



18 ES	11 21	NUMERO 455.020	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 14-1-77	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO P 24 36 263.8	27-7-74	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 277/18	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINA"

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 74/F 217 E Div. IV)

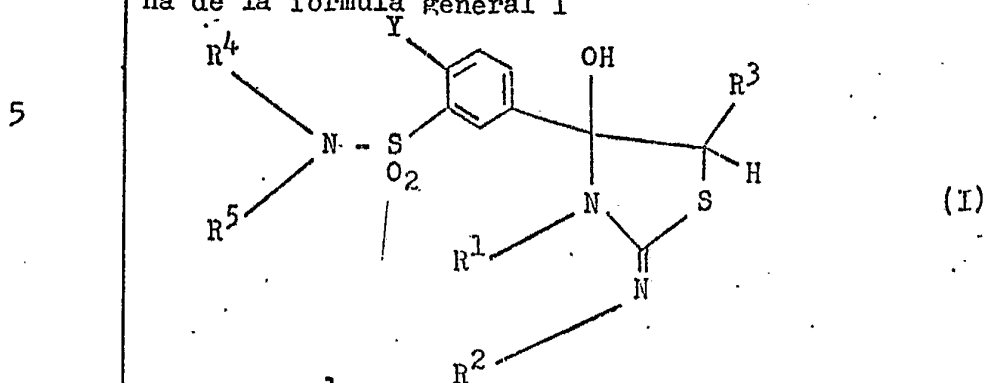
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Hans-Jochen Lang y Dr. Roman Muschaweck

73 TITULAR (ES)

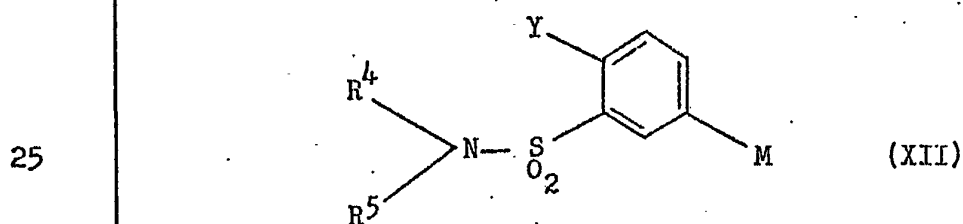
74 REPRESENTANTE
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 64.798)

Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general I



10 en la que R^1 significa radicales alcoholo o alqueni-
 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a
 6 átomos de carbono o grupos dialcoholamino en total con
 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo
 de N del grupo amino pueden formar un anillo heterocíc-
 15 clico saturado; R^2 significa un radical alcoholo, alqueni-
 nilo o alquinilo de 1 a 8 átomos de carbono, que eventual-
 mente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 4 átomos
 de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de
 carbono, radicales fenilalcoholo de 1 a 2 átomos de carbo-
 20 no en la porción alcohólica, que eventualmente están sus-
 tituidos en el anillo fenilo con halógeno, con alcoholo
 inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos alcoholo
 de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con
 radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono o con
 25 radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, satura-
 dos o insaturados de 5 ó 6 miembros, o grupos dialcoholila-
 mino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente
 junto con el átomo de N del grupo amino pueden formar un
 anillo heterocíclico saturado, y en donde R^1 y R^2 pueden
 30 representar también conjuntamente un grupo alcoholeno de

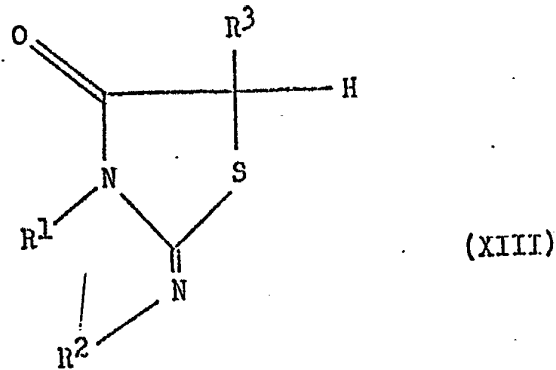
2 a 4 átomos de carbono; R^3 significa hidrógeno o alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono; R^4 y R^5 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, radicales alcoholo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente están sustituidos con alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilalcoholo de 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohólica, pudiendo estar sustituido el anillo fenilo eventualmente con halógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, insaturados, de 5 ó 6 miembros, pudiendo formar R^4 y R^5 también juntamente con el átomo de N un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado, eventualmente sustituido con metilo, en donde eventualmente un grupo CH_2 puede estar reemplazado por oxígeno; e Y significa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluorometilo; así como sus sales por adición de ácido con ácidos farmacéuticamente compatibles, que está caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general XIII



en donde R^4 y R^5 no representan hidrógeno y al igual que Y tienen los significados antedichos pero Y no representa bromo ni yodo, y M representa litio o un grupo MgBr, con

30

compuestos de la fórmula general XIII



10 en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados antedichos, y se somete a hidrólisis al producto de reacción obtenido; y, eventualmente, los compuestos obtenidos de la fórmula general I en los cuales R^4 y/o R^5 significan hidrógeno, se transforman por alcoholación usual en compuestos, en los cuales R^4 y/o R^5 tienen uno de los otros significados arriba indicados, y/o los compuestos de la fórmula I se transforman con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido, o sales obtenidas de los compuestos de la fórmula general I se transforman con bases en los compuestos básicos libres de la fórmula I.

15

20

Como ácidos inorgánicos entran en consideración por ejemplo: hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico.

