

443265

14 ENE. 1976

P.- 61.854

SB.nn.4193/BB.

25287

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1.1. CIB. E07D, A61K

PATENTE DE INVENCION

A nombre de SHIONOGI & CO., LTD.

ciudad japonesa.

establecida en 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku,

Osaka, Japón.

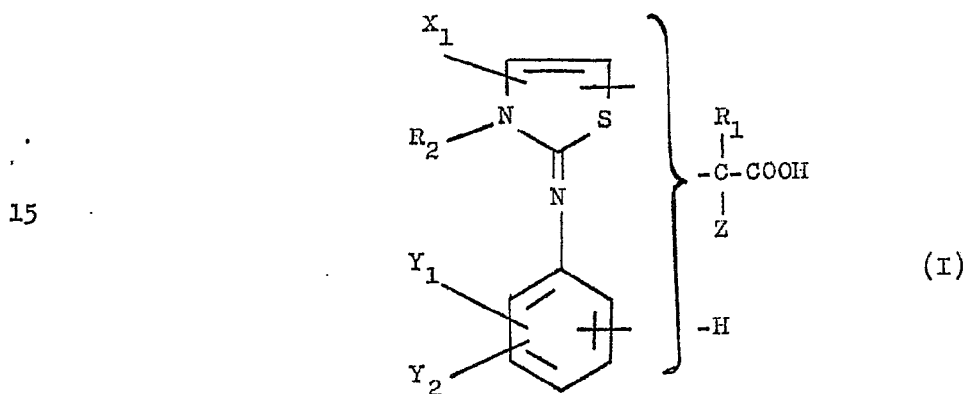
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIAZOLINA".

1.12.75

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tiazolina, a los compuestos intermedios y a las sales farmacéuticamente aceptables. Se refiere también al procedimiento para su preparación.

5 Los derivados de tiazolina citados y sus sales farmacéuticamente aceptables son medicamentos útiles que tienen actividades antiinflamatoria, analgésica, anti-reu-
mática y antipirética.

10 Los derivados de tiazolina están representados por la fórmula general:



20

donde X_1 representa hidrógeno o metilo, Y_1 e Y_2 representan cada uno hidrógeno, halógeno, alcoholo de C_{1-3} , alcoxido de C_{1-3} o trifluorometilo, R_1 representa hidrógeno, metilo o etilo, R_2 representa alcoholo de C_{1-3} o alqueni

25

1.12.75

lo de C_{3-5} , y Z representa hidrógeno, carboxilo o un grupo de éster carboxílico.

Las definiciones siguientes se refieren a las diversas expresiones usadas en toda esta Memoria descriptiva. La expresión "alcohilo de C_{1-3} " se refiere a radicales, tanto rectos como ramificados, que tienen de uno a tres átomos de carbono, y que incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo. La expresión "halógeno" se refiere a flúor, cloro y bromo. "Alcoxi de C_{1-3} " comprende radicales éter que tienen de uno a tres átomos de carbono, tales como los ilustrados en la expresión "alcohilo de C_{1-3} ". La expresión "alquenilo de C_{3-5} " incluye 2-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-metil-2-butenilo. La expresión "éster carboxílico" incluye los grupos carboxílicos modificados con los grupos éster usados comúnmente, tales como un grupo alcoxi, grupo aralcoxi, grupo ariloxi, grupo cicloalcoholoxi, y similares.

Los Y_1 e Y_2 individuales preferidos son hidrógeno y halógeno, y más preferiblemente halógeno, y lo más preferido es que sean cloro y flúor. El R_1 preferido es hidrógeno o metilo, y más preferiblemente metilo. El R_2 preferido es metilo o alilo, especialmente metilo. Como se ilustra en la fórmula general, el grupo $-CR_1ZCOOH$ puede sustituir, bien al anillo de tiazolina o al anillo de benceno. Cuando el grupo sustituye al anillo de benceno,

se sustituye preferiblemente la posición 3 ó 4, y más preferiblemente la posición 4.

El compuesto de fórmula general (I) en el que Z es un grupo carboxílico o un grupo de éster carboxílico puede usarse como compuesto intermedio de los derivados de tiazolina buscados en los que Z es hidrógeno. Los ésteres de los derivados de tiazolina de fórmula (I) también pueden usarse para obtener los compuestos buscados, y se incluyen en la presente invención. El resto de éster es el mismo ilustrado en la expresión "éster carboxílico".

Los siguientes son ejemplos de los derivados de tiazolina proporcionados por esta invención:

Acido 2- $\sqrt{3}$ -(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,
ácido 2- $\sqrt{3}$ -(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,
ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,
ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,
ácido 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,
ácido 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,
ácido 2- $\sqrt{2}$ -metoxi-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]acético,

1.12.75

denamino)fenil/acético,
 ácido 2-3-trifluorometil-4-(3,5-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/acético,
 ácido 2-4-cloro-3-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 5
 ácido 2-4,6-dicloro-3-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 ácido 2-6-fluoro-3-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 10
 ácido 2-4-metil-3-(3-etil-5-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 ácido 2-4-cloro-3-(3-propil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 ácido 2-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 15
 ácido 2-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 ácido 2-4-(3,5-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 20
 ácido 2-2-cloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 ácido 2-2-cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 ácido 2-3-cloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/propiónico,
 25

ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilid
 enamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$,3-dicloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-
 2-ilidenamino)fenilpropiónico,
 5 ácido 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-
 2-ilidenamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-
 ilidenamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$,5-difluoro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-
 10 ilidenamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -etoxi-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilide
 namino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$ -etil-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-
 ilidenamino)fenilpropiónico,
 15 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fluoro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-
 ilidenamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fluoro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilid
 enamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-
 20 ilidenamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilid
 enamino)fenilpropiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$ -metoxi-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilid
 enamino)fenilpropiónico,
 25 ácido 2- $\sqrt{2}$ -metil-3-cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-

-2-ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[2]-metil-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-
 -ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[2]-metil-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidena
 5 mino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[3]-metil-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-
 -ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[3]-metil-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilide
 namino)fenil]propiónico,
 10 ácido 2-[3]-propoxi-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilide
 namino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[3]-propil-4-(3,5-dimetil-4-tiazolin-2-
 -ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[2]-trifluorometil-4-(3-metil-4-tiazolin-
 15 -2-ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[3]-trifluorometil-4-(3-metil-4-tiazolin-
 -2-ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[4-(3-etil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fe
 nil]propiónico,
 20 ácido 2-[2]-cloro-4-(3-etil-4-metil-4-tiazolin-
 -2-ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[3,5-dicloro-4-(3-propil-4-tiazolin-2-
 -ilidenamino)fenil]propiónico,
 ácido 2-[2]-fluoro-4-(3-propil-4-metil-4-tiazo
 25 lin-2-ilidenamino)fenil]propiónico,

