la actividad es mayor que el de la fenformina

- (5 horas) y es aún activo después de 24 horas. No hay presente ni glicosuria, antidiuréticas u otras actividades como efectos laterales o tóxicos. El efecto hipoglicémico del nuevo derivado imidazo (2,1-b) tiazol sobre los seres normales es, como con la fenfomina, muy bajo (Δ 20%) evitando por tanto un posible coma hipoglicémico.
- 5.

La presente invención consiste, por tanto en imidazo-(2,1-b) tiazol de la fórmula general I



- donde al menos uno de los sustituyentes A, B, C y D significa uno de los siguientes radicales: $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CON} <$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{X}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OCOR}^1$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^1$, en los que:
- 10.

n es un entero de 0 - 2.

- R significa un alquilo de cadena recta o ramificada, arilo aralquilo o radical alicíclico, un átomo de hidrógeno, un cation inorgánico, por ejemplo sodio o calcio o un ión $\text{E}' - \frac{\text{E}''}{\text{E}} \Rightarrow \text{NH}$ en el que E, E' y E'' puede significar hidrógeno o el mismo o diferente hidroxialquilo, alquilo, alquilamino (substituído opcionalmente), alquilcarbalkoxi o radical alquilcarboxi.
- 15.
- 20.

El grupo $\text{N} <$ significa una amina substituída o no substituída, amina cíclica o una hidroxilamina o grupo hidrazino;

X significa un átomo de halógeno, o un hidroxí,

mercapto, alcoxi, ariloxi o radical aralcoxi, o un grupo $N \cdot \leftarrow$;

R^1 significa (de cadena recta o ramificada) alquilo, arilo, aralquilo o radical heterocíclico;

5. Los substituyentes A, B, C y D que no significan ninguno de los grupos anteriores, significan un átomo de hidrógeno o un alquilo, arilo, aralquilo o radical heterocíclico (de cadena recta o ramificada).

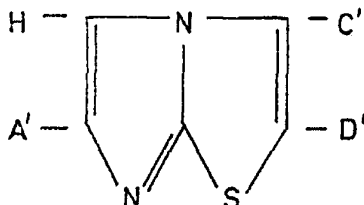
10. C y D junto con el enlace que conecta los mismos puede significar un radical cicloalifático.

La línea discontinua significa cualquiera de los dos átomos de hidrógeno o un enlace $C=C$;

o una de las adiciones ácidas aceptables fisiológicamente - o sales de amonio cuaternario; excluyendo:

15. a. 2-Carbometil-3,5-dimetil-6-carboetoxi-imidazo(2,1-b)tiazol; y
b. 3,5-dimetil-6-carboetoxi-imidazo(2,1-b)tiazol.

Los componentes preferidos de la fórmula general I son los compuestos de la fórmula general Ia



20. en la que A' significa $COOR''$, R'' significa un átomo de hidrógeno, un hidroxialquilamonio, un cation inorgánico, o un grupo alquilo inferior, o bien CH_2OCOR ; R'' significa un grupo alquilo o un grupo fenilo substituído opcionalmente;

25. C' significa metilo, butilo terciario o un grupo fenilo substituído opcionalmente; y

D' significa hidrógeno o un grupo alquilo.

El radical alquilo tiene ventajosamente 1-8 átomos de carbono, el radical arilo es preferentemente un radical fenilo, difenilo o naftilo sustituido o no sustituido. El radical heterocíclico es seleccionado preferentemente de entre los radicales imidazolil, piridil, tienilo o furilo, sustituidos o no sustituidos.

5.

Como ácidos adecuados para la preparación de las sales de adición ácidas se deben mencionar los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico. Además, también se pueden utilizar ciertos ácidos orgánicos. Como ésteres preferibles para la preparación de las sales de amonio cuaternario se deben mencionar los ésteres sulfúricos, clorhídricos, bromhídricos y ciertos ácidos sulfúricos aromáticos.

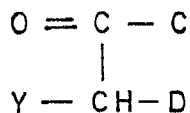
10.

15.

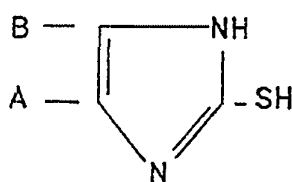
Los dos compuestos excluidos anteriormente han sido descritos por Ochiai, Ber. 69, 1650 (1936). Sin embargo, hasta ahora no se ha citado una actividad farmacéutica para los mismos.

20.

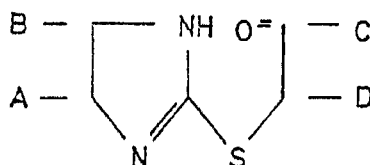
Un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I consiste en la condensación de un derivado alfa-halocarbonilo de la fórmula general II



en la que C y D tienen el mismo significado que anteriormente, Y significa un átomo de halógeno, y el grupo carbonilo puede ser protegido por un grupo fácilmente dividido; con un derivado 2-mercaptoimidazol de la fórmula general III



5. en la que A y B tienen el mismo significado que antes, para producir un derivado tiocarbonilo de la fórmula general IV



10. en la que A, B, C y D tienen el mismo valor que antes y si el compuesto carbonilo del derivado halocarbonilo de la fórmula general II estuviese protegido, sometiendo el compuesto obtenido a una reacción divisora ácida, dicho derivado tiocarbonílico de la fórmula general IV es convertido en el compuesto de la fórmula general I con un reactivo adecuado, mediante la ciclización y deshidratación por métodos conocidos por sí.

15. La reacción de condensación entre los compuestos de las fórmulas generales II y III se efectúan preferiblemente en un disolvente inerte adecuado. Como disolventes adecuados se pueden mencionar, por ejemplo, los alcoholes, es decir, metanol, etanol, isopropanol, butanol, o disolventes apróticos, por ejemplo acetonitrilo, dimetilformamida
- 20.

(DMF), dimetilsulfoxido (DMSO), etcétera.

La reacción de condensación se efectúa a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del disolvente.

5. La reacción puede efectuarse en cualquier medio adecuado, por ejemplo un medio alcalino, neutro o ácido. En el caso donde la reacción se efectúa en un medio alcalino se utilizan un hidruro metálico o un alcóxido y el producto principal de la reacción es el derivado tiocarbonilo de la fórmula general IV. Cuando se efectúa la reacción en un medio neutro a temperatura ambiente, el producto de la reacción principal es la correspondiente sal hidrohálgena del derivado tiocarbonilo de la fórmula general IV. Sin embargo, en el supuesto de que dicha reacción de condensación sea efectuada en un medio neutro, a temperaturas elevadas de por ejemplo 80-150°C, el cierre de anillo y la deshidratación del derivado tiocarbonilo de la fórmula general IV se efectúa directamente y se obtiene el compuesto deseado de la fórmula general I.
- 10.
- 15.
20. El derivado tiocarbonilo de la fórmula general IV, no siempre es aislado tal como se ha mencionado anteriormente. En algunos casos, el compuesto final de la fórmula general I se consigue directamente. A veces el anillo está cerrado pero la reacción de deshidratación ha de ser efectuada. En el caso en que un compuesto intermedio esté aislado el cierre del anillo y/o la reacción de deshidratación pueden ser efectuadas mediante diversos métodos. Mediante un método preferido la base de dicho derivado tiocarbonilo
- 25.

de la fórmula general IV o el derivado hidroxí dihidro tiazol es vuelto a refluír en oxícloruro de fósforo o ácido sulfúrico. Otro método consiste en hacer refluír una sal hidroálica de dicho derivado de tiocarbonilo en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo butanol.

5.

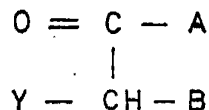
El tiempo de reacción del cierre de anillo y del procedimiento de deshidratación puede variar en una gran proporción, por ejemplo entre 10 minutos y 24 horas de acuerdo con los substituyentes y las condiciones de la reacción.

10.

Los derivados tiocarbonilos de la fórmula general IV con la excepción de 2-tioacetónil-4(5)-carboetoxi-5(4)-metilimidazol son nuevos compuestos. Por tanto, la presente invención abarca también dichos nuevos compuestos.

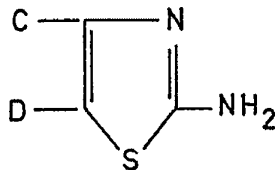
15.