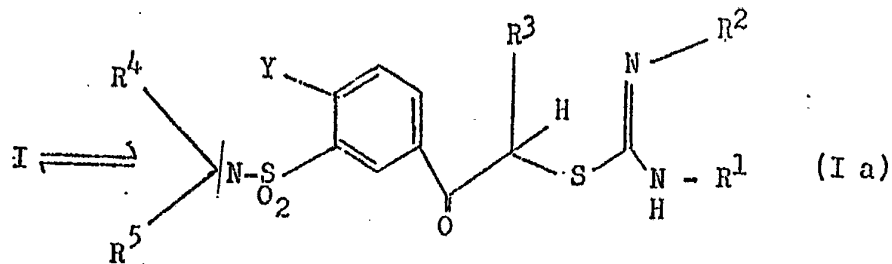
25 Como ácidos orgánicos se mencionarán, a modo de ejemplo: ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido oxetansulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido metansulfónico, ácido paratoluensulfóni-

30

co, etc.

Los compuestos de fórmula I pueden presentarse también en sus formas tautómeras

5



10

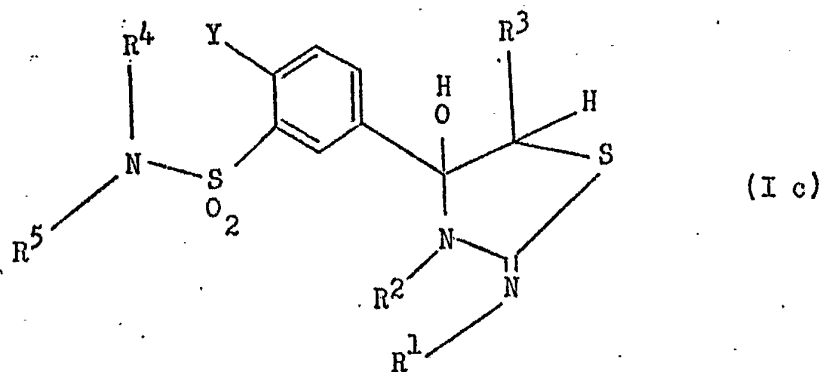
Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento pueden presentarse además de ello en sus formas isómeras geométricas posibles.

Los radicales alcohilo o alquenoilo en los sustituyentes R¹ hasta R⁵ pueden ser tanto de cadena recta como de cadena ramificada.

15

A través de la forma I a tautómera de cadena abierta, los compuestos cíclicos de la fórmula I, en que son diferentes R¹ y R², están en equilibrio con los compuestos isómeros de posición de la fórmula I c y sus sales por adición de ácido

20



25

Cual de los dos isómeros cíclicos I ó Ic o de sus sales por adición de ácido se presenten de manera preferente, dependerá en grado especial de la diferente ocupación de

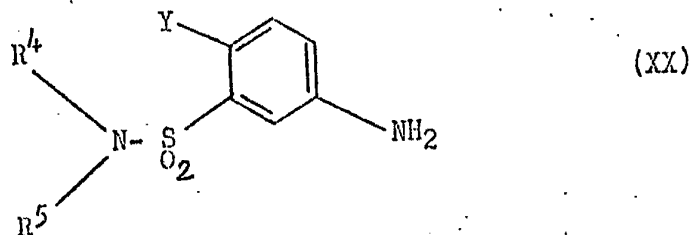
30

espacio de los sustituyentes R^1 ó R^2 , de modo tal que el sustituyente volumétricamente más pequeño se encuentra de modo preferible en posición 3 del sistema de anillo de tiazolidina. En los compuestos de acuerdo con el invento, por razones de simplicidad, sólo se indica una de las formas isómeras o tautómeras posibles de cada una de las correspondientes sustancias.

De acuerdo con el procedimiento se llevan a reacción compuestos de la fórmula XII, en donde Y no representa bromo ni yodo y en donde R^4 y R^5 son diferentes de hidrógeno y en cada caso representan un radical orgánico inerte no activo protónicamente que tienen el significado indicado, con los compuestos de la fórmula XIII conocidos en la bibliografía. Los compuestos XII y XIII son hechos reaccionar ventajosamente en la proporción molar de 1:1 hasta 1:1,5 en un disolvente inerte y anhidro usual para reacciones órgano-metálicas preferiblemente éteres o tetrahidrofurano. En tales casos se escoge un margen de temperaturas entre 0 y 60°C, trabajándose preferiblemente a temperaturas entre 15 y 35°C, y debiendo encontrarse la duración de la reacción entre 1 y 30 horas. En tal caso puede procederse añadiendo gota a gota a una solución de los compuestos XII una solución de los compuestos XIII, pero es especialmente ventajoso el modo de procedimiento inverso, en el que la solución de 1 mol de compuesto órgano-metálico XII se añade gota a gota a una solución de 1 a 1,5 moles de los compuestos XIII en uno de los disolventes indicados. Tras terminarse la reacción, los productos de reacción son hidrolizados de un modo usual para reacciones órgano-metálicas, incorporándose

por ejemplo la mezcla de reacción a temperaturas entre -5 y +20°C, manteniendo un margen de pH de 6 a 8 en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. El posterior tratamiento de los compuestos de la fórmula I obtenidos de este modo se efectúa de manera análoga como se describe en la patente No. 455.015. Los compuestos de la fórmula XII utilizados en el procedimiento del invento son preparados, por ejemplo, transformando compuestos de la fórmula XX

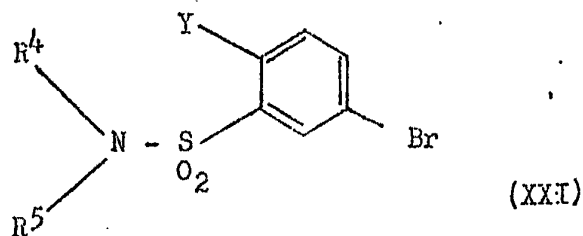
10



15

de manera en sