

Int. Cl.²: C07D//A61K

437.624

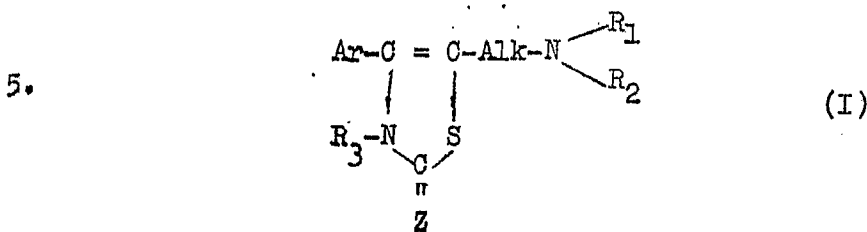
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4-ARIL-5-AMINOAL-
QUIL-4-TIAZOLIN-2-ONAS Y SUS DERIVADOS", a favor de la firma
italiana ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.r.l., residente
en MILAN (Italia), Via Carnia 26.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una serie de compuestos
de la fórmula general (I)



10. En dicha fórmula Ar representa un grupo de arilo
carbocíclico. En particular es un grupo de arilo monocar-
bocíclico, como fenilo o fenilo sustituido, que puede te-
ner uno o mas substituyentes iguales o diferentes; los subs-

BAD ORIGINAL

- tituyentes son alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc, trifluorometilo, alcoxilo inferior, por ejemplo metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo, n-butiloxilo, etc., alqueniloxilo inferior, por ejemplo, viniloxilo, aliloxilo, etc., alquilendioxilo inferior, por ejemplo metilendioxilo, etc., halógeno, por ejemplo fluor, cloro, bromo etc., alquilmercapto, por ejemplo metilmercapto, etilmercapto, etc., nitro, amino, amino sustituido, tal como N,N-dialquilamino, inferior, por ejemplo
5. N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, etc.

- El radical de arilo carboxílico puede ser también un radical bicíclico como naftilo, 1-naftilo o 2-naftilo, o naftilo sustituido por uno o mas substituyentes iguales o diferentes, por ejemplo alquilnaftilo, trifluorometilnaftilo, alcoxinaftilo, alqueniloxinaftilo, halogenonaftilo, aminonaftilo, etc.
- 15.

Alk representa una cadena de átomos de carbono saturada o insaturada y lineal o ramificada que comprende de 1 a 3 átomos de carbono.

20.
$$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$$
 representa un grupo amino, sustituido o de otro modo, en donde los substituyentes son especialmente átomos de hidrógeno o alquilos inferiores, arilos carbocíclicos monocíclicos, particularmente fenilo, arilalquilos inferiores monocarbocíclicos, particularmente fenilalquilo.
- 25.

Los grupos amínicos N-monosustituídos son, por consiguiente, N-alquilamino, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, etc., N-cicloalquilamino, por ejemplo N-ciclohexilamino, N-hidroxi-alquilamino, por

ejemplo N-2-hidroxi-etilamino, N-arilalquilamino, por ejemplo bencilamino, fenetilamino, 3,4-dimetoxifenetilamino, etc., N-ariloxialquilamino, por ejemplo fenoxi-isopropilamino, N-dialquilaminoetilamino, por ejemplo N',N'-dietilaminoetilamino, y N-arilamino, por ejemplo N-fenilamino o N-fenilamino sustituido.

Los grupos amínicos N,N-disustituídos son N,N-dialquilamino, por ejemplo N,N-dimetilamino, N-metil-N-etilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-di-isopropilamino, N-metil-dietilaminoetilamino, etc., o N-cicloalquil-N-alquilamino en donde el cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos, por ejemplo N-ciclopentil-N-metilamino, N-ciclohexil-N-etilamino, etc., N-alquilo inferior-N-fenilalquilamino, por ejemplo N-bencil-N-metilamino, N-etil-N-feniletilamino, N-metil-N-fenetilamino, etc., o cualquier otro grupo amínico disustituído tal como N-hidroxi-alquil-N-alquil-amino en donde el hidroxilo está separado del nitrógeno por, a lo menos, dos átomos de carbono, por ejemplo N-etil-N-(2-hidroxi-etil)-amino, etc., o N,N-dihidroxi-alquilamino, por ejemplo N,N-di(2-hidroxi-etil)-amino, etc.

El radical $N \begin{matrix} \swarrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$ puede ser un grupo N,N-alquilenamínico en donde el alquileno tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo 1-pirrolidino, 1-piperidino, 1-[4-(p-clorofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridino], 2-metil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidino, 4-hidroxi-4-p-clorofenil-1-piperidino, 7,12-dioxa-3-azaspiro[5,6]-dodec-3-ilo, 4-carboxamino-4-fenil-1-piperidino, m4-benzoilamin-1-piperidino, 4-p-fluorobenzoil-1-piperidino, etc., 1,N,N-(1,6-hexilen)-imino,

- 1-N,N-(1,7-heptilen)-imino, etc., N,N-oxo-alquilenimino en donde el alquileno tiene, de preferencia, 4 átomos de carbono, por ejemplo 4-morfolino, N,N-tio-alquilenimino, en donde el alquileno tiene, de preferencia, 4 átomos de carbono, por
5. ejemplo 4-tiomorfolino, etc., o N,N-azaalquilen-imino en donde el alquileno tiene de 4 a 6 átomos de carbono o en donde el nitrógeno "aza" puede estar substituído por ejemplo por alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc., hidroxialquilo inferior; por ejemplo hidroxietilo, alcoxialquilo inferior, por ejemplo metoxietilo, alcoiloxialquilo inferior, por ejemplo acetoxietilo, arilalquilo inferior, por ejemplo bencilo, difenilmetilo, 2-feniletilo, 2-3'-indoliletilo, o por un arilo monocarbofólico, de preferencia fenilo, substituído o insubstituído por átomos de halógeno o alquilo,
10. alcoxilo inferior o grupos nítricos, por ejemplo fenilo, 2-tolilo, 2,3-xililo, 4-clorofenilo, 2-metoxifenilo, etc., o finalmente por un arilo monocarbofólico heterocíclico, por ejemplo 2-piridina, 2-furano, 2-tiofeno, 2-pirimidina, etc., y que puede estar representado por piperacino, 4-metil-l-piperacino,
20. 4-etil-l-piperacino, 4-(2-hidroxietil)-l-piperacino, 4-(2-acetoxietil)-l-piperacino, 4-bencil-l-piperacino, 4-[2'-(3'-indolil)-etil]-l-piperacino, 4-fenil-l-piperacino, 4-p-clorofenil-l-piperacino, 4-2'-metoxifenil-l-piperacino, 4-2'-piridil-l-piperacino, 4-3'-piridil-l-piperacino, 4-(2'-pirimidil)-l-piperacino, etc.

25.

Z representa un átomo de oxígeno o de azufre,

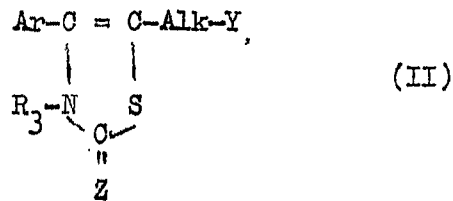
R₃ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior lineal o ramificado, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc., o un hidroxialquilo inferior libre o

- eterificado, por ejemplo 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2'-hidroxietoxietilo, etc., un arilalquilo, por ejemplo bencilo, un dialquilaminoalquilo, por ejemplo N,N-dietilaminoetilo, o un acilo alifático inferior, por ejemplo acetilo, propionilo, carbamoilo, N-alkilcarbamoilo, N-fenilcarbamoilo, N-alkiltiocarbamoilo, N-feniltiocarbamoilo, etc., o un acilo aromático, substituído o de otro modo por átomos de halógeno o grupos metoxilícos, por ejemplo benzoilo, p-clorobenzoilo, p-metoxibenzoilo, 3,4,5-trimetoxibenzoilo, etc.

El invento se refiere también al procedimiento para la preparación de sustancias de la fórmula general (I).

Estas sustancias pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general (II)

15.



20. en donde Ar, R₃, Z tienen el significado antes indicado, Alk representa una cadena de 2 a 3 átomos de carbono, e

Y es un átomo de halógeno,

con las aminas $\text{HN} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$.

25.

Pueden obtenerse también sustancias de la fórmula general (I), siendo R₃ distinto de hidrógeno, a partir de productos de la fórmula general (I) en donde R₃ sea un átomo de hidrógeno, por medio de alquilación o acilación, eventualmente después de preparar la sal sódica, con compuestos de la

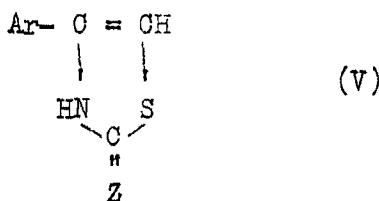
fórmula general R_3X en donde R_3 tiene el significado antes indicado y X representa un átomo de halógeno o un radical to-sílico, o el radical acílico de unanhídrido.

5. Los agentes alquilantes utilizados pueden ser óxi-dos de alqueniolo, por ejemplo óxido de etileno u óxido de pro-pileno, y los agentes de acilación pueden ser isocianatos de la fórmula R_4NCO en donde R_4 represente un grupo de alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo o arilo monocarbocíclico, por ejemplo fenilo, o los isotiocianatos correspondientes de la fórmula general R_4NCS .

10.

Por último, los productos de la fórmula general I pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula general (V)

15.



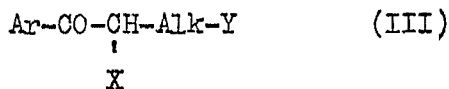
en donde

20.

Ar y Z tienen el significado antes indicado, mediante condensación de Mannich con aldehidos y las aminas respectivas.

25.

Los productos intermediarios de la fórmula general II, en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno y Z es un átomo de oxígeno, se obtienen haciendo reaccionar los compues-tos de la fórmula general (III)

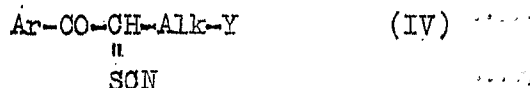


en la que

X e Y representan átomos de halógeno y

Ar y Alk tienen el significado antes indicado,

con tiocarbamato amónico ($\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{SNH}_4$) en un ambiente alcohólico bajo condiciones calientes, o con tiocianatos alcalinos en un ambiente hidroalcohólico bajo condiciones calientes; en este último caso las sustancias (IV) se forman como productos intermedarios.



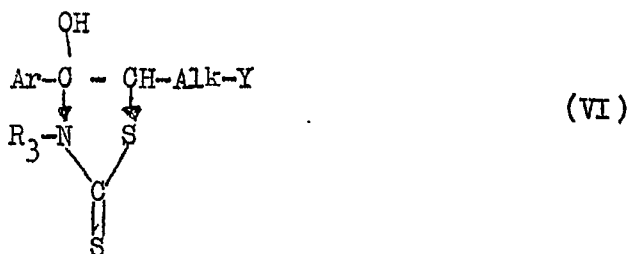
10. que proporcionan productos de la fórmula II mediante tratamiento bajo condiciones calientes con ácidos orgánicos o inorgánicos (ácido clorhídrico, o una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico).

15. Los productos de la fórmula general (II) en donde R_3 es distinto de hidrógeno y Z representa un átomo de oxígeno pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general (III) con tiocarbamatos N-sustituídos de etilo de la fórmula general $\text{R}_3-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OEt}$ en dioxano bajo condiciones calientes.

20. Los productos de la fórmula general (II) en donde R_3 es un átomo de hidrógeno y Z un átomo de azufre pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula general (III) haciéndolos reaccionar con ditiocarbamato amónico bajo condiciones calientes en un ambiente alcohólico.

25. Los productos de la fórmula general (II) en donde R_3 es distinto de hidrógeno y Z es un átomo de azufre pueden obtenerse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general (III) con ácido ditiocarbámico N-monosustituído bajo condiciones calientes en un ambiente alcohólico; en este caso

Las sustancias(IV) se forman como productos intermediarios,



5.

y proporcionar compuestos de la fórmula II mediante tratamiento, bajo condiciones calientes, con ácidos orgánicos o inorgánicos (ácido clorhídrico, o una mezcla de ácido acético y ácido sulfúrico).

10.

Los productos de la fórmula general (II) en donde R_3 es distinto de un átomo de hidrógeno pueden obtenerse también a partir de los productos de la fórmula general III en donde R_3 represente un átomo de hidrógeno, mediante alquilación o acilación, eventualmente después de preparar la sal sódica, con compuestos de la fórmula general R_3X , en donde R_3 y X tienen el significado antes indicado, o mediante alquilación con óxidos de alquileo o acilación con isocianatos R_4NCO o isotiocianatos R_4NCS en donde R_4 tiene el significado antes indicado.

15.

20.

Los productos de la fórmula general (V) se obtienen a partir de los compuestos de la fórmula $\text{Ar-CO-CH}_2\text{-X}$, en donde X representa un átomo de halógeno y Ar tiene el significado antes indicado, utilizando los métodos ya descritos para la síntesis de los compuestos de la fórmula general(II).

25.

Para la síntesis de los productos de la fórmula general (III) debe hacerse referencia a los métodos expuestos en la solicitud de patente italiana nº 23444 A/72 depositada el 22.4.1972, de la presente peticionaria.

- Las sales de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse con ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, etc, y con ácidos carboxílicos orgánicos como acético, propiónico, glicólico, malónico, succínico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, glucarónico, benzoico, mandólico, silicólico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, pamoico, nicotínico e isonicotínico, etc., o con ácidos sulfónicos orgánicos tales como metansulfónico, etansulfónico, 2-hidroxi-etansulfónico, etan-1,2-disulfónico, p-toluensulfónico, naftalen-2-sulfónico, etc. Las mono o polisales se forman según los grupos salificables presentes en las moléculas. Las sales y complejos de los compuestos de la fórmula general (I) pueden prepararse con metales alcalinos como sodio y potasio, o metales pesados tales como cobre y zinc.
- 5.
- 10.
- 15.

Los productos de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen considerable actividad sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular, y actividad antiinflamatoria, adrenolítica y anti-úlceras.