Una variante del procedimiento descrito consiste en la condensación de un derivado alfa-halocarbonilo de la fórmula general V



en la que A y B tienen el mismo valor que anteriormente, e Y significa un átomo halógeno; con un derivado 2-amino-tiazol de la fórmula general VI

20.



en la que C y D tienen el mismo valor que antes.

Dicha reacción de condensación se efectúa preferiblemente en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo,

ciertos alcoholes, disolventes apróticos, por ejemplo, metanol, etanol, aceto-nitrilo, DMF, DMSO, etc. La temperatura de reacción varía desde 0-150°C. El tiempo de reacción varía entre algunos minutos y algunos días según los sustituyentes y las condiciones de reacción.

5.

La mayoría de los componentes de las fórmulas generales II, III y V y VI son conocidos. Aquellos que son nuevos pueden ser preparados fácilmente por métodos análogos a los utilizados para preparar los compuestos conocidos.

10.

Los diversos sustituyentes en los compuestos de la fórmula general I pueden ser introducidos bien directamente en el transcurso del procedimiento o mediante la conversión de un compuesto de la fórmula general I en otro mediante métodos conocidos por sí.

15.

Así pues, por ejemplo, los radicales COOR, CF₃ y COR' pueden ser introducidos en el curso de la reacción de condensación. Los sustituyentes CH₂X, CH₂OCOR', CN y CON < se introducen mejor por transformación de la función carbalcoxi, es decir, por reducción a hidroximetilo, halogenación

20.

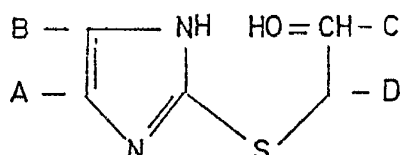
a clorometilo y la aminólisis de los mismos con una amina primaria, secundaria o cíclica (X = OH, Cl, N <, respectivamente); la esterificación con un cloruro ácido adecuado de la función metil hidroxilado (X = CH₂OCOR¹). La reacción

25.

de los derivados de clorometilo con un alcoxido o fenato metálico adecuados proporciona el éter deseado (X = CH₂OR). El grupo amida (X = CON <) puede ser obtenido directamente desde el éster o por medio del cloruro ácido y a partir de la amida se puede obtener el grupo ciano.

Estos compuestos de la fórmula general I, donde la línea discontinua significa 2 hidrógenos de carbono pueden ser preparados mediante la reducción de un derivado ticcarbonilo de la fórmula general IV con borhidrato sódico para proporcionar un beta-tioalcohol ,de la fórmula general VII

5.



en la que A, B, C y D tienen el mismo valor que anteriormente y la ciclización y deshidratación de los mismos es directamente o después de la esterificación.

10.

Los beta-thioalcoholes de la fórmula general I y sus ésteres son nuevos compuestos. La presente invención abarca también dichos nuevos compuestos.

15.

Aquellos compuestos de la fórmula general I, en los que al menos uno de los substituyentes A, B, C y D significan $(CH_2)_n COOR$, en la que R significa un cation inorgánico, por ejemplo sodio o calcio o un ión $E' \xrightarrow[E]{E''} NH$ en el que E, E' y E'' pueden significar hidrógeno o el mismo o diferente radical hidroxialquilo, alquilo, alquilamino (substituído opcionalmente), alquilcarbolcoxi o alquilcar-

20.

boxi, se preparan mediante la disolución del correspondiente imidazo-(2,1-b) ácido tiazol carboxílico en un disolvente inerte y añadiendo a la solución obtenida una solución de la base apropiada.

Como disolventes adecuados se pueden mencionar, por ejemplo, etanol, acetonitrilo, etcétera.

Las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula general I se consiguen por métodos conocidos por sí, por ejemplo, mediante la disolución de la base en un disolvente adecuado (por ejemplo, alcoholes, acetato de etilo, acetonitrilo, etc) y agregando seguidamente el ácido seleccionado a una temperatura de 0 - 80° hasta que el pH es 1-5.

Las sales de amonio cuaternarias de los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar también por métodos conocidos por sí, por ejemplo, haciendo reaccionar la base con un éster adecuado del ácido deseado, por ejemplo bromuro de butilo, sulfato de metilo, metil-p-toluensulfonato, etc., con o sin un disolvente adecuado.

Los compuestos obtenidos de acuerdo con la invención pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas que, de este modo contienen como substancia activa un imidazo (2,1-b) tiazol de la fórmula general I. Las nuevas composiciones son administradas preferiblemente "per os". Sin embargo si se desea, pueden ser administradas de cualquier otra forma adecuada, por ejemplo como inyección, supositorio, etc.

Las nuevas composiciones de acuerdo con la presente invención son por tanto prescritas ventajosamente en forma de tabletas, cápsulas, ampollas, polvos, gránulos, soluciones, suspensiones, emulsiones, inyecciones, supositorios. etc. Dichas composiciones se preparan de forma convencional; por ejemplo, mediante la adición de aglutinantes, excipientes, vehículos, cargas, disolventes, emulgentes, otros compuestos terapéuticamente adecuados. etc.

- Naturalmente, dichas composiciones deben comprender dosis efectivas terapéuticamente del nuevo compuesto de acuerdo con la presente invención. Dichas dosis pueden variar, sin embargo, se puede considerar como una dosis antidiabética efectiva, dosis diarias de
- 5 10 mg hasta 3 g del nuevo compuesto de acuerdo con la presente invención. Dichas dosis varían según el compuesto utilizado, con la intensidad de la enfermedad, si la droga ha de ser administrada a un niño, a una persona adulta y en la forma en que es administrada.
- 10.

- La presente invención se ilustrará seguidamente con referencia a los siguientes ejemplos sin que esté limitada por los mismos. Todas las temperaturas son dadas en grados Centígrados. Todos los puntos de fusión son no corregidos. Los disolventes indicados en paréntesis después de los puntos de fusión son aquellos a partir de los cuales las sustancias se vuelven a cristalizar.
- 15.

EJEMPLO 1.

20. Se suspendieron 158 g de 2-mercapto-4(5)-imidazol carbometoxi \sphericalangle (preparados tal como se describe en JACS 71, 644 - 647 (1949)-7, en 1,5 l de metanol seco conteniendo 1 M de metóxido sódico y 169 g de bromoacetaldehído y dimetil acetal y luego se agregaron lentamente a dicha suspensión.
- 25.

Después de refluir la suspensión durante 16 horas se agregan 1,5 l de benceno a la misma y se evapo-

- ra el metanol. Se precipitan 2-[4(5)-imidazol carbometoxi] tioacetaldehido dimetilacetal, después de la extracción con isopropanol del precipitado y la evaporación del disolvente se consiguen 228 g de substancia. Dicha substancia se disuelve en 1,2 l de solución acuosa al 15 % de HCl y después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, se agrega bicarbonato de sosa hasta que el pH es 7,5. El precipitado obtenido es filtrado para conseguir 149 g de 3-hidroxi-6-carbometoxi imidazol (2,1-b)-2,3-dihidro tiazol.

- La substancia anterior es refluída durante 2 horas en 1,4 l de oxiclورو de fósforo. El disolvente es destilado en vacío, se agrega seguidamente agua y cloroformo al residuo y se añade bicarbonato sódico hasta que se consigue un pH de 7,5. La capa de cloroformo es lavada con agua y la fase de agua es extractada con cloroformo. La solución de cloroformo seca se evapora y se cristaliza el residuo para proporcionar 84 g de 6-carbometoxi-imidazol-(2,1-b) tiazol. Punto de fusión 153-156° (etanol absoluto).

20. EJEMPLO 2.

- Se añade el 6-carbometoxi imidazol (2,1-b) tiazol preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 a una solución de isopropanol que contiene HCl seco, hasta que se obtiene un pH 2 después de la solución de la substancia. El disolvente se evapora y el residuo, 6-carbometoxi-imidazol-(2,1-b) tiazol HCl es cristalizado a partir de alcohol puro; punto de fusión 182-185°.

EJEMPLO 3.

5. Se agita una solución de 15 g de 2-aminotiazol y 31,4 g de aceto-acetato etil-gamma-bromo en 200 ml de acetoneitrilo durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de refluir la solución durante 3 horas, es decolorada y el disolvente se evapora por vacío. El residuo obtenido es disuelto en agua, luego neutralizado con bicarbonato sódico y extraído con cloroformo. El disolvente es secado y evaporado. El residuo es disuelto seguidamente en acetona y se
10. introduce seguidamente ácido nítrico concentrado en la solución hasta que se consigue un pH de 4,5. Se cristalizan 32 g de imidazol etilo (2,1-b) tiazol-6-acetato nitrato. Punto de fusión 102-106° (acetona).

EJEMPLO 4.

15. Se refluyen una solución de 4,25 g de una base de etil-imidazol-(2,1-b)tiazol-6-acetato (obtenida a partir de la sal de nitrato preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 3) y 8 g de octahidrato de hidróxido bario en 200 ml de agua durante 2 horas. Se vierte entonces ácido sulfúrico
20. dentro de la solución hasta que se obtiene un precipitado total de sulfato de bario y no hay presente un exceso de iones SO₄.

25. Después de filtrar el precipitado, se lava la solución con cloroformo, y se concentra hasta 1/4 del volumen inicial para proporcionar 3,2 g de imidazo-(2,1-b)tiazol-6-acido acético; Punto de fusión 193-195°.

EJEMPLO 5.

Se refluye una solución de 15 g de 2 aminotiazol

- y 40,65 g de etil-alfa-bromo benzoil acetato en 120 ml de etanol puro durante 12 horas. El disolvente es evaporado y el residuo es recristalizado a partir de propanol para proporcionar 9 g de 5-carboetoxy-6-fenil imidazol(2,1-b)hidrobromuro tiazol; punto de fusión 198-200°. El licor madre se evapora y se disuelve el residuo en cloroformo. Después de lavado con agua alcalina y secado, el disolvente es evaporado y el residuo es disuelto en éter. Se agrega una solución de HCl seco en isopropanol hasta que el pH es 3 para proporcionar 10,2 g de 5-carboetoxi-6-fenil-imidazol-(2,1-b)tiazol hidrocioruro; punto de fusión 175-178° (etanol absoluto).

EJEMPLO 6.

- Se agitan 18,6 g de 2-mercapto-4(5)-carboetoxi-5(4)metil imidazol (obtenido mediante la nitrosación de acetoacetato de etilo), la reducción del derivado oximino a etil alfa-amino acetoacetato y la ciclicación con tiocianato potásico) a temperatura ambiente en una solución de 2,3 g de sodio en 150 ml de etanol. Se agregan 19,7 g de alfa-bromo-acetaldehido dietilacetal a la solución y la suspensión obtenida es refluída durante 12 horas. Después de enfriado, el bromuro de sodio precipitado es filtrado y el filtrado es evaporado. Se obtienen 28,7 g de 2-[4(5)-carboetoxi-5(4)-metilimidazolil]-7-tioacetaldehido dietilo acetal como un aceite. El aceite se disuelve en 150 ml de una solución de ácido clorhídrico al 15% y la solución es agitada seguidamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la neutralización con bicarbonato sódico se precipita 3-hidroxi-5-metil-6-carbetoxi-imidazo-(2,1-b)2,3-

-dihidrotiazol y es filtrado; punto de fusión 123-124° (acetato de etilo).

5. Se refluyen 13 g del compuesto anterior en 130 ml de oxiclорuro de fósforo; después de la evaporación por vacío del disolvente, el residuo es disuelto en agua helada, neutralizado con carbonato sódico para proporcionar, después del filtrado, 7 g de 5-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b) tiazol; punto de fusión 102-103° (hexano).

EJEMPLO 7.

10. a. Se efectúa la misma reacción descrita por Ochiai [Ber. 69, 1650 (1936)], es decir se hacen reaccionar 2-mercapto-4(5)-carboetoxi-5(4)-metil imidazol con cloroacetona a temperatura ambiente, para proporcionar 2-tioacetoni-4(5)-carboetoxi-5(4)-metilimidazol. Dicho derivado de imidazol es reaccionado con oxiclорuro fosforoso para proporcionar 3,5-dimetil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b) tiazol; punto de fusión 141-142°.
- b. Se hace refluir una solución de 11,4 g de 2-amino-4-metil tiazol y 21 g de etil-alfa-bromo etilglioxalato en 200 ml de acetonitrilo durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno y luego se deja reposar durante una noche a temperatura ambiente. Después de la decoloración y evaporación del disolvente, el residuo se disuelve en agua y la solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico. Se filtran 16 g de un precipitado de 3,5-dimetil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b) tiazol; punto de fusión 141-142° (acetato de etilo).
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 8.

5. a. Se refluje una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbomethoxi-imidazol y 10,17 g de cloracetona en 80 ml de etanol absoluto durante 20 horas. La solución es enfriada seguidamente y se agrega éter para proporcionar, después del filtrado, 16 g de 3-metil-6-carbomethoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 169-174 (ácido acético).

10. b. Se refluje una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbomethoxi-imidazol y 10,17 g de cloroacetona en 100 ml de etanol absoluto durante 2 1/2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución se concentra y entonces es agregado el éter para producir 25 g de 4(5)-carbometoxi-2-acetoniltio imidazol hidrocioruro. La base, que tiene un punto de fusión de 106,5-107,5^o, obtenido a partir del hidrocioruro es refluida en 125 ml de POCl₃ durante 2 horas.

15. La solución se concentra entonces en vacío y se agrega agua helada al residuo. Después de neutralizar la solución acuosa con bicarbonato sódico es extraída con cloroformo. El disolvente es evaporado seguidamente para proporcionar 17 g

20. de 3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 170-173^o(isopropanol).

EJEMPLO 9

25. Se disuelven 5 g de 3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b) tiazol, obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 8, por agitación a temperatura ambiente en 100 ml de acetonitrilo que contiene 10 ml de yoduro de metilo. Después de 24 horas se cristalizan 3 g de 3-metil-6-carbometoxi-imidazol-(2,1-b) tiazol metil yoduro y es filtrado.

El filtrado se evapora seguidamente y el residuo se disuelve en agua y la solución acuosa obtenida es extraída con cloroformo. El agua es destilada en vacío y el residuo obtenido es extraído continuamente con cloroformo.

5. Después de la concentración se agrega éter para proporcionar adicionalmente 2,5 g de la sal cuaternaria antes citada; punto de fusión 179-182^o (descomposición).

EJEMPLO 10.

10. Se refluuyen 100 g de 3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol (obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 8) durante 2 horas en 500 ml de una solución acuosa de un 10% de NaOH. Se introduce entonces ácido acético dentro de la solución hasta que el pH es 5. La solución se enfría entonces para que proporcione, después de filtrado,
15. 71 g de 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico; punto de fusión 245-247^o.

EJEMPLO 11.

20. Se hace refluir 1 g de 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico, obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 10, en 10 ml de etanol y se agrega una solución de 0,57 g de 2-amino-2-(hidroximetilo)-1,3-propanediol en 10 ml de etanol. Después de enfriado hay 1,5 g de 2'-(hidroximetilo)-1',3'-propanediol-2'-amonio-3-metilimidazo(2,1-b)tiazol 6-carboxilato precipitado, que fue filtrado;
25. punto de fusión 196-197^o.

EJEMPLO 12.

Se hace refluir 1 g de 3-metil-imidazol-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico obtenido tal como se ha descrito

- en el ejemplo 10 en 10 ml de etanol y se agrega una solución de 0,49 g de 2-amino-2-metil-1-propanol en 5 ml de etanol. Después de enfriado se precipitó 1 g de 2'-metil-1'-propanol 2'-amonio 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-carboxilato y fue filtrado; punto de fusión 235-238°.
- 5.

EJEMPLO 13.

- Se hace refluir 1 g de 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico, obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 10, en 25 ml de etanol y se agrega una solución de 0,55 g de trietil-amino en 5 ml de etanol. Se agrega éter a la solución enfriada hasta que aparece una capa aceitosa. El solvente es evaporado entonces para proporcionar 1,4 g de trietilamonio-3-metil-imidazol-(2,1-b)tiazol-6-carboxilato aceitoso.
- 10.

15. EJEMPLO 14.

- Se refluje 1 g de 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 10 en 25 ml de etanol y se agrega una solución de 0,56 g de dimetil-aminopropilamina en 2 ml de etanol. El solvente es evaporado seguidamente para producir 1,5 de 3'-dimetilaminopropil-1'-amonio 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-carboxilato soluble en agua aceitoso.
- 20.

EJEMPLO 15.

- Se disuelven 0,41 g de clorhidrato de metil ester de glicina en 5 ml de agua. La solución obtenida es neutralizada con bicarbonato sódico hasta un pH 7 y luego es extraída rápidamente con dos veces 10 ml de cloroformo. Una solución hirviente de 1 g de 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-
- 25.

5. -6-ácido carboxílico, obtenido tal como se describe en el ejemplo 10, es agregada al extracto anterior. Después de secado en sulfato sódico, el solvente se evapora para obtener 1,2 g de metil-metanoato de amonio-3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-carboxilato aceitoso soluble en agua.

EJEMPLO 16.

10. A una solución de 6,3 g de pentacloruro fosforoso en 120 ml de cloruro de metileno seco, se agregan 5 g de 3-metil-imidazo-(2,1-b) tiazol-6-ácido carboxílico(preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 10) la suspensión obtenida es hecha refluir durante 3 horas. Después de la evaporación en vacío del solvente, el residuo obtenido que es de 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-carboxicloruro clorohidrato es disuelto en 100 ml de etanol absoluto y la solución es vuelta a refluir durante 4 horas. El disolvente es retirado y el residuo obtenido es disuelto en agua. La solución obtenida es neutralizada hasta pH 7,5 para proporcionar 5 g de 3-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 117-119°.

20. EJEMPLO 17.

De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 16, se prepara 4,8 g de 3-metil-6-carbopropoxi-imidazo-(2,1-b) tiazol; punto de fusión 79-81°.

EJEMPLO 18.

25. De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 16, se preparan 3,5 g de 3-metil-6-carboisopropoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 96-98° (el tiempo de reacción entre el cloruro de acilo y el alcohol es de unas 24

horas).

EJEMPLO 19.

- De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 16, se preparan 4,8 g de 3-metil-6-carbobutoxi-imidazo-
5. -(2,1-b)tiazol; punto de fusión 79-83°.

EJEMPLO 20.

- De una forma similar a la descrita en el ejemplo 16, se preparan 4,2 g de 3-metil-6-carboisobutoxi-imidazo-
10. -(2,1-b)tiazol; punto de fusión 80,5-81,5° (hexano).

EJEMPLO 21.

- De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 16, se preparan 4,5 g de 3-metil-6-carbobutoxi-sec.-imidazo-
15. -(2,1-b)tiazol; punto de fusión 84-86° (hexano). (El tiempo de reacción entre el 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-cloruro carboxilo y el sec.butanol es de unas 14 horas).

EJEMPLO 22.

- De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 16, se preparan 5,5 g de 3-metil-6-carbooctanoxi-imidazo-
20. -(2,1-b)tiazol; punto de fusión 72-75° (hexano éter petróleo).

EJEMPLO 23.

- De una forma similar a la descrita en el ejemplo 13, se preparan 4,5 g de 3-metil-6-carbociclohexanoxi-imidazo-
25. -(2,1-b)tiazol; punto de fusión 127-129° (hexano/cloroforno).

EJEMPLO 24.

- Se vierten 100 ml de etilamina seca en el cloruro el acido obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 16 y se mantiene la temperatura a -20°. La solución acuosa

- obtenida es agitada durante 1 hora a 10°. El disolvente es evaporado seguidamente y el residuo es neutralizado con una solución acuosa de carbonato sódico y es extraída seguidamente con cloroformo. El disolvente es retirado seguidamente y se obtiene un aceite. Dicho residuo aceitoso se disuelve en acetato de etilo y se agrega ácido nítrico concentrado por vertido hasta que el pH es 3. Se obtienen 6 g de 3-metil-6-etil-carboxamida-imidazo-(2,1-b)nitrato de tiazol; punto de fusión 135-139° (metil-etil-quetona), (descomposición).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 25.

- De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 24 se preparan 6 g de 3-metil-6-dietilcarboxamida-imidazol-(2,1-b)nitrato tiazol; punto de fusión 130-132° (descomposición) (La reacción se efectúa a la temperatura de ebullición de la dietilamina).
- 15.

EJEMPLO 26.

- a. Se vierten 48 g de 3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol, preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 8, suspendido en 400 ml de tetrahidrofurano seco (THF) dentro de una suspensión de 12 g de LiAlH₄ en 150 ml de THF seco. Se mantiene la temperatura de reacción a 25-30°. Cuando se ha terminado la reacción se mantiene la suspensión durante 1 hora a temperatura ambiente y el exceso de LiAlH₄ es destruido por la adición de acetato de etilo y agua.
- 20.
- 25.

La suspensión es filtrada, la pasta obtenida es lavada con etanol caliente y las soluciones combinadas son concentradas para proporcionar 34 g de 3-metil-6-hidroxi-

-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 156-157° (metil-etil-cetona).

5. b. Se vierten 100 ml de una solución con un 70% de $\text{NaAlH}_2(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O})_2$ en benceno a 25° dentro de una suspensión de 25 g de 3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol, preparada tal como se ha descrito en el ejemplo 8, en 250 ml de THF seco. La suspensión es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente y seguidamente se agregan lentamente 25 ml de agua. La suspensión es filtrada a continuación y el filtrado concentrado para proporcionar 21 g de 3-metil-6-hidroximetil-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 155-156° (metil-etil-quetona).

EJEMPLO 27.

15. Se hacen refluir durante 2 horas 10 g de 3-metil-6-hidroximetil-imidazo-(2,1-b)tiazol preparado tal como se ha descrito en uno de los métodos del ejemplo 26, en 100 ml de SOCl_2 . La solución es enfriada seguidamente, y se agregan 50 ml de éter para proporcionar 11 g de 3-metil-6-clorometil-imidazo-(2,1-b)hidrocloruro tiazol; punto de fusión >280°.

EJEMPLO 28.

25. Se introducen con agitación 3,4 g de 3-metil-clorometil-imidazo (2,1-b)hidrocloruro tiazol, preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 27, dentro de una solución enfriada de 3,5 de fenato sódico en 100 ml de THF. Después de casi 1 hora, el cloruro sódico que se precipita es filtrado, el disolvente se evapora y se agrega agua acídica al residuo. La solución acuosa es extraída a pH 3-6 con

- cloroformo. Entonces se eleva el pH hasta 7-7,5, y la solución acuosa es extraída otra vez con cloroformo. Este extracto es secado y el disolvente es evaporado entonces para proporcionar 4 g de 3-metil-6-fenoximetil-imidazo-(2,1-B) tiazol; punto de fusión 190-192° (metil-etilcetona).
- 5.

EJEMPLO 29.

- Se añaden lentamente 3,4 g de 3-metil-6-clorometil-imidazo-(2,1-b)tiazol dentro de 50 ml de morfolina enfriada y agitada. Se continua la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y otra hora a 40-50°. La suspensión obtenida es filtrada y el filtrado es evaporado. El residuo obtenido se disuelve en agua y la solución acuosa obtenida es extraída con cloroformo. La solución de cloroformo es lavada en pH 5-6 con agua y después del secado se evapora. Se añade acetato de etilo al residuo para que rinda 4,5 g de 3-metil-6-morfolinometil-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 203-204° (metil-etil-cetona).
- 10.
- 15.

EJEMPLO 30.

- Se vierte una solución de 5 g de 3-metil-6-hidroximetil-imidazo-(2,1-b)tiazol en 100 ml de cloroformo seco a 35° dentro de una solución de 15 ml de cloruro de butiroilo y 12 ml de piridina en 75 ml de cloroformo seco. La suspensión obtenida es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente y luego es filtrada. El filtrado es concentrado por evaporación. El residuo obtenido es disuelto en etanol absoluto y se hace borbotear una corriente de ácido clorhídrico seco dentro de la solución para que proporcione 4,5 g de 3-metil-6-butiroximetil-imidazo-(2,1-b)hidrocloruro tia-
- 20.
- 25.

zol; punto de fusión 126-128°.

EJEMPLO 31.

5. Se vierte una solución de 5 g de 3-metil-6-hidroximetil-imidazo-(2,1-b)tiazol en 100 ml de cloroformo seco a temperatura ambiente dentro de una solución de 20 ml de cloruro de p-clorobenzoilo y 12 ml de piridina en 75 ml de cloroformo seco. La solución es agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente y filtrada. El filtrado es concentrado por vacío, el residuo obtenido es disuelto en isopropanol y se hace borbotear una corriente de ácido clorhídrico, seco dentro de la solución para proporcionar 6 g de 3-metil-6-p-clorobenzoiloximetil-imidazo-(2,1-b)hidrocloruro tiazol; punto de fusión 198-199°.

EJEMPLO 32.

15. Se suspenden 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol en una solución de 15,8 g de bromometil-etil-cetona (preparada mediante la bromación de metil-etil-cetona en presencia de un equivalente de clorato de potasa en agua; punto de fusión 75-80° / 60 mm Hg; 103-105° / 150 mm Hg) en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión obtenida es agitada durante 1 hora y luego se permite que permanezca durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evapora entonces. El residuo se disuelve en agua, y luego es neutralizado con una solución acuosa de un 5% de carbonato sódico hasta que se consigue un pH 6,5. La solución es extraída con cloroformo y el cloroformo es evaporado a continuación con el fin de conseguir 23 g de 4(5)-carbometoxi-2-(gamma-metalicetonil-tio)-imidazol semicristalino. Dicho

- compuesto es vuelto a refluir durante 5 horas en 230 ml de oxiclорuro fosforoso. El solvente se evapora entonces; se agrega agua helada al residuo y se neutraliza la solución con carbonato sódico para proporcionar 16 g de 3-etil-5. -6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 147-149° (acetato de etilo).

EJEMPLO 33.

- Se suspenden 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol en una solución de 16,5 g de bromometil-propil-10. -cetona (preparada mediante la bromación de metil-propil-cetona en presencia de un equivalente de clorato de potasa en agua; punto de ebullición 88-94°/50 mm Hg) en 100 ml de etanol absoluto. La suspensión es agitada seguidamente durante 2 horas a temperatura ambiente y se permite que la 15. solución obtenida pase una noche. El solvente es evaporado seguidamente. El residuo obtenido es disuelto en agua, luego neutralizado con una solución acuosa de un 5% de carbonato sódico. La solución es extraída seguidamente con cloroformo y el cloroformo es evaporado para conseguir 24 g de 20. 4(5)-carbometoxi-2-(γ -etil-acetoniltio)-imidazol aceitoso.

- Dicho aceite es vuelto a refluir durante 3 horas en 250 ml de oxiclорuro fosforoso. El disolvente es evaporado en vacío; se agrega agua helada y la solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico y extraída con 25. cloroformo. El disolvente es evaporado para proporcionar 14 g de 3-propil-5-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 149-150° (etanol absoluto).

EJEMPLO 34.

- Se suspenden 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol en una solución de 18 g de alfa-bromometil-ter.-butil-quetona (preparada mediante la bromación de pinacolina en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de aluminio anhidro; punto de ebullición 88,5-90°/17 mm Hg) en 100 ml de etano absoluto. La suspensión obtenida es agitada durante 1/2 hora a temperatura ambiente y luego se la deja durante una noche. El bromohidrato de 4(5)-carbometoxi-2-gamma, gamma, gamma,-trimetil-acetonil-tio)-imidazol se precipita y es filtrado. Después de la neutralización de la sal se consiguen 19 g de la base libre; punto de fusión 110-111° (éter).

- La base anterior es refluída durante 12 horas en 190 ml de oxiclорuro fosforoso (la reacción de ciclización no es completa y se puede encontrar algún producto de partida al final de la reacción). El disolvente es evaporado en vacío; el residuo es disuelto en agua helada y la solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico y luego extraída con cloroformo. El residuo obtenido después de la evaporación del solvente es cromatografiado sobre un óxido de aluminio neutro y eluído con una mezcla de cloroformo/petróleo-éter 40-60° (20/80) para proporcionar 5,4 g de 3-ter.butil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)-tiazol; punto de fusión 134-135°.

EJEMPLO 35.

Se agita durante 2 horas y media una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 22 g de ω - bromo acetofenona \int preparada tal como se describe

en Zhuk.Obshch.Khim 33, 1135 (1963)7 en 100 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente, se filtran 30 g de 4(5)-
-carbometoxi-2-fenaciltio-imidazol hidrobromuro.

- La base libre, cristalizada a partir de acetona,
5. es vuelta a refluir durante 5 horas en 250 ml de oxiclорuro fosforoso. El disolvente es evaporado en vacío. El residuo obtenido es disuelto en agua helada, la solución es neutralizada seguidamente con bicarbonato sódico hasta que se obtiene un pH 6 y luego es extraída con cloroformo. El extrac
10. to es secado y el solvente es evaporado para proporcionar 21 g de 3-fenil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 172-173^o (acetona).

EJEMPLO 36.

- Se agita durante 2 horas una solución de 15,8 g
15. de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 25 g de omega-bromo-p-cloroacetofenona (preparada mediante la bromación de 17 g de p-cloroacetofenona en dioxano/éter 1:2) en 150 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente. Se agregan se-
20. guidamente 200 ml de éter para proporcionar 34 g del hidrobromuro de 4(5)-carbometoxi-2-(p-cloro-fenaciltio)-imidazol.

- Se hacen refluir 30 g de la base libre obtenida a partir de dicho hidrobromuro durante 10 horas en 250 ml de oxiclорuro fosforoso. El disolvente es evaporado seguidamente en vacío; se agrega hielo y cloroformo al residuo
25. y se agrega lentamente carbonato sódico ala solución hasta el pH 7. La capa de cloroformo es separada, secada y evaporada para proporcionar 17 g de 3-p-clorofenil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 229-230^o (des-

composición) (metanol).

EJEMPLO 37.

5. Se agita durante 2 horas una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 29,7 g de omega-bromo-p-fenil-acetofenona (preparada mediante la bromación de 21 g de p-fenilacetofenona en dioxano/éter 1:2) en 400 ml de etanol absoluto y 250 ml de cloruro de metileno seco a temperatura ambiente. Se consiguen 37 g del hidrobromuro de 4(5)-carbometoxi-2-(p-fenil-fenaciltio)-imidazol.

10. Se hacen refluir 29 g de la base libre obtenida a partir de dicho hidrobromuro durante 7 horas en 300 ml de oxícloruro fosforoso. La solución es seguidamente trabajada en la forma descrita en el ejemplo 36 para proporcionar 22 g de 3-p-fenil-fenil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 186-188° (acetonitrilo).

15.

EJEMPLO 38.

20. Se agitan durante 2 horas una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 25 g de omega-bromo beta-acetonaftona [preparada de acuerdo con J.O.C. 11, 21 (1946)] en 150 ml de etanol absoluto, a temperatura ambiente. Se obtienen 25 g de hidrobromuro de 4(5)-carbometoxi-2-naftaciltio-imidazol. Dicha sal es neutralizada para proporcionar 21 g de la base libre; punto de fusión 162-163,5° (etanol absoluto).

25. La base es vuelta a refluir al menos durante 36 horas en 200 ml de oxícloruro fosforoso y la solución es trabajada entonces de una forma similar a la descrita en el ejemplo 36 para proporcionar 12 g de 3-(beta-naftilo)-6-car

bometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 187-188°.

EJEMPLO 39.

5. Se suspenden 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-imidazol carbometoxi en una solución de 19 g de omega-bromometilo-
-alfa-furilo-quetona (preparado por la bromación de metil-
-alfa-furil-cetona en dioxano/éter) en 150 ml de etanol ab-
soluta y la suspensión es agitada seguidamente durante 2 ho-
ras a temperatura ambiente para proporcionar 26 g del hidro-
bromuro de 4(5)-carbometoxi-2-(alfa-furaciltio)-imidazol.
10. Después de la neutralización se obtienen 20 g de la base li-
bre; punto de fusión 139-141° (acetato de etilo).

15. La base es vuelta a refluir durante 12 horas en
200 ml de oxiclórico fosforoso. El disolvente se evapora
seguidamente en vacío, el residuo es disuelto en agua y se
filtran 3-(2'-furil)-6-carbometoxi-imidazo(2,1-b)hidroclo-
ruro tiazol. Después de la neutralización se obtiene la ba-
se libre; punto de fusión 169-170° (metil-etil-cetona).

EJEMPLO 40.

20. Se suspenden 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometo-
xi-imidazol en una solución de 20,5 g de omega-bromometil-
-alfa-tienil-quetona (preparada por la bromuración del me-
til-alfa-tienil-cetona en dióxano/éter) en 150 ml de etanol
absoluta. La suspensión es agitada seguidamente durante 2
horas y se deja posteriormente que repose durante una noche
25. a temperatura ambiente para proporcionar 26 g de hidrobromuro
de 4(5)-carbometoxi-2-(α -tienaciltio)-imidazol.

Dicha sal es disuelta en agua, la solución es neu-
tralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo.

El extracto es evaporado para proporcionar 22 g de la base libre; punto de fusión 125-126° (acetato de etilo).

- La base es vuelta a refluir durante 10 horas en 200 ml de oxícloruro fosforoso. El disolvente es evaporado entonces en vacío. El residuo se disuelve en agua helada, la solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El disolvente es evaporado para proporcionar 17,5 g de 3-(2'-tienil)-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 161,5-163,0° (etanol absoluto).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 41.

- Se disuelven 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 21,45 g de etil homopiruvato en 200 ml de etanol absoluto y la solución es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora, se añaden agua y cloroformo al residuo y la solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico. Después de la extracción con cloroformo, y la decoloración y evaporación del solvente se obtienen 36 g de etil-alfa-oxo-4(5)-carbometoxi-2-imidazolil-7-tiopropionato. Dicho compuesto es hecho refluir durante 2 horas en 360 ml de oxícloruro fosforoso. El disolvente es evaporado y se agrega agua y cloroformo al residuo. La solución es neutralizada con carbonato sódico y es extraída posteriormente con cloroformo. El cloroformo es evaporado seguidamente para proporcionar 18,5 g de 3-carboeto-xi-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 187-189° (acetato de etilo).
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 42.

- Se agita durante 24 horas una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 20,9 g de etil-gamma-bromo acetoacetato en 250 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Después de la decoloración el disolvente es evaporado y el residuo disuelto en una mezcla de cloroformo y agua; se agrega entonces carbonato sódico hasta que se alcanza un pH 7,5. La fase de agua es extraída diversas veces con cloroformo y la fase clorofórmica algunas veces con agua. Los extractos de cloroformo son combinados, secados y el solvente es evaporado entonces para proporcionar 32,5 g de etil-2-[4(5)-carbometoxi-2-imidazolil]-7-thioacetato aceitoso.
- 5.
- 10.

- El aceite es hecho refluir durante 15 minutos en 180 ml de oxícloruro fosforoso. El disolvente es evaporado en vacío, el residuo es disuelto en agua y la solución obtenida es neutralizada con bicarbonato sódico y extraída con cloroformo. El extracto de cloroformo es secado, el disolvente es evaporado y el residuo obtenido es disuelto en una mezcla de benceno-éter. La solución es concentrada para proporcionar 14 g de etil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b) tiazol-3-acetato; punto de fusión 152-154°.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 43.

- Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 16,6 g de alfa-bromo-valeraldehído (preparado por abromuración de n-valeraldehído; punto de ebullición 36-38° /4 mm Hg) en 100 ml de etanol absoluto. Se filtran 4,5 g de imidazol no reaccionado, el disolvente se evapora y el
- 25.

residuo es disuelto en una mezcla de agua-cloroformo. La solución es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El cloroformo se evapora para proporcionar 11 g de 4(5)-carbometoxi-2-(α -formilbutiltio)-imidazol; punto de fusión 160-162°.

5.

Dicho compuesto es vuelto a refluir durante 4 horas en 110 ml de oxiclورو fosforoso. El disolvente es evaporado. El residuo obtenido es disuelto en agua helada y la solución es neutralizada con carbonato sódico para proporcionar 10,5 g de 2-propil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 155-156° (metil-etil-cetona).

10.

EJEMPLO 44.

Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente una solución de 15,8 g de mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 15,1 g de alfa-bromoetil-metil-cetona (preparada de forma análoga a la descrita en el ejemplo 32; punto de ebullición 87-88 / 150 mm HG) en 120 ml de etanol absoluto y luego se deja reposar durante la noche. La solución es evaporada seguidamente, el residuo obtenido es disuelto en agua y la solución es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El cloroformo es evaporado para proporcionar 23 g de 4-(5)-carbometoxi-2-(alfa-metil-acetoniltio)-imidazol.

15.

20.

Dicho compuesto es hecho refluir durante 3 horas en 230 ml de oxiclورو fosfórico. El disolvente es evaporado, el residuo es disuelto en agua helada y la solución es neutralizada con carbonato sódico para proporcionar 17 g de 2,3-dimetil-6-carbometoxi-imidazo(2,1-b)tiazol; 180-181°

25.

(etanol absoluto).

EJEMPLO 45.

5. Se agita una suspensión de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol, en una solución de 16,5 g de alfa-bromopropil-metil-cetona (preparada de forma análoga a la descrita en el ejemplo 33; punto de ebullición 76-82°/50 mm Hg) en 100 ml de etanol absoluto durante 2 horas a temperatura ambiente y se deja reposar durante una noche. La solución obtenida es evaporada y el residuo es disuelto en
10. agua. La solución es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El extracto es evaporado para proporcionar 22 g de 4(5)-carbometoxi-2-(alfa-etil-acetoniltio)-imidazol; punto de fusión 105-106°.

15. Dicho compuesto es vuelto a refluir durante 24 horas en 200 ml de oxiclorigen fosforoso. La solución es evaporada, el residuo es disuelto en agua helada, la solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El disolvente es evaporado para proporcionar un aceite que, sometido al lavado con éter, proporciona 14 g de
20. 2-etil-3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 94-95°.

De forma similar fueron preparados los siguientes compuestos:

- 2-propil-3-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol
25. 2-butil-3-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol
- 2-isoamil-3-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol

EJEMPLO 46

Una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbo-

metoxi-imidazol y 23,4 g de alfa-bromobencil-metil-cetona en 150 ml de etanol absoluto es agitada durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente es destilado y el residuo es disuelto en agua. La solución es neutralizada con carbonato sódico y extraído con cloroformo. El extracto es secado y el cloroformo es evaporado para proporcionar 38,5 g de un aceite que es 4(5)-carbometoxi-2-(α -fenil-acetonil tio)-imidazol.

El aceite es vuelto a refluir durante 1 hora en 200 ml de oxiclорuro fosforoso y el disolvente es evaporado entonces en vacío. El residuo es disuelto en agua helada y se agrega bicarbonato sódico a la solución obtenida hasta un pH 7,5. La solución es extraída con cloroformo. El extracto es secado y evaporado para proporcionar 17 g de 2-fenil-3-metil-6-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 155-157° (acetato de etilo).

EJEMPLO 47.

Se calienta una solución de 15,8 g de 2-mercapto-4(5)-carbometoxi-imidazol y 17,7 g de alfa-bromo ciclohexanona en 150 ml de butanol seco a 80° durante 1 hora. El disolvente es destilado entonces en vacío y el residuo obtenido es disuelto en agua. La solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El extracto es secado, el disolvente es evaporado y el residuo es cromatografiado sobre una columna de alúmina para proporcionar 14,5 g de 2-carbometoxi-imidazo-(2,1-b)-5,6,7,8-tetrahidro-benzotiazol; punto de fusión 97-99 (mezcla de petróleo-éter/éter).

EJEMPLO 48.

5. Se introducen lentamente 0,5 g de NaBH_4 en una solución agitada de 5,5 g de 4(5)-carbometoxi-2-acetoniltioimidazol (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 4b) en 60 ml de metanol. La temperatura se mantiene a $5-10^\circ$. La solución es agitada durante 1 hora a la citada temperatura y luego el disolvente se evapora. Se agrega agua al residuo y la solución es neutralizada con carbonato sódico para proporcionar 5,2 g de 4(5)-carbometoxi-2-(β -hidroxipropiltio)imidazol; punto de fusión $153-154^\circ$.

10. Dicho compuesto es refluído durante 2 horas en 55 ml de oxiclورو fosforoso y el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente es disuelto en agua helada. La solución obtenida es neutralizada con carbonato sódico y extraída con cloroformo. El extracto es evaporado y se obtienen 3,2 g de 3-metil-6-carbometoxiimidazo-(2,1-b)-2,3-dihidrotiazol; punto de fusión $94-95^\circ$ (éter).

EJEMPLO 49.

20. Se hacen refluir durante 2 horas 4,5 g de 2,3-dimetil-6-carbometoxiimidazo-(2,1-b)tiazol (preparado tal como se describe en el ejemplo 44) en 25 ml de NaOH al 10%. La solución obtenida es enfriada hasta 40° y se vierte dentro ácido acético hasta que el pH es 5. La solución es enfriada seguidamente para proporcionar, después del filtrado, 4,1 g de 2,3-dimetilimidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carbóxico; punto de fusión $250-261^\circ$.

EJEMPLO 50.

- Se hacen refluir durante 2 horas 1,5 g de 2-etil-3-metil-6-carbometoxiimidazo(2,1-b)tiazol (obtenido tal

- como se describe en el ejemplo 45) en 5 ml de un 10% de NaOH. La solución obtenida es tratada de la misma forma que se ha descrito en el ejemplo 49 para proporcionar 1,2 g de 2-etil-3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico;
5. punto de fusión 243-245^o.

EJEMPLO 51.

- Se hacen refluir 2,1 g de 2-etil-3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico obtenido tal como se ha descrito en el ejemplo 50 en 50 ml de etanol y entonces se
10. agrega una solución de 1,2 g de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanediol en 10 ml de etanol. El disolvente es evaporado seguidamente para proporcionar 3 g de 2'-(hidroximetil)-1', 3', propanediol-2'-amonio-2-etil-3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-carboxilato; punto de fusión 164-165^o (iso
15. propanol).

EJEMPLO 52.

- Se hacen refluir 1 g de 2-etil-3-dimetil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico obtenido tal como se describe en el ejemplo 50 en 20 ml de etanol y se agrega una
20. solución de 0,75 g de trietanolamina en 5 ml de etanol. El solvente se evapora seguidamente y se obtiene una sal aceitosa que es trietanolamonio-2-etil-3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-carboxilato.

EJEMPLO 53.

- Se agregan 2,5 g de 2,3-dimetil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico (preparado tal como se ha descrito en el ejemplo 49) a una solución de 3,3 g de pentacloruro fosforoso en 70 ml de cloruro de metileno seco y la sus

- pensión obtenida es hecha refluir durante 3 horas. Después de la evaporación en vacío del disolvente, el residuo es disuelto en 100 ml de etanol absoluto y la solución es vuelta a refluir durante 24 horas. El disolvente es evaporado entonces, el residuo es disuelto en agua y la solución es neutralizada con Na_2CO_3 . Después de la extracción con cloroformo y evaporación hasta el secado se obtienen 2,1 g de 2,3-dimetil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 108-110°C (acetona).

10. EJEMPLO 54.

- De una forma análoga a la descrita en el ejemplo 53, se preparan a partir de 5 g de 2-etil-3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico (preparado tal como se describe en el ejemplo 51) 4,8 g de 2-etil-3-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol; punto de fusión 64-65°C (éter/petróleo éter).

EJEMPLO 55.

Se preparan 100.000 tabletas utilizando las siguientes substancias.

- | | | |
|-----|--|-------|
| 20. | A. 3-metil-imidazo-(2,1-b)tiazol-6-ácido carboxílico | 25 kg |
| | Amilum B.P. | 3 " |
| | Lactosa B.P. | 15 " |
| | B. Granulado con 10% de mucilago | |
| 25. | Amilum | |
| | C. Amilum B.P. | 2 " |
| | D. Amilum B.P. | 2 " |
| | Talco B.p. | 2 " |
| | Estearato de magnesia | 1 " |

Las tabletas son preparadas tal como sigue:

Las sustancias A y B son granuladas juntas. A continuación se agrega el compuesto C que proporciona una mezcla granulada húmeda y luego se mezcla con la mezcla anterior y las tabletas están preparadas para la mezcla final.

5.

EJEMPLO 56.

Se preparan 100.000 tabletas de larga acción utilizando las siguientes sustancias:

	A. 2-etil-3-metil-6-carboetoxi-imidazo-(2,1-b)tiazol	25 kg
10.	B. Oleum Theobrom	1 "
	Cera pálida Carnauba	1,3 "
	Cera Alba B.P.	1,3 "
	Acido esteárico triple prensado	0,6 "
	Monoestearato de glicerina no emulgente	1,6 "
15.	Tricloroetileno	3 "
	C. Estearato de magnesio	0,6 "
	Carborol	3 "

Las tabletas se preparan tal como sigue:

Las sustancias A y B son granuladas juntas. La mezcla obtenida es secada y luego aplastada. La mezcla aplastada es mezclada con las sustancia C. Las tabletas son preparadas a partir de la mezcla obtenida.

20.

EJEMPLO 57.

Se probaron algunos de los nuevos compuestos de acuerdo con la invención en ratas diabéticas, tratadas con alloxana (concentración de glucosa en la sangre 250-450 mg/100 ml) - ratas diabéticas. En una prueba se administró oralmente una dosis de 200 mg/kg y se efectuó entonces una

25.

curva de respuesta a la dosis.

Se determinó la concentración de glucosa en la sangre a intervalos de 0-5-24 horas después de la administración oral. En algunos casos se determinó una curva de respuesta de tiempo en 0-3-5-8-24 horas.

5.

La influencia del producto en las ratas cargadas con glucosa hiperglicémica y sobre ratas normales mediante la administración oral o intraperitoneal fue determinada también para algunos compuestos. La concentración de glucosa en la orina fue igualmente verificada y en muchos casos se efectuó el examen farmacológico general.

10.

Algunos de los resultados son dados en las siguientes Tablas I - V, donde Δ medio es la disminución media de la concentración de glucosa en la sangre (mg/100 ml) en "n" experimentos en la hora citada y

15.

$$\Delta \% \text{ medio} = \frac{\Delta \text{ medio} \cdot 100}{\text{concentración media de glucosa en la}}$$

sangre al principio.

Todos los compuestos son aquellos de la fórmula I y los substituyentes A, B, C y D se refieren a aquellos dados en dicha fórmula.

20.

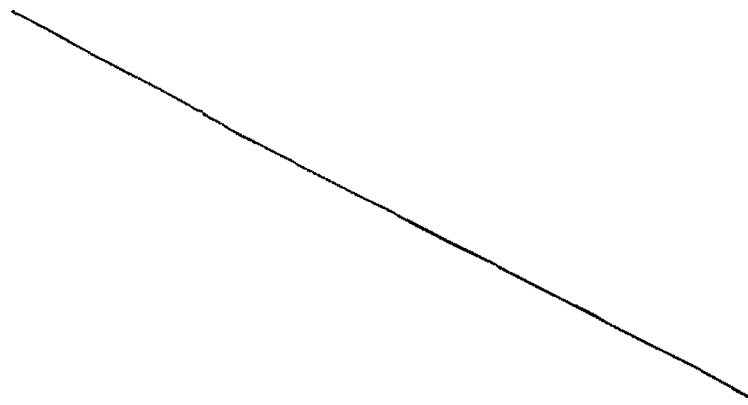


TABLA I

Ratas diabéticas tratadas con alloxana

A	B	C	D	n	dosis P.O. mg/ kg	horas después de la administración			
						Δ	$\Delta\%$	Δ	$\Delta\%$
C_6H_5	$COOC_2H_5$	H	H	10	200	46	24%	27	
$COOC_2H_5$	CH_3	CH_3	H	10	200	57		37	
$COOCH_3$	H	CH_3	H	62	200	104	24%	23	
$COOC_2H_5$	H	CH_3	H	10	50	40		10	
				10	100	81		18	
				40	200	139	39%	37	
$COOC_2H_5.HCl$	H	CH_3	H	15	200	165	48%	13	
$COOCH(CH_3)_2$	H	CH_3	H	20	200	118		36	
$COOCH_2CH(CH_3)_2$	H	CH_3	H	10	200	135	37%	60	16%
$COOH.HCl$	H	CH_3	H	15	200	160	49%	15	
$COOH$ (+)	H	CH_3	H	40	200	118	35%	44	
$COONH_3C(CH_2OH)_3$	H	CH_3	H	15	60	47		13	
				15	120	90		25	
				15	180	115	32%	33	
CH_2OH	H	CH_3	H	20	200	74		0	
$CH_2OCOC_3H_7$	H	CH_3	H	10	200	73		0	
$CH_2OCOCl(P)$	H	CH_3	H	15	200	100		0	
$COOCH_3$	H	$C(CH_3)_3$	H	10	200	80		31	
$COOCH_3$	H	C_6H_5	H	10	200	72		10	
$COOCH_3$	H	H	C_3H_7	10	200	73		7	
$COOC_2H_5$	H	CH_3	CH_3	10	200	142	41%	67	20%
$COONH_3C(CH_2CH)_3$ (+)	H	CH_3	C_2H_5	15	30	30		0	

TABLA I (Continuación)