- ácido 2-{3-cloro-4- $\sqrt{3}$ -(2-propenil)-4-tiazolin-
 -2-ilidenamino}fenil}propiónico,
 ácido 2-{3-fluoro-4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-2-propenil)-4-
 -tiazolin-2-ilidenamino}fenil}-propiónico,
 5 ácido 2-{3-cloro-4- $\sqrt{4}$ -(3-metil-2-butenil)-4-tia
 zolin-2-ilidenamino}fenil}-propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$ -(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fe
 nil}butírico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -cloro-3-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-
 -ilidenamino)fenil}butírico,
 10 ácido 2- $\sqrt{6}$ -fluoro-3-(3-metil-4-tiazolin-2-ili
 denamino)fenil}butírico,
 ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenami
 no)fenil}butírico,
 15 ácido 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-
 -2-ilidenamino)fenil}butírico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fluoro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ili
 denamino)fenil}butírico,
 20 ácido 2- $\sqrt{2}$ -metoxi-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ili
 denamino)fenil}butírico,
 ácido 2- $\sqrt{3}$ -trifluorometil-4-(3,5-dimetil-4-tiazo
 lin-2-ilidenamino)fenil}butírico,
 ácido 2-(2-fenilimino-3,4-dimetil-4-tiazolin-
 -4-il)acético,
 25 ácido 2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-4-il)acé

tico,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3,5-diclorofenilimino)-3,5-dimetil-
-4-tiazolin-4-il]acético,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-fluorofenilimino)-3-metil-4-tia
zolin-4-il]acético,

5

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-metoxifenilimino)-3-metil-4-tia
zolin-4-il]acético,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorometilfenilimino)-3-metil-
-4-tiazolin-4-il]acético,

10

ácido 2-(2-fenilimino-3,4-dimetil-4-tiazolin-
-5-il)acético,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino)-3,4-dimetil-4-
-tiazolin-5-il]acético,

15

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3,5-diclorofenilimino)-3-metil-4-
-tiazolin-5-il]acético,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-fluorofenilimino)-3,4-dimetil-4-
-tiazolin-5-il]acético,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-metilfenilimino)-3-metil-4-tiazo
lin-5-il]acético,

20

ácido 2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-4-il)pro
piónico,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino)-3,5-dimetil-4-
-tiazolin-4-il]propiónico,

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetilfenilimino)-3-metil-4-
-tiazolin-4-il]propiónico,

25

1.12.75

ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-etilfenilimino)-3,5-dimetil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(2-fluorofenilimino)-3,5-dimetil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 5 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-metoxifenilimino)-3,5-dimetil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-metilfenilimino)-3-metil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-propoxifenilimino)-3,5-dimetil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 10 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorometilfenilimino)-3-metil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2-(2-fenilimino-3-etil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 15 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino)-3-propil-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(2-fluorofenilimino)-3-(2-propenil)-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fenilimino-3-(2-metil-2-propenil)-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 20 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fenilimino-3-(3-metil-2-butenil)-4-tiazolin-4-il]propiónico,
 ácido 2-(2-fenilimino-3,4-dimetil-4-tiazolin-5-il]propiónico,
 25 ácido 2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-5-il]propiónico

piónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino)-3,4-dimetil-4-
 -tiazolin-5-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3,5-diclorofenilimino)-3,4-dimetil-
 -4-tiazolin-5-il]propiónico,
 5 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(2-fluorofenilimino)-3,4-dimetil-4-
 -tiazolin-5-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-metoxifenilimino)-3,4-dimetil-4-
 -tiazolin-5-il]propiónico,
 10 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(2-metilfenilimino)-3,4-dimetil-4-
 -tiazolin-5-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3-trifluorometil)-3-metil-4-tiazol
 lin-5-il]propiónico,
 ácido 2-(2-fenilimino-3-etil-4-metil-4-tiazol
 15 lin-5-il)propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimetilfenilimino)-3-etil-4-tia
 zolin-5-il]propiónico,
 ácido 2-(2-fenilimino-3-propil-4-tiazolin-5-il)pro
 piónico,
 20 ácido 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino-3-propil-4-metil-
 -4-tiazolin-5-il)propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fenilimino-3-(2-propenil)-4-tiazolin-
 -5-il]propiónico,
 ácido 2- $\sqrt{2}$ -fenilimino-3-(2-metil-2-propenil)-
 -4-metil-4-tiazolin-5-il]propiónico,
 25

ácido 2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-4-il)butírico,

ácido 2-[2-(4-clorofenilimino)-3,5-dimetil-4-tiazolin-4-il]butírico,

5 ácido 2-[2-(3,5-diclorofenilimino)-3-metil-4-tiazolin-4-il]butírico,

ácido 2-[2-(2-fluorofenilimino)-3,5-dimetil-4-tiazolin-4-il]butírico,

10 ácido 2-[2-(4-trifluorometilfenilimino)-5-metil-4-tiazolin-4-il]butírico,

ácido 2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-5-il)butírico,

ácido 2-[2-(3,5-diclorofenilimino)-3,4-dimetil-4-tiazolin-5-il]butírico,

15 ácido 2-[2-(4-fluorofenilimino)-3,4-dimetil-4-tiazolin-5-il]butírico,

y sus ésteres y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 El derivado (I) de tiazolina de esta invención puede prepararse por muchos métodos, uno de los cuales empieza a partir del correspondiente derivado de tiazol.

Los procedimientos pueden mostrarse en el esquema que sigue

25

1.12.75

boxilo o un grupo de éster carboxílico se describe también en la Memoria descriptiva de dicha patente. Los compuestos pueden prepararse modificando el carbono alfa del resto de ácido acético con carbonato de dialcoholo, tal como carbonato de dietilo.

5
10
15
20
25

Como se muestra en el esquema anterior, el compuesto de partida (III) se somete a cuaternización. La cuaternización puede efectuarse con un agente cuaternizante, por ejemplo halogenuro de alcoholo (por ej. yoduro, bromuro o cloruro de alcoholos, tales como metilo, etilo, propilo o isopropilo), halogenuro de alqueno (por ej. yoduro, bromuro o cloruro de alqueno, tal como 2-propeno, 2-butenilo, 2-metil-2-propeno, 3-metil-2-butenilo), éster de alcoholo de ácido aromático sulfónico (por ej. éster de alcoholo de ácido bencenosulfónico, éster de alcoholo de ácido p-toluensulfónico), o sulfato de dialcoholo (por ej. sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo). Aunque no se requiere necesariamente un disolvente de reacción, puede usarse un disolvente neutro inactivo, por ej. un alcohol (por ej. metanol o etanol), un hidrocarburo (por ej. benceno, tolueno o xileno), un éter (por ej. éter o tetrahidrofurano), dimetilformamida o una mezcla de ellos. La reacción puede efectuarse a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta 150°C, durante 1 a 180 horas, aunque la temperatura de reacción y el tiempo

po de reacción pueden alterarse apropiadamente de acuerdo con otras condiciones de reacción. La reacción puede acelerarse aplicando presión.

La sal de amonio cuaternario resultante (II) se somete a una reacción de eliminación de ácido, simbolizada por (ii) en el esquema anterior. Del compuesto (II) pueden eliminarse ácido halohídrico o ácido sulfónico aromático. La reacción se efectúa con un agente de eliminación de ácido, por ej. un hidróxido de metal alcalino (por ej. hidróxido de sodio o hidróxido de potasio), un carbonato de metal alcalino (por ej. carbonato de sodio o carbonato de potasio), un carbonato ácido de metal alcalino (por ej. carbonato ácido de sodio o carbonato ácido de potasio) o amoníaco. La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente, por ej. agua, un hidrocarburo halogenado (por ej. cloroformo o cloruro de metileno), un hidrocarburo (por ej. benceno, tolueno o xileno) o un éter (por ej. éter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter de dialcoholo de etilenglicol, o diglicima). La reacción puede efectuarse agitando el compuesto (II) con el agente eliminador de ácido antedicho, en presencia o ausencia de disolvente.

El producto resultante puede hidrolizarse si es necesario. La hidrólisis puede efectuarse del modo corriente empleado con ésteres de ácido carboxílico. El

producto se hidroliza con un ácido (por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico o ácido acético), o una base (por ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio) en agua o en un disolvente orgánico adecuado que contiene agua.

El compuesto (II) en el que Z es carboxilo o un grupo de éster carboxílico se somete también a descarboxilación, aunque la descarboxilación se completa en ocasiones durante la reacción de eliminación de ácido o la hidrólisis. La descarboxilación se efectúa fácilmente por un método usual, tal como calentar el compuesto (II).

Además, la hidrólisis y la descarboxilación anteriores se realizan simultáneamente cuando la reacción de eliminación de ácido se efectúa en condiciones severas, tales como el tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

El compuesto (I) así obtenido puede convertirse en las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de modo convencional, de acuerdo con los requerimientos de separación, purificación, formulación y similares. Tales sales incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ej. sal de sodio, sal de potasio, sal de litio), sales de metal alcalinotérreo (por ej. sal de calcio, sal

de magnesio, sal de bario) y sal de aluminio.

Además, los compuestos de esta invención pueden formar sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables con una variedad de ácidos inorgánicos u orgánicos. Son ejemplos el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, 5 nitrato, fosfato, tiocianato, carbonato, acetato, oxalato, succinato, maleato, tartrato, citrato, benzoato, salicilato y ftalato.

El derivado de tiazolina (I) es un compuesto ópticamente activo y puede resolverse en isómeros d- y l-. 10 La resolución óptica puede efectuarse de modo convencional, y ambos isómeros pueden usarse aisladamente o en forma de una mezcla, según el requerimiento terapéutico.

Los compuestos de esta invención, incluyendo 15 las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables tienen actividad antiinflamatoria, antirreumática, analgésica y antipirética. La actividad farmacológica se examinó por medio de los métodos siguientes. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

20

Método de ensayo

1. Método de contracciones por ácido acético

Se tratan ratones DS (20-23 g, machos) con una inyección intraperitoneal de 0,1 ml/10 g de ácido acético 25 al 0,6%, 60 minutos después de la administración oral de

1.12.75

un compuesto de ensayo. Se cuenta el número de veces que hay una contracción en 10 minutos. La DE_{50} se calcula por el método de Bliss.

2. Efecto sobre el pie inflamado con levadura.

5 Se administra por vía oral un compuesto de ensayo a ratas Wistar (180-200 g, hembras) inmediatamente antes de la inyección subcutánea de 0,1 ml de suspensión de levadura al 20% en el tejido de la planta de la pata. Dos horas después se mide el umbral de dolor comprimiendo la pata con un émbolo, y se calcula por el método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp: Ther. 96, 95-113 (1949)).

3. Efecto sobre la artritis secundaria

15 Para el ensayo se seleccionan ratas Wistar (140-160 g, hembras) que muestran la artritis típica en la pata el 21^{er} día después de la inyección intradérmica de tubercle bacilli muertos. A la rata artrítica se le administra por vía oral un compuesto de ensayo, dos veces al día, durante 5 días consecutivos. Cinco horas después de la medicación final se mide el cambio en el volumen de hinchamiento de la pata artrítica. La DE_{30} se calcula por el método de Bliss.

4. Actividad anti-edema

25 Se usa una disolución acuosa de carragenina al 1% (0,05 ml) como agente flogístico. 30 minutos después

de administrar a ratas Wistar (180-200 g, hembras), por vía oral, compuestos de ensayo, se inyecta el agente flo-
gístico subcutáneamente en la parte de la planta de la
pata de las ratas. El volumen de hinchamiento se mide
5 3 horas después de la inyección de carragenina, y se de-
termina la actividad anti-edema calculando la proporción
del volumen edematoso de la pata medicada al de la pata
no medicada. La DE_{50} se calcula por el método de Bliss.

5. Actividad antipirética.

10 Se administra por vía oral un compuesto de en-
sayo a ratas Wistar (180-200 g, hembras) 16 horas después
de una inyección de 2 ml de suspensión de levadura al 15%
en el tejido subcutáneo de la nalga de la rata. Se mide
la temperatura rectal cada hora, durante 5 horas. La do-
sis efectiva se calcula por el método de Bliss.

6. Toxicidad aguda

20 Se usa un grupo de diez ratones DS (20-23 g,
machos) o diez ratas Wistar (180-200 g, hembras) a un ni-
vel de dosificación. Se determina la DL_{50} al cabo de 72
horas de administración oral de un compuesto de ensayo.
La LD_{50} se calcula por el método de Bliss.

1.12.75

Resultado.

Tabla 1

Ensayo	DE del medicamento, mg/kg %	Indometacina	Acido mefenámico	Fenilbutazona	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4
1. Contracción por ácido acético	50	6,5	203	430	6,8	11	18	21
2. Pie inflamado por leva dura	100	23	110	120	14	5,4	7,2	7,8
3. Artritis	30	1	37	9	23	9	41	25
4. Antiedema	30	4,5	15	48	4,1	0,25	1,6	3,2
5. Antipirética	-0,5°C	0,9	1,2	4	3	1,3	0,6	1,6
6. Toxicidad aguda	Ratón	17	2103	1414	750(p)	750(p)	1250(p)	750(p)
	Rata	51	2750	874	750(p)	500(p)	>1000(p)	750(p)

Nota. Comp. 1: ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropiónico.
 Comp. 2: ácido 2- $\sqrt{3}$ -fluro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropiónico.

1.12.75

Tabla 1 (continuación)

Nota.

- Comp. 3: ácido 2- $\sqrt{3}$, 5-dicloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil]propiónico.
Comp. 4: ácido 2- $\sqrt{3}$, 5-dicloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)-fenil]propiónico.

P: supuesto.

Como se muestra en la Tabla 1, los derivados de tiazolina de esta invención muestran una actividad anti-inflamatoria, analgésica, anti-reumática y antipirética más fuerte que la de los compuestos disponibles en el comercio, es decir, la indometacina, ácido mefenámico y fenilbutazona. El valor de DL_{30} de la actividad anti-edema del 2-(2-fluoro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilid_onamino)fenil)propionato de calcio y del 2-(3-metil-2-fenilimino-4-tiazolin-4-il)propionato de calcio es de 7,1 mg/kg y 16,4 mg/kg, respectivamente. Los demás compuestos de esta invención tienen las mismas actividades farmacológicas.

Así pues, los compuestos (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de diversas inflamaciones, dolores y enfermedades reumáticas de los seres humanos y de animales.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos o en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, por vía oral, percutánea o por inyección. Preferiblemente, los compuestos se emplean en combinación con uno o más excipientes adecuados para la vía particular de administración. El excipiente a emplear se determina por la solubilidad y las propiedades químicas del compuesto y la vía de administración. Son ejemplos de excipiente sólido para uso interno o externo la lacto

sa, sacarosa, almidón, dextrina, bicarbonato de sodio, regaliz en polvo, talco, caolín, bentonita, carbonato de calcio, parafina, y como excipiente en gel o líquido, la gelatina, el agua, el etanol, isopropanol, cloroformo, glicerina, y similares. También se dispone de Freon (Marca de fábrica) para aerosoles.

Son ejemplos prácticos de preparaciones farmacéuticas adecuadas de los compuestos (I) las tabletas, cápsulas, píldoras, ungüentos, gránulos, polvos, supositorios, aerosoles o disoluciones inyectables.

Las composiciones terapéuticas comprenden de 1 mg a 500 mg. de uno o más de los compuestos de fórmula general (I), con o sin un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto (I) se administra generalmente a seres humanos y animales en dosis del orden de las citadas a una treintava parte de la dosis práctica del ácido mefenámico, es decir pueden administrarse de 20 a 1000 mg. del compuesto (I) a una persona por vía oral, bien en una sola dosis o en dosis divididas, en un período de 24 horas. El compuesto se administra también de una sola vez para enfermedades agudas.

Los ejemplos siguientes se dan sólo con el fin de ilustrar la presente invención, y no deben considerarse como limitativos de la misma.

Ejemplo 1

Acido 2- $\sqrt{4}$ -(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil $\sqrt{7}$ propio-
nico

(1) Una mezcla de 2- $\sqrt{4}$ -(N-tiazol-2-ilamino)fe
5 nil $\sqrt{7}$ propionato de etilo (6,3 g), yoduro de metilo (30 ml)
y etanol (30 ml) se calienta a 50-55°C durante 20 horas
bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la evaporación
del etanol y el yoduro de metilo, el residuo resultante
se lava con éter y acetato de etilo sucesivamente, dando
10 yoduro de 3-metil-2- $\sqrt{4}$ -(1-etoxicarboniletíl)anilin $\sqrt{7}$ tiazo
lio (8,0 g) (Rendimiento 84%).

(2) El producto se disuelve en cloruro de me
tileno. La disolución se lava con disolución acuosa de
carbonato al 10% y se evapora para eliminar el cloruro
de metileno. El residuo resultante se disuelve en éter.
15 La disolución se seca sobre carbonato de potasio y se eva-
pora para eliminar el éter. El residuo es 2- $\sqrt{4}$ -(3-metil-
-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil $\sqrt{7}$ propionato de etilo (5,5
g) (Rendimiento, 83%).

20

IR $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4}$ cm^{-1} 1735, 1615, 1590

NMR τ_{CDCl_3} 2,9 (4H, aromático), 3,5 (d, 1H), 4,2 (d, 1H),
5,9 (c, 2H), 6,3 (c, 2H), 6,6 (s, 3H), 8,5 (d, 1H),
25 8,8 (t, 3H).

1.12.75

(3) El producto (5,5 g) se disuelve en una mezcla de disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% (28 ml) y etanol (28 ml) y la disolución se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la evaporación del etanol, la disolución se neutraliza con ácido clorhídrico, se ajusta su pH a 5 con ácido acético, se somete a salificación con cloruro de sodio, y después se somete a extracción con éter. La disolución en éter se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se reprecipita a partir de acetato de etilo, dando ácido 2-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidnamino)fenilpropiónico (4,3 g) que funde a 130-132°C (Rendimiento, 73%).

IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right. \text{ cm}^{-1} \text{ 1710, 1595}$

Anál. Calculado para $C_{13}H_{14}O_2N_2S$: C 59,52; H 5,36; N 10,64; S 12,18

Encontrado : C 59,79; H 5,26; N 10,41; S 12,18

El clorhidrato correspondiente, recristalizado a partir de etanol, funde a 154-155°C

IR $\left\{ \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right. \text{ cm}^{-1} \text{ 1709, 2470 (ancho)}$

Ejemplo 2

Acido 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropiónico

5 (1) Una disolución de 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(N-tiazol-2-ilamino)fenilpropionato de etilo (14 g) en yoduro de metilo (70 ml) se somete a reflujo sobre un baño de aceite a 50-55°C, con agitación. Después de eliminar el yoduro de metilo, el residuo resultante se disuelve en cloruro de metileno. La disolución se lava con disolución
10 acuosa de carbonato de potasio al 20% tres veces, se seca sobre carbonato de potasio y se evapora para eliminar el cloruro de metileno. El residuo aceitoso resultante se somete a cromatografía en columna usando gel de sílice. A partir de eluyentes de benceno y éter/benceno al
15 2% se obtiene 2- $\sqrt{3}$,5-dicloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropionato de etilo (7,2 g).