20.

Estos productos pueden administrarse por vía oral, mediante inyección o por el recto utilizando formulaciones farmacéuticas apropiadas en forma sólida, líquida o en suspensión (pastillas, cápsulas, viales, jarabes, supositorios, etc.).

25.

Las tablas que se exponen a continuación resumen ciertas características farmacológicas de varios términos descritos en la presente solicitud, cuyos símbolos tienen el

significado siguiente:

- LR 599: 4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-
-4-tiazolin-2-ona
5. LR 602: 4-p-fluorofenil-5-beta-di etilaminoetil-4-tia -
zolin-2-ona
- LR 613: clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta- $\left[\begin{array}{l} \text{4'-hi} \\ \text{droxi-4'-p-clorofenil} \end{array} \right]$ -piperidino- $\left[\begin{array}{l} \text{etil-4-tia} \\ \text{zolin-2-ona} \end{array} \right]$
10. LR 616: maleato de 4-p-fluorofenil-5-beta-(N-metilfene -
tilamino)-etil-4-tiazolin-2-ona
- LR 617: clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta-piperidino-
etil-4-tiazolin-2-ona
- LR 618: clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta-morfolino-
etil-4-tiazolin-2-ona
15. LR 620: maleato de 4-p-metoxifenil-5-beta-(N-metilfenetil-
amino)-etil-4-tiazolin-2-ona
- LR 628: maleato de 4-p-clorofenil-5-beta-(N-metilfenetil-
amino)-etil-4-tiazolin-2-ona
- LR 630: maleato de 4-fenil-5-beta-(N-metilfenetilamino)-
-etil-4-tiazolin-2-ona
20. LR 637: 4-fenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tia -
zolin-2-ona
- LR 638: 4-p-clorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-
-4-tiazolin-2-ona
25. LR 639: 4-p-metoxifenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-
-4-tiazolin-2-ona
- LR 648: clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta- $\left[\begin{array}{l} \text{7,12-dioxa} \\ \text{-3-azaspiro} \end{array} \right] \left[\begin{array}{l} \text{5,6} \\ \text{dodeca-3-11} \end{array} \right]$ -etil-4-tiazolin-2-ona

- LR 652: 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona
- LR 653: 3-acetil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona
5. LR 659: 4-p-clorofenil-5-piperidinometil-4-tiazolin-2-ona
- LR 660: 4-p-clorofenil-5-(N'-fenilpiperacino)-metil-4-tiazolin-2-ona

M E T O D O S

10. Fibrilación por CaCl₂ de la rata anestesiada con uretano (1 g/kg) ip

Se siguió el método descrito por Malinow y colaboradores (Rev. Argent. Cardiol., 19, 120, 1952), que consiste en inducir fibrilación cardíaca mediante la administración de 2 cc/kg por vía intravenosa de una solución al 8% de CaCl₂ a ratas pretratadas por vía intravenosa con dosis escalonadas de antiarrítmicos. La DE₅₀ se calculó para cada fármaco activo.

15. Arritmias mediante estímulo eléctrico de la aurícula de conejo aislado

20. Se siguió el método descrito por Dawes (Brit. J. Pharmacol., 1, 90 1946), que consiste en estimular eléctricamente una aurícula de conejo aislado con progresivo aumento de la frecuencia (manteniendo constantes los otros parámetros) hasta que la aurícula ya no puede seguir el ritmo impuesto. Resultó posible calcular la DE₃₀ en presencia de concentraciones escalonadas de sustancias antiarrítmicas.

25. Agregación de plaquetas del conejo "in vitro"

Se siguió el método de Fregnan (Pharmacology, 7, 115: 1972). Se centrifuga sangre tomada de conejos despiertos en

presencia de citrato sódico (3,8%) a 350 g durante 10 minutos, de modo que se separe el plasma rico en plaquetas (PRP) del resto. La agregación de las plaquetas se lleva a cabo poniendo el PRP en contacto con dosis adecuadas de difosfato

5. sódico de adenosina en presencia de un posible inhibidor o su vehículo. La medición de la agregación se lleva a cabo de forma continua según un método turbidimétrico. La DE_{50} representa la dosis que reduce la curva de agregación en un 50%.

Edema por carragenina en la rata despierta

10. La actividad anti-inflamatoria se evaluó de conformidad con el método de Winter y colaboradores (Proc. Soc. Exp. Biol., 111, 544, 1962) inyectando endoperitonealmente los productos bajo examen una hora antes de inducir flogosis mediante la inyección de 0,05 cc de una suspensión al 1% de carragenina (intradérmicamente en la porción plantar de una pata posterior).

15. La diferencia entre el volumen de la pata determinado pletismográficamente una hora antes y el medido tres horas después de la carragenina da una idea precisa de la actividad de los productos. Cuando fue posible se calculó la DE_{30} .