A	B	C	D	n	dosis P.O. mg/kg	horas después de la administración			
						Δ	Δ%	Δ	Δ%
COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₂ H ₅	15	60	70		25	
				15	120	104		31	
				15	180	150	46%	50	15%
				15	360	150	44%	104	29%
				10	50	47		-	
				10	100	73		-	
				50	200	144	45%	80	25%
COOC ₂ H ₅ ·HCl	H	CH ₃	C ₂ H ₅	15	400	176	52%	97	28%
				15	200	146	46%	29	<10%
COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	10	200	154	47%	87	27%
COOCH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅	10	200	83	21%	64	16%
COONH ₃ ⁽⁺⁾ (CH ₂ CH ₂ OH) ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	10	200	170	50%	0	
Control fenformina				135	200	99	28%	0	

TABLA II

Ratas diabéticas cargadas de glucosa

COOC ₂ H ₅ ·HCl	H	CH ₃	H	10	100	53%	0
COOC ₂ H ₅ ·HCl	H	CH ₃	C ₂ H ₅	10	100	34%	
COONH ₃ ⁽⁺⁾ C(CH ₂ OH) ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	10	100	55%	0

TABLA III
Ratas normales

COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	H	10	200	23		11	
COOH	H	CH ₃	H	10	200	14.5		5	
CH ₂ OCOCl(P)	H	CH ₃	H	10	200	17		14	
COOH.HCl	H	CH ₃	H	10	100I.P.	-	21	0	
COOC ₂ H ₅ .HCl	H	CH ₃	C ₂ H ₅	10	50 I.P.	-	24%	0	
					100I.P.	-	>70%	0	5
(+) COONH ₃ C(CH ₂ OH) ₃	H	CH ₃	C ₂ H ₅	10	100I.P.		38%	0	15%

TABLA IV

Influencia de la concentración inicial de glucosa en la sangre en
Δ medio y Δ % (5 horas después de administración por os)

A	B	C	D	dosis P.O.	concentración inicial de glucosa en la sangre					
					< 290		290-380		> 380	
					Δ	Δ %	Δ	Δ %	Δ	Δ %
COOCH ₃	H	CH ₃	H	200	52	20	120	30	163	39
COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	H	200	85	35	127	37	233	55
COOH	H	CH ₃	H	200	85	37	156	45	196	48
CH ₂ OCOCl(P)	H	CH ₃	H	200	47	17	105	34	125	35
COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₂ H ₅	200	120	41	145	43	165	41
Control fenformina				200	135	44	95	26	50	8

TABLA V

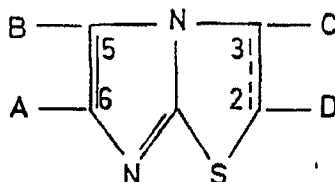
Influencia del tiempo sobre el Δ medio en ratas diabéticas tratadas con alloxana.

COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	H	200	5 horas Δ = 139
					8 horas Δ = 45
					24 horas Δ = 37
COOH	H	CH ₃	H	200	5 horas Δ = 118
					8 horas Δ = 69
					24 horas Δ = 44
COOC ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₂ N ₅	200	3 horas Δ = 82
					5 horas Δ = 144
					8 horas Δ = 107
					24 horas Δ = 80

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención :

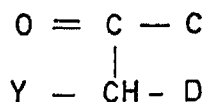
1. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiазoles de la fórmula general I



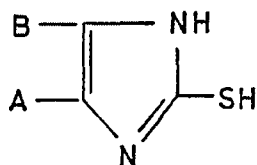
5. donde al menos uno de los substituyentes A, B, C y D significan uno de los siguientes radicales: $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CON} \leftarrow$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{X}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{OCOR}^1$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^1$, en el que n es un entero de 0 - 2, R significa un alquilo, arilo, aralquilo o radical alicíclico (recto o ramificado), un átomo de hidrógeno un catión i norgánico, por ejemplo sodio o calcio o un ión $\text{E}' \begin{array}{c} \text{E}'' \\ \text{E} \end{array} \text{NH}$ en el que E, E' y E'' pueden significar un hidrógeno, o el mismo o diferente hidroxialquilo, alquilo, alquilamino (Substituido opcionalmente), alquilcarbalcoxi o radical al quilcarboxi; significando el grupo $\text{N} \leftarrow$ una amina substituída o no substituída, amina cíclica o una hidroxilamina o grupo hidracino; X significa un átomo de halógeno, o un hidroxí, mercapto, alcoxi, ariloxi, o radical aralcoxi, o un grupo $\text{N} \leftarrow$; R^1 significa un alquilo, arilo, aralquilo o radical heterocíclico (completo o ramificado);
10. los substituyentes A, B, C y D que no significan ninguno de los grupos anteriores significan un átomo de hidrógeno
- 15.
- 20.

o un alquilo, arilo, aralquilo o radical heterocíclico (completo o ramificado); C y D junto con el enlace que conecta los mismos puede significar un radical cicloalifático; la línea discontinua significa cualquiera de los dos átomos de hidrógeno o un enlace C=C; o una de las sales de adición ácidas o sales cuaternarias de amonio aceptables fisiológicamente; excluyendo:

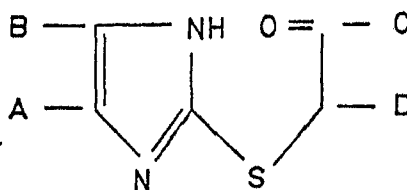
5. a. 2-Carbometil-3,5-dimetil-6-carboetoxi-imidazo(2,1-b) tiazol;
10. b. 3,5-dimetil-6-carboetoxi-imidazo(2,1-b)tiazol, caracterizado por el hecho de condensar un derivado alfa-halocarboxilo de la fórmula general II



- en la que C y D tienen el mismo significado definido antes, Y significa un halógeno y el grupo carbonilo puede ser protegido por un grupo fácilmente divisible con un derivado 2-mercapto imidazol de la fórmula general III
- 15.

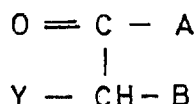


en la que A y B tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, para proporcionar un derivado tiocarbonilo de la fórmula general IV

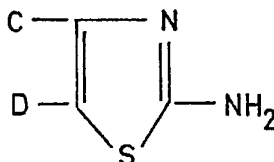


5. en la que A, B, C y D tienen el mismo significado que antes y, si se protegiese el compuesto carbonilo del derivado halocarbonilo de la fórmula general II, sometiendo el compuesto obtenido a una reacción de división acídica, dicho derivado tiocarbonílico de la fórmula general IV sería convertido en un compuesto de la fórmula general I con un reactivo adecuado mediante la ciclización y deshidratación.

10. 2. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiазoles, tal como se define en la reivindicación 1, de la fórmula general I, caracterizado por el hecho de condensar un derivado alfa-halocarbonilo de la fórmula general V



15. en la que A y B tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, e Y equivale a un átomo de halógeno, con un derivado 2-amino-tiazol de la fórmula general VI



en la que C y D tienen el mismo significado que en la reivindicación 1.

20: 3. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiазoles, tal como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que al menos uno de los substituyentes A, B, C y D significa (CH₂)₂COOR en el que R significa un catión inorgánico, por ejemplo sodio y cal

cio o un ión $E' - \frac{E''}{E} \Rightarrow NH$ en el que E, E' y E'' pueden significar un hidrógeno o el mismo o diferente radical hidroxialquilo, alquilo, alquilamino (opcionalmente sustituido), alquilcarbalkoxi o alquilcarboxi; donde el correspondiente imidazo-(2,1-b) ácido carboxílico tiazol se disuelve en un disolvente inerte y a la solución obtenida se agrega una solución de la base apropiada.

5.

10.

15.

20.

25.

4. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiazoles, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que el compuesto de la fórmula general I obtenido es convertido en otro compuesto por métodos conocidos por sí.

5. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiazoles, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que las sales de adición ácidas del compuesto de la fórmula general I son preparadas mediante la reacción de dicho compuesto con el ácido correspondiente.

6. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiazoles, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que la sal amónica cuaternaria del compuesto de la fórmula general I es preparada mediante la reacción de dicho compuesto con un éster adecuado del ácido deseado.

7. Procedimiento para la obtención de imidazo-(2,1-b)tiazoles.

Todo ello según queda descrito en la presente memoria y resumido en las reivindicaciones contenidas al

final de la misma, establecidas de acuerdo con el artículo 100 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial y que comprenden en conjunto cincuenta hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 9 de abril de 1975

PLANTEX LTD.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom, positioned below the typed name PLANTEX LTD.