IR $\begin{cases} \text{CCl}_4 \\ \text{máx} \end{cases}$ cm⁻¹ 1738, 1735, 1620

20 (2) Una disolución del producto anterior (6,0 g) en una mezcla de etanol (30 ml) y disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% (30 ml) se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la evaporación del etanol, la disolución resultante se neutraliza con ácido clorhídrico y se ajusta a pH 5 con ácido acético,
25 dando ácido 2- $\sqrt{4}$ -(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilprop

piónico en forma de precipitado. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca, dando cristales (5 g) que funden a 161-165°C. La recristalización a partir de acetato de etilo da cristales que funden a 165-167°C (Rendimiento, 84%).

IR } Nujol cm⁻¹ 3125, 3075, 1710, 1600
máx

Anal. Calc. para C₁₃H₁₂O₂N₂SCl₂: C 47,13; H 3,65; N 8,76;
S 9,68; Cl 21,40

Encontrado : C 47,37; H 3,69; N 8,67;
S 9,56; Cl 21,17

El producto (2,4 g) se disuelve en una disolución acuosa (33 ml) de hidróxido de sodio (0,3 g). La disolución se lava con éter, y se le añade una disolución acuosa (2 ml) de cloruro de calcio dihidrato (533 mg). Los cristales precipitados se separan por filtración dando la sal de calcio buscada (2,5 g) que funde a 265-270°C (con descomp.).

Ejemplo 3

Acido 2-(3-cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ildio-
namino)fenil)propiónico

(1) Una mezcla de 2-(3-cloro-4-(N-tiazol-2-ildio-
mino)fenil)propionato de etilo (3,8 g), yoduro de metilo

(11,4 ml) y etanol (11,4 ml) se calienta a 100°C durante 6 horas en un tubo cerrado herméticamente. El etanol y el yoduro de metilo se evaporan. El residuo se lava con benceno y se disuelve en cloruro de metileno. La disolución se lava con disolución acuosa de carbonato de potasio al 20%, y se evapora para eliminar el cloruro de metileno. El residuo se trata del mismo modo que en el Ejemplo 1, dando 2- β -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenaamino)fenilpropionato de etilo (2,45 g). (Rendimiento, 62%).

IR $\left. \begin{array}{l} \text{CCl}_4 \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} \text{ 1735, 1615, 1585}$

(2) El producto se hidroliza del mismo modo que en el Ejemplo 1 (3) y se recristaliza a partir de éter/hexano, dando ácido 2- β -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropiónico (2,08 g) que funde a 132-133°C

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} \text{ 2500 (ancha), 1950 (ancha), 1720, 1580.}$

Anál. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{SCl}$: C 52,61; H 4,42; N 9,44; S 10,80; Cl 11,95

Encontrado : C 52,83; H 4,61; N 9,40; S 10,90; Cl 11,84

25

1.12.75

Ejemplo 4

Acido 2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fe-
nil/propiónico

(1) Una disolución de 2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(N-4-metil
5 tiazol-2-ilamino)fenil/propionato de etilo (9,0 g) en yoduro de metilo (50 ml) se somete a reflujo sobre un baño de aceite a 50°C durante 20 horas con agitación, dando un precipitado. El yoduro de metilo se evapora. El residuo se lava con acetato de etilo y se recristaliza a partir de etanol/acetato de etilo y éter acuoso sucesivamente, dando yoduro de 3,4-dimetil-2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(1-etoxycar
10 boniletil)anilin/tiazolio (7,7 g) que funde a 199-202°C (Rendimiento, 60%).

IR ν ^{Nujol} máx cm^{-1} 3075, 1730, 1608.

Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{SCL}_2\text{I}$: C 41,17; H 4,32; N 6,00;
S 6,87; Cl 7,60; I 27,19
Encontrado : C 40,96; H 4,32; N 6,01;
S 6,79; Cl 7,61; I 27,17

(2) El producto (7,7 g) se disuelve en cloruro de metileno. La disolución se lava tres veces con disolución acuosa de carbonato de potasio al 20%, se seca sobre carbonato de potasio y se evapora. El residuo se so-

mete a cromatografía en columna usando alúmina. Usando benceno como eluyente se obtiene 2-(2-cloro-4-(3,4-dimetil-4-tiazolin-2-ilidnamino)fenil)propionato de etilo (5,6 g) en forma de un residuo aceitoso.

5

IR $\left. \begin{array}{l} \text{CCl}_4 \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} 1733, 1615.$

(3) Al producto (5,6 g) se le añade etanol (30 ml) y disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% (30 ml). La disolución se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora y se evapora. El residuo se neutraliza y se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico y se somete a extracción con éter. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo resultante (5,0 g) se cristaliza a partir de acetona/hexano, dando cristales (4,4 g) que funden a 132-133°C (Rendimiento 86%).

10

15

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} 2450, 1900 \text{ (ancha)}, 1718, 1608.$

20

Anal. Calc. para $C_{14}H_{15}O_2N_2SCl$: C 54,10; H 4,86; N 9,01; S 10,32; Cl 11,41.

Encontrado : C 54,38; H 4,84; N 8,95; S 10,38; Cl 11,40

25

1.12.75

Ejemplo 5

Acido 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fe-
nil $\sqrt{7}$ propiónico

5 (1) Una mezcla de 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-(N-tiazol-2-
-ilamino)fenil $\sqrt{7}$ propionato de etilo (11,1 g), yoduro de
metilo (44,5 ml) y etanol (44,5 ml) se calienta a 50-55°C
durante 48 horas. La mezcla resultante se trata del mis-
mo modo que en el Ejemplo (1) y (2) dando 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-
- (3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil $\sqrt{7}$ propionato de
10 etilo (6,8 g). (Rendimiento 58,5%).

IR $\sqrt{\text{CCl}_4}$ máx 1730, 1620, 1600.

15 (2) El producto (6,8 g) se hidroliza del mismo
modo que en el Ejemplo 1 (3), dando ácido 2- $\sqrt{3}$ -fluoro-4-
- (3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil $\sqrt{7}$ propiónico (5,9
g). La recristalización a partir de acetato de etilo y
acetona/acetato de etilo al 10% sucesivamente da crista-
les que funden a 151-152°C (Rendimiento, 75%).

20 IR $\sqrt{\text{Nujol}}$ máx 2500 (ancha), 1900 (ancha), 1710, 1580

Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{SF}$: C 55,70; H 4,64; N 9,99;
S 11,44; F 6,78.

Encontrado : C 55,60; H 4,93; N 9,93;
S 11,57; F 6,84.

25
1.12.75

Ejemplo 6

Acido 2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fe-
nil $\sqrt{}$ propiónico

5 (1) Una mezcla de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(1-dietoxicar
boniletíl)anilín $\sqrt{}$ tiazol (6,5 g), yoduro de metilo (40 ml)
y etanol (40 ml) se calienta a 50°C durante 24 horas. Un
procedimiento similar al del Ejemplo 1 (1) da yoduro de
3-metil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(1-dietoxicarboniletíl)anilín $\sqrt{}$ tiazol
10 lio (5,2 g). La recristalización a partir de etanol da
cristales que funden a 192-193°C.

IR $\sqrt{\text{Nujol}}$ cm^{-1} 1743, 1720.
máx

15 Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2\text{SClI}$: C 41,19; H 4,23; N 5,34;
S 6,11; Cl 6,76; I 24,18.
Encontrado : C 41,20; H 4,15; N 5,29;
S 5,99; Cl 6,56; I 24,11

20 (2) Una suspensión del producto (8,8 g) en
cloruro de metileno se lava con disolución acuosa de car-
bonato de potasio al 20%. La disolución se lava con agua,
se seca sobre carbonato de potasio y se evapora para eli-
minar el cloruro de metileno. El residuo se somete a cro-
matografía en columna con alúmina eluída con benceno. La
evaporación del disolvente da 2-metil-2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(3-me-
25 til-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil $\sqrt{}$ malonato de dietilo

(6,3 g). (Rendimiento, 94,5%).

5 (3) El producto (6,3 g) se disuelve en una mezcla de etanol (33 ml) y disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% (33 ml). La disolución se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. El etanol se evapora. La disolución resultante se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico, y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se somete a extracción con acetona caliente. La evaporación de la acetona da un residuo, ácido 2-metil-2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenaamino)-fenilmalónico, que se descompone a 90°C. El residuo se calienta diez minutos sobre un baño de agua. Se añade al residuo una disolución acuosa diluida de bicarbonato de sodio. La disolución se lava con cloroformo y éter respectivamente, se trata con carbón activo, se ajusta a pH 6 con ácido clorhídrico, y se evapora hasta sequedad. El residuo resultante se somete a extracción con acetona caliente y se evapora. El residuo se recrystaliza a partir de etanol/acetona al 10%, dando ácido 2- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropiónico (3,4 g) que funde a 215-220°C (con descomp.).

10

15

20

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1}$ 2775, 2450, 2000-1900 (ancha), 1730, 1715, 1610.

25

1.12.75

Anal. Calc. para $C_{13}H_{13}O_2N_2SCl$: C 52,61; H 4,42; N 9,44;
S 10,80; Cl 11,95
Encontrado : C 52,83; H 4,48; N 9,28;
S 10,84; Cl 12,08.

5

Ejemplo 7

Acido 2- β -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil
nil/acético

10 (1) Una mezcla de 2- β -cloro-4-(N-tiazol-2-ilidamino)fenil/acetato de etilo (8,9 g), yoduro de metilo (44 ml) y etanol (44 ml), se calienta a 50-55°C durante 42 horas con agitación. El etanol y el yoduro de metilo se evaporan y el residuo se lava con éter y se mantiene a temperatura ambiente dando un precipitado. El precipitado se lava sucesivamente con acetato de etilo y acetona
15 fría, y se recristaliza a partir de acetona, dando yoduro de 3-metil-2- β -cloro-4-(etoxicarbonilmetil)anilino/tiazolio (6,6 g) que funde a 147-148°C.

20 (2) La disolución del producto (6,6 g) en cloruro de metileno se lava tres veces con disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% y se seca sobre carbonato de potasio. La evaporación del disolvente da 2- β -cloro-4-(3-metil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenil/acetato de etilo (4,62 g) (Rendimiento, 100%).

25

1.12.75

IR $\left. \begin{array}{l} \text{CCl}_4 \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1}$ 1740, 1620, 1595

5 (3) El producto anterior (4,62 g) se hidroliza del mismo modo que en el Ejemplo 1 (3), dando cristales que funden a 155-158°C. La recristalización a partir de acetato de etilo y acetona sucesivamente da el compuesto buscado puro (3,48 g), que funde a 158-159°C (Rendimiento, 83,5%).

10

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\}$ 2500 (ancha), 1700, 1570.

Anal. Calc. para $C_{12}H_{11}O_2N_2SCl$: C 50,98; H 3,92; N 9,91;
S 11,34; Cl 12,54

15

Encontrado : C 50,98; H 3,97; N 9,71;
S 11,31; Cl 12,66

Ejemplo 8

Acido 2- β -cloro-4-(3-alil-4-tiazolin-2-ilidenamino)fenilpropiónico

20

25

(1) Una mezcla de 2- β -cloro-4-(N-tiazol-2-ilamino)fenilpropionato de etilo (12 g), bromuro de alilo (6,1 g) y etanol (25 ml) se calienta a 70-75°C durante 8 días. El etanol se evapora y el residuo se lava con éter, y después se disuelve en cloruro de metileno. La

1.12.75

disolución se lava con una disolución acuosa de carbonato de potasio, y se seca sobre carbonato de potasio. El cloruro de metileno se evapora dando un residuo aceitoso (12,3 g). El residuo se acetila con ácido acético anhidro (48 ml) calentando a 120-125°C durante 3 horas. La mezcla resultante se disuelve en benceno y se somete a extracción con ácido clorhídrico al 10%. El extracto se lava con benceno, se hace alcalino con bicarbonato de sodio y después se somete a extracción con éter. El residuo obtenido después de evaporar el éter se somete a cromatografía en columna usando gel de sílice. Con eluyente de hexano/benceno al 50% y hexano/benceno (1:2) se obtiene 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-alil-4-tiazolin-4-ilidenamino)fenil-propionato de etilo (3,3 g). (rendimiento 24,5%).

IR $\left. \begin{array}{l} \text{CCl}_4 \\ \text{máx} \end{array} \right\} 1735, 1610, 1590.$

(2) El producto anterior (3,3 g) se hidroliza del mismo modo que en el Ejemplo 1 (3), dando el compuesto buscado (3,0 g). La recristalización a partir de éter/hexano da producto puro (2,78 g) que funde a 114-115°C. (Rendimiento 92,5%).

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1} 2500 \text{ (ancha), } 1950 \text{ (ancha), } 1720, 1600, 1570, 1550.$

1.12.75

Anal. Calc. para $C_{15}H_{15}O_2N_2SCl$: C 55,81; H 4,68; N 8,68;
 S 9,93; Cl 10,98
 Encontrado : C 55,94; H 4,69; N 8,72;
 S 9,90; Cl 11,02.

5

Ejemplo 9

2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-4-il)propionato de calcio

(1) Una mezcla 2-(2-anilintiazol-4-il)propio-
 nato de etilo (6,15 g), yoduro de metilo (17 ml) y etan-
 10 nol (17 ml) se calienta a 100°C durante 11,5 horas en un
 tubo cerrado herméticamente. La mezcla resultante se tra-
 ta con carbonato de potasio del mismo modo que en el Ejem-
 plo 1 (2), dando 2-(2-fenilimino-3-metil-4-tiazolin-4-il)pro-
 pionato de etilo (1,6 g), que funde a 80-81°C (recrista-
 15 lizado a partir de éter/hexano).

IR $\sqrt{\begin{matrix} CCl_4 \\ \text{máx} \end{matrix}}$ cm^{-1} 1740, 1610, 1580, 690.

Anal. Calc. para $C_{15}H_{18}O_2NS$: C 62,04; H 6,25; N 9,65; S 11,04.
 20 Encontrado : C 62,20; H 6,24; N 9,70; S 11,03.

(2) El producto (1,6 g) se disuelve en una mez-
 ola de etanol de 95% (8 ml) y disolución acuosa de hidró-
 xido de potasio al 20% (8 ml). La disolución se mantie-
 ne a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eva-
 25 porar el etanol, el residuo se disuelve en agua. La di-

1.12.75

solución se neutraliza con ácido clorhídrico y se lava
con éter. La adición de cloruro de calcio dihidrato (405
mg) da como resultado un precipitado. El precipitado se
separa por filtración y se lava con agua, dando 2-(2-fe
5 nil-imino-3-metil-4-tiazolin-4-il)propionato de calcio
(1,56 g), que funde a 152-153°C (con descomp.).

IR $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} \text{cm}^{-1}$ 3300 (ancha), 1550 (ancha).

10 Anal. Calc. para $(\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{S})_2\text{Ca}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 50,63; H 5,23;
N 9,08; Ca 6,50
Encontrado : C 50,62; H 5,21;
N 8,95; Ca 6,54.

15 (Nota: durante el análisis elemental se desprendió dióxido
de carbono del grupo carboxilo).

Ejemplo 10

2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino-3,4-dimetil-4-tiazolin-5-il)acetato de calcio

20 (1) Una mezcla de 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilamino)-4-
metiltiazol-5-il)acetato de etilo (7,0 g) y yoduro de me-
tilo (35 ml) se somete a reflujo en un baño de aceite a
40°C durante 24 horas, con agitación. El yoduro de metilo
se evapora y el residuo se disuelve en éter/acetato de
25 etilo dando un precipitado. El precipitado se separa por

1.12.75

filtración y se cristaliza a partir de etanol/acetato de etilo dando yoduro de 2-(4-clorofenilamino)-3,4-dimetil-5-etoxicarbonilmetiltiazolio, que funde a 163-164°C. (Rendimiento 72,5%).

5 Anal. Calc. para $C_{15}H_{18}O_2N_2SClI$: C 39,79; H 4,01; N 6,18;
S 7,08; Cl 7,83; I 28,03
Encontrado : C 39,86; H 4,00; N 6,21;
S 6,80; Cl 7,58; I 27,89

10 (2) El producto (7,4 g) se pone en suspensión en cloruro de metileno (50 ml). La suspensión se trata tres veces con disolución acuosa de carbonato de potasio al 20% y se seca sobre carbonato de potasio, dando un residuo. El residuo se somete a cromatografía en columna, usando alúmina y eluyendo con benceno. A partir del elu-
15 yente se obtiene 2- $\sqrt{2}$ -(4-clorofenilimino-3,4-dimetil-4-tiazolin-5-il)acetato de etilo (5,2 g). (Rendimiento 98%).

IR $\left. \begin{array}{l} CCl_4 \\ \text{máx} \end{array} \right\} cm^{-1} \quad 1738, 1640, 1600.$

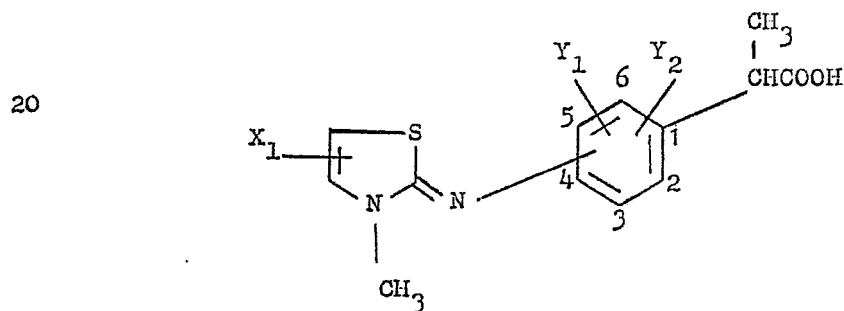
20 (3) Al producto anterior (3,0 g) se le añade disolución acuosa de hidróxido de potasio al 20% (15 ml) y etanol (15 ml). La disolución se mantiene a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de evaporar el etanol, la disolución se ajusta a pH 7 con ácido clorhídri-
25

co, y se añade a la disolución cloruro de calcio dihidra-
to (0,68 g). El disolvente se evapora y el residuo se
somete a extracción con etanol/acetona caliente. Después
de separar las sustancias insolubles por filtración, el
5 extracto se evapora para eliminar el etanol y la acetona.
El residuo se recristaliza a partir de hexano, dando cris-
tales que funden a 186-192°C. Los cristales se lavan con
éter y se recristalizan a partir de éter, dando cristales
que funden a 198-201°C (1,20 g). (Rendimiento, 38,5%).

10 Anál. Calc. para $(C_{13}H_{12}O_2N_2SOCl)_2Ca \cdot 2,5H_2O$: C 46,14; H 4,32;
N 8,28; Cl 16,48; Ca 5,92.
Encontrado : C 46,42; H 4,42;
N 8,28; Cl 10,51; Ca 5,53

15 Ejemplos 11-25

Los compuestos siguientes se preparan por pro-
cedimientos similares a los de los Ejemplos 1-8.