Inhibición de la motilidad espontánea en el ratón

20. Esta se evaluó siguiendo un método actofotométrico, que consiste en disponer el ratón, 30 minutos después de tratamiento oral con el fármaco o el vehículo, en una jaula provista de una célula fotoeléctrica y contar el número de veces que pasa frente a la célula fotoeléctrica durante una permanencia de 10 minutos. Resultó posible calcular una DE_{50} con casi todos los productos examinados.

25.

Actividad cataléptica en el ratón

- Esta se evaluó disponiendo los animales, previamente tratados o de otro modo, con sus patas anteriores apoyadas sobre un corcho de 4,5 cms de alto, siendo abandonada inmediatamente esta posición por los animales testigos pero mantenida durante un período de tiempo mayor o menor en relación con la actividad cataléptica del fármaco bajo examen. Cuando fue posible se calculó la DE_{50} .

Pellizcado de la cola del ratón

10. Para evaluar la actividad analgésica se siguió el método descrito por Bianchi y colaboradores (Brit. J. Pharmacol., 9, 280, 1954) que consiste en aplicar una pinza arterial a la base de la cola de animales tratados por vía oral 30 minutos antes con el fármaco bajo examen, observando que los animales testigos reaccionan al dolor gimiendo.

Antagonismo frente a la letalidad mediante noradrenalina en la rata

- Los animales se tratan con una dosis de noradrenalina (0,5 mg/kg) que es letal al 100% en los animales.
20. La actividad se calcula según el número de animales que no mueren después de la previa administración del fármaco bajo examen una hora antes de la agonía. Cuando fue posible se calculó la DE_{50} .

Antagonismo frente a convulsiones por descarga eléctrica en el ratón

25. Este se evaluó observando la protección proporcionada mediante el tratamiento previo con el fármaco (30 minutos) contra convulsiones tónicas obtenidas aplicando una corriente de 35 voltios a los globos de los ojos.

Úlceras por constricción en la rata

Se siguió el método descrito por Rossi y Colaboradores (Compt. Rend. Soc. Biol. 150, 2124, 1956) en donde se induce la formación de úlceras gástricas immobilizando al

5. animal, en un estado de ayuno durante 48 horas, en una red durante un período de 4 horas.

La protección proporcionada por el tratamiento con el fármaco bajo examen antes de comenzar el período de constricción se evalúa contando las úlceras y el número de sujetos sin úlcera.

10.

TABLA

Compuesto probado	Toxicidad aguda, DL ₅₀ en el ratón mg/kg ip.	Inhibición de la motilidad espontánea en el ratón DE ₅₀ (+) mg/kg os	Actividad cataléptica en el ratón DE ₅₀ (+) mg/kg os	Actividad analgésica sistémica, por pellizcado de cola de ratón mg/kg os	% de act.
LR 599	>1000	69,2	200,0	200	30
LR 602	125	30,0		26	30
LR 613	300	18,0	32,4	60	10
LR 616	225	40,0	(40 = ∅)	40	∅
LR 617	100	19,6			
LR 618	250	60,0	60,0	60	40
LR 620	100	(26 = ∅)		26	∅
LR 628	400	100,0		100	∅
LR 630	750	60,0	180,0	180	∅
LR 637	1000	200,0	200,0	200	30
LR 638	>1000	200,0	200,0	200	10
LR 639	>1000	33,0	88,0	200	∅
LR 648	125	(26 = 20)		26	∅
LR 652	> 1000	23,0	52,4	200	∅

TABLA (Continuación)

Compuesto probado	Toxicidad aguda, DL ₅₀ en el ratón mg/kg ip.	Inhibición de la motilidad espontánea en el ratón DE ₅₀ (+) mg/kg os	Actividad cataleptica en el ratón DE ₅₀ (+) mg/kg os	Actividad analgésica sistémica, por pellizcado de cola de ratón mg/kg os % de act.	
LR 653	420	11,6	80,0	100	20
LR 659	>1000			200	∅
LR 660	>1000	100,0		200	∅

Compuesto probado	Actividad anti-inflamatoria de edema en la rata por carragina DE ₃₀ (+) mg/kg ip.	Actividad alfa-adrenolítica letal NA en la rata DE ₅₀ (+) mg/kg os	Actividad anticonsulsiiva por descarga eléctrica en el ratón mg/kg % de act.		Actividad antiúlcerosa, úlcera por fatiga de la rata		
			mg/kg	% de act.	mg/kg ip	Ratas protegidas %	Reducción de úlceras %
LR 599	(200=20)	45	200	∅	30	20	48
LR 602		(7=∅)	26	∅	10	50	65
LR 613	(60=15,2)	(15=20)	60	10	30	60	80
LR 616	54	5,5	40	∅	30	10	∅
LR 617		(5=∅)			10	10	17
LR 618	(60=9.8)	(15=∅)	60	10	30	50	71
LR 620	36	5	26	20	10	∅	∅
LR 628	35	8	100	∅	30	∅	∅
LR 630	145	16	180	10	30	10	∅
LR 637	(200=11,6)	18	200	20	10	57	86
LR 638	(200=14)	(50=∅)	200	10	10	60	63
LR 639	(200=8.1)	45	200	∅	10	30	28
LR 648		(7=∅)	26	20	10	10	32
LR 652	163	13,3	200	40	30	50	68
LR 653	(100=25.4)	12,8	100	20			
LR 659			200	30	10	50	50
LR 660			200	20	10	50	50

(+) = En ausencia de la DE₃₀ o DE₅₀ la cantidad de substancia en mg/kg y la actividad porcentual respectiva se indican entre parentesis.

Compuesto probado	Toxicidad aguda		Actividad antiarrítmica					Actividad de antiagregación de plaquetas <u>in vitro</u> DE ₅₀ mg/oc
	ratón DL ₅₀ mg/kg ip	rata DL ₅₀ mg/kg iv	CaCl ₂ rata anestesiada DE ₅₀ mg/kg iv	I.T. (1)	Estímulo eléctrico en la aurícula de conejo aislado DE ₃₀ mcg/oc DT mcg/cc		I.T. (2)	
LR 602	125	84	3,5	24	10,0	300	30,0	0,80
LR 617	100	62	4,0	15	4,3	300	69,0	0,80
LR 618	250	130	15,0	9	35,4	300	8,5	0,65
LR 620	100	24	2,0	12	1,0	30	30,0	0,65

(1) = Índice terapéutico obtenido de la relación DL₅₀ en rata iv/DE₅₀

(2) = Índice terapéutico obtenido de la relación DT (dosis que abolé la contracción espontánea de la aurícula)/DE₃₀.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, sin que impliquen limitación del mismo.

Los puntos de fusión y ebullición no están corregidos.

La identidad de las sustancias y su pureza se ha determinado mediante análisis elementales de carbono, hidrógeno y nitrógeno (y halógenos cuando se hallaron presentes), infrarrojos. R.M.N. y espectro ultravioleta.

EJEMPLO 1.

Clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta-[4'-hidroxi-4'-p-clorofenil)-piperidino]-etil-4-tiazolin-2-ona

Se calienta en un tubo cerrado, durante 35 horas, una mezcla de 10 g de 4-p-fluorofenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona, 16,4 g de 4-hidroxi-4-(p-clorofenil)-piperidina y cantidades catalíticas de KI en 200 cc de tolueno.

Se filtra el sólido presente y se sacude el filtrado con solución de HCl 1:1. Precipita un sólido que se disuelve en acetona y se reocrystaliza. P.F. = 192°C (en alcohol).

Los compuestos siguientes se preparan de modo análogo:

5. 4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona, punto de fusión = 192°C (en alcohol).
clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta-morfolinoetil-4-tiazolin-2-ona. P.F. = 262°C (en alcohol)
10. clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta-piperidinoetil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 272°C (en alcohol)
4-p-fluorofenil-5-beta-dietilaminoetil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 91°C (en hexano)
maleato de 4-p-fluorofenil-5-beta-(N-metilfenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 179°C (en alcohol)
15. maleato de 4-fenil-5-beta-(N-metilfenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 161°C (en alcohol)
maleato de 4-p-clorofenil-5-beta-(N-metilfenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 164°C (en alcohol)
20. maleato de 4-p-metoxifenil-5-beta-(N-metilfenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 171°C (en alcohol)
4-fenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona P.F. = 199°C (en alcohol)
25. 4-p-clorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 230°C (en alcohol)
4-p-metoxifenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 210°C (en alcohol)
clorhidrato de 4-p-fluorofenil-5-beta-[7,12-dioxo-3-azaspiro[5,6]-dodec-3-il]-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 205°C (en alcohol)

4-p-fluorofenil-5-beta(4'-benzoylamino-piperidino)-etil-
-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 213°C (en alcohol)
4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-o-metoxifenilpiperacino)-etil-
-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 181°C (en alcohol)

5. 4-fenil-5-beta-dimetilaminoetil-4-tiazolin-2-ona
P.F. = 115°C (en hexano).

La 4-p-fluorofenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-
-2-ona se prepara como sigue:

- Se hierve en reflujo durante 4 horas una mezcla
10. de 30 g de 1-p-fluorobenzoyl-1-bromo-3-cloropropano (prepa-
rado según la solicitud de patente italiana de la peticióna-
ria N° 23444 A/72 depositada el 22.4.1972), 11,5 g de tio-
cianato potásico, 120 cc de etanol y 6 cc de H₂O. Se filtra
el sólido precipitado mientras se encuentra caliente y del
15. filtrado precipitado, con el enfriamiento, 1-p-fluorobenzoyl-
-1-tiociano-3-cloropropano.

- Se hierven en reflujo durante 4 horas 22,1 g de
este último compuesto, 66 cc de ácido acético glacial y 11 cc
de H₂SO₄ concentrado. Se separa el ácido acético de la masa
20. reaccional bajo presión reducida y se extrae el residuo con
cloroformo mientras está caliente. Se evapora la solución clo-
rofórmica hasta sequedad bajo presión reducida y se recrista-
liza el residuo, P.F. = 138°C (en alcohol isopropílico).

- Los compuestos siguientes se preparan de modo aná-
25. logo:

4-fenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 129°C
(en alcohol isopropílico)
4-p-clorofenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona, P.F. =
176°C (en alcohol isopropílico)

4-p-metoxifenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona,
P.F. = 133° C (en alcohol isopropílico).

EJEMPLO 2.

3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-
5. -4-tiazolin-2-ona

Se adiciona una solución de 0,69 g de sodio en 80 cc de metanol absoluto a una suspensión de 11,5 g de 4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona en 150 cc de metanol absoluto. Se calienta ligeramente durante 15 minutos y se adicionan 14 g de yoduro de metilo.

Se calienta la solución bajo reflujo durante 2 horas y luego se evapora hasta sequedad bajo vacío.

Se redisuelve el residuo en benceno caliente, se filtra y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo vacío. P.F. = 130°-2° C (en alcohol).

De modo análogo se prepara el compuesto siguiente: 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta/(4'-hidroxi-4'-p-clorofenil)-piperidino/-etil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 137° C (en alcohol isopropílico).

20. EJEMPLO 3.-

Oxalato de 3-metil-4-fenil-5-beta-(N-metil-fenetilamino)
-etil-4-tiazolin-2-ona.

Se calienta bajo reflujo, durante 35 horas, una solución de 6 g de 3-metil-4-fenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona, 6,4 g de N-metilfenetilamina y cantidades catalíticas de KI en 150 cc de tolueno. Se filtra y se sacude el filtrado con HCl diluido. Se alcaliniza la fase acuosa con amoníaco y se extrae con cloroformo. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad. El residuo se transforma en el oxa-

lato correspondiente. P.F. = 187°C (en alcohol).

De modo análogo se preparan los compuestos siguientes:

5. maleato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-fenetilaminoetil-4-tiazolin-2-ona. P.F. = 178°C (en alcohol isopropílico)
- clorhidrato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-(3',4'-dimetoxifenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-ona. P.F. = 169°C (en alcohol).

10. La 3-metil-4-fenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona se prepara del modo siguiente:

Se calienta bajo reflujo, durante 10 horas, una solución de 21,9 g de 1-benzoil-1-bromo-3-cloropropano y 5 g de N-metil-tiocarbamato de etilo en 50 cc de dioxano. Se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. P.F. = 88-90°C

15. (en hexano).

El compuesto que sigue se prepara de modo análogo: 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-ona. P.F. = 89°C (en hexano).

EJEMPLO 4.

20. 3-acetil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona

25. Se adicionan 21,4 g de anhídrido acético a una solución de 8,2 g de 4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona en 40 cc de piridina anhidra. Se calienta bajo reflujo durante 20 horas. Se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y luego se calienta el residuo con hexano y se filtra.

El filtrado se evapora hasta sequedad. P.F. = 103°C (en alcohol).

De modo análogo se prepara el compuesto siguiente:
3-acetil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-o-metoxifenilpiperacino)-
etil-4-tiazolin-2-ona. Punto de fusión = 99°C (en alcohol).

EJEMPLO 5.

5. Clorhidrato de 3-metil-4-fenil-5-beta-(3',4'-dimetoxi-
fenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-tiona

- Se calienta bajo reflujo, durante 66 horas, una so-
lución de 3 g de 3-metil-4-fenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-
-2-tiona, 4,05 g de 3,4-dimetoxifenetilamina y cantidades ca-
tálíticas de KI en 50 cc de tolueno. Se filtra el sólido pre-
sente y se sacude el filtrado con HCl diluido, Se alcaliniza
la fase acuosa separada con amoníaco y se sacude con cloroformo.
Se seca la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ y se efa-
pora hasta sequedad. El clorhidrato se obtiene del residuo
con HCl alcohólico. P.F. = 221°C (en alcohol).

15. De modo análogo se preparan los compuestos siguien-
tes:

- oxalato de 3-metil-4-fenil-5-beta-fenetilaminoetil-4-
-tiazolin-2-tiona, P.F. = 228°C (en alcohol)
20. 3-metil-4-fenil-5-beta-(N-metilfenetilamino)-etil-4-
-tiazolin-2-tiona. P.F. = 73-6°C (en hexano)
- maleato de 3-metil-4-fenil-5-beta-fenoxi-isopropilamino-
-etil-4-tiazolin-2-tiona, P.F. = 179°C (en alcohol)
- maleato de 3-metil-4-fenil-5-beta-isopropilamino-etil-
-4-tiazolin-2-tiona, P.F. = 228°C (en alcohol)
25. clorhidrato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-dietila-
mino-etil-4-tiazolin-2-tiona. P.F. = 160°C (en alcohol
isopropílico)
- clorhidrato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N-metil-

fenetilamino)-etil-4-tiazolin-2-tiona. P.F. = 195°C (en alcohol isopropílico)

clorhidrato de 3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-fenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-tiona, P.F. = 270°C (en alcohol).

5.

La 3-metil-4-fenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-tiona se prepara como sigue:

Se adiciona lentamente una solución de 33 g de l-benzoil-l-bromo-3-cloropropano en 150 cc de alcohol absoluto a una suspensión de 20 g de N-metil-ditiocarbamato metilamónico en 150 cc de alcohol absoluto. Se agita durante 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se redisuelve el residuo en cloroforno, se lava con agua y se seca la fase orgánica separada sobre Na₂SO₄ y luego se evapora hasta sequedad.

10.

Se calienta el residuo bajo reflujo durante 2 horas con 200 cc de HCl al 20%. Se filtra el sólido presente, P.F. = 116°C (en alcohol).

15.

De modo análogo se prepara el compuesto siguiente:

3-metil-4-p-fluorofenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-tiona, P.F. = 105°C (en alcohol).

20.

La 4-p-fluorofenil-5-beta-cloroetil-4-tiazolin-2-tiona, se prepara, asimismo, utilizando ditiocarbamato amónico y omitiendo el tratamiento en caliente con HCl. P.F. = 176°C (en alcohol).

25.

EJEMPLO 6.-

4-p-clorofenil-5-(N'-fenilpiperacino)-metil-4-tiazolin-2-ona

Se calienta bajo reflujo, durante 4 horas, una mez-

5. cla de 15 g de 4-p-clorofenil-4-tiazolin-2-ona, 2,12 g de paraformaldehído, 11,5 g de fenilpiperacina y 3,42 g de $ZnCl_2$ anhidro en 600 cc de metanol absoluto. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se disuelve el residuo en cloroformo y se sacude con una solución de HCl al 20%.

Se alcaliniza la fase clorhidrato con amoníaco y se sacude con cloroformo. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evapora bajo vacío, P.F. = 194°C (en alcohol).

10. De modo análogo se preparan los compuestos siguientes :

4-p-clorofenil-5-piperidinometil-4-tiazolin-2-ona

P.F. = 183°C (en alcohol)

4-p-clorofenil-5-(N-metilfenetilamino)-metil-4-tiazolin-2-ona, P.F. = 130°C (en alcohol)

15. 4-p-clorofenil-5-morfolinometil-4-tiazolin-2-ona

P.F. = 189°C (en alcohol).

La 4-p-clorofenil-4-tiazolin-2-ona se prepara como sigue:

20. Se calienta bajo reflujo, durante 30 minutos, una solución de 150 g de p-cloro- ω -bromo-acetofenona, 69 g de tiocianato potásico en 500 cc de alcohol y 36 cc de agua destilada.

25. Se filtra el sólido presente y después de secado se calienta bajo reflujo durante 3 horas en una solución de 470 cc de ácido acético y 80 cc de H_2SO_4 . El disolvente se separa bajo vacío. P.F. = 206°C (en alcohol).

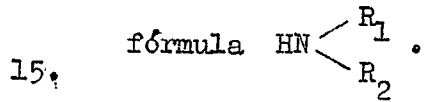
EJEMPLO 7

Clorhidrato de 3-metilaminocarbonil-4-p-fluorofenil-5-beta-(N'-o-metoxifenilpiperacino)-etil-4-tiazolin-2-ona

donde R₁ y R₂ pertenecen a los grupos definidos antes.

5. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en una variante de su realización, porque cuando en los compuestos de la fórmula general (I) R₃ representa un átomo de hidrógeno, se hacen reaccionar con grupos R₃X en donde R₃ tiene el significado expuesto en la reivindicación 1, o con óxidos de alquileo, con isocianatos de la fórmula R₄NCO o isotiocianatos de la fórmula R₄NCS, en donde R₄ representa un radical alquílico o arílico.

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque, particularmente, en su realización los compuestos de la fórmula general (V) se hacen reaccionar mediante condensación de Mannich con aldehidos y aminas de la



4.- Procedimiento para la preparación de 4-aril-5-aminoalquil-4-tiazolin-2-onas y sus derivados.


20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 27 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 Mayo 1975

P.a.

p. p.

JAIME ISERN



Firmado: JOSE F. NIETO