25
1.12.75

Ex. No.	X ₁	Y ₁	Y ₂	n	P. de f. (°C)
11	H	4-Cl	H	3	146-147
12	H	3-CF ₃	H	4	129-132
13	H	2-CH ₃	3-Cl	4	168-171 (d)
14	H	2-CF ₃	H	4	128-131
15	H	3-OCH ₃	H	4	148-151
16	H	2-CH ₃	H	4	217-219
17	H	3-CH ₃	H	4	HCl 198-201
18	H	2-F	H	4	155-157
19	4-CH ₃	H	H	4	150-156 (d)
20	4-CH ₃	3-Cl	H	4	126-130 (d)
21	4-CH ₃	3-F	H	4	135-136
22	4-CH ₃	2-F	H	4	Ca. 2H ₂ O 202-204
23	4-CH ₃	3-CH ₃	H	4	123-126
24	4-CH ₃	3-Cl	5-Cl	4	198-201
25	4-CH ₃	2-CH ₃	H	4	147-149

Ex. N° : número de ejemplo

* : Posición del anillo de benceno sustituido por un grupo 4-tiazolin-2-ilidenamino

d : con descomposición

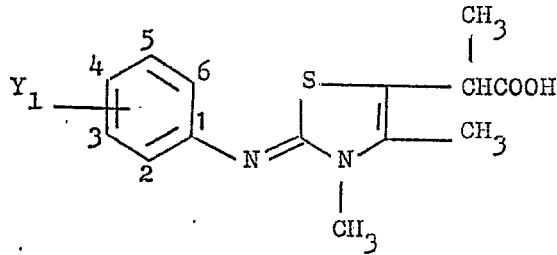
Ca: sal de calcio

H₂O: hidrato

HCl: clorhidrato.

Ejemplos 26-29

Los compuestos siguientes se preparan por procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 9 y 10.



15

Ex. No.	Y ₁	p. de f. (°C)
26	2-F	Ca.4H ₂ O 175-178
27	4-Cl	Ca.2H ₂ O 163-166
28	H	Ca.H ₂ O 131-135
29	3-CH ₃	Ca.H ₂ O 165-168

10

Ex. N° : número de ejemplo

Ca : sal de calcio

H₂O : hidrato.

25

Esta solicitud que corresponde a la presentada

1.12.75

en Japón, el día 6 de Diciembre de 1.974, bajo el N°
140776/74, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

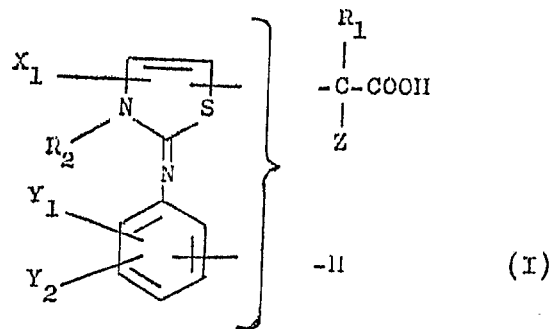
10

Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de
Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los
que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª. Un procedimiento para preparar derivados
de tiazolina de fórmula general (I):

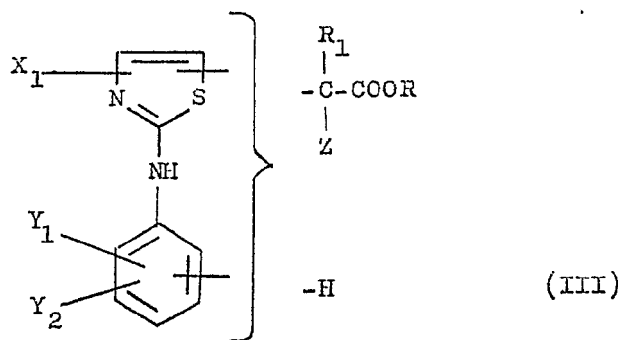
20



25

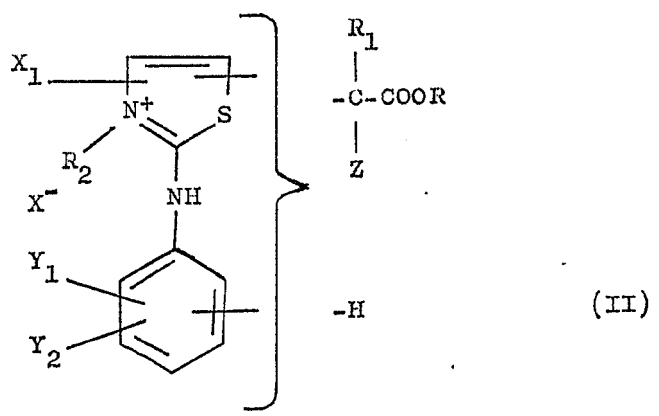
1.12.75

donde X_1 representa hidrógeno o metilo, Y_1 e Y_2 representan individualmente hidrógeno, halógeno, alcoholo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} ó trifluorometilo, R_1 representa hidrógeno, metilo o etilo, R_2 representa alcoholo de C_{1-3} ó alqueno de C_{3-5} , y Z representa hidrógeno, carboxilo o un grupo de éster carboxílico, y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende someter a cuaternización un compuesto representado por la fórmula general (III)



donde X_1 , Y_1 , Y_2 , R_1 , R_2 y Z tienen cada uno los mismos significados indicados antes, y R representa hidrógeno o un resto de éster, y después a una reacción de eliminación de ácido con un agente eliminador de ácido la sal de amonio resultante, representada por la fórmula general (II)

5



10

donde X_1 , Y_1 , Y_2 , R_1 , R_2 , R y Z tienen, individualmente, el mismo significado indicado antes, y X^- representa un radical ácido, y, si es necesario, continuar con hidrólisis y descarboxilación.

15

2ª. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la cuaternización se efectúa con halogenuro de alcoholo de C_{1-3} ó alquenilo de C_{3-5} , éster de alcoholo de ácido sulfónico aromático o sulfato de dialcoholo.

20

3ª. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la cuaternización se efectúa a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta $150^\circ C$.

25

4ª. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el agente eliminador de ácido es un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino, o amoníaco.

5º. UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS
DE TIAZOLINA.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede, y con los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de cuarenta y seis hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

14 ENE. 1976

10

Alberto de El...
Por Fedt. 

15

20

25

1.12.75

J.E.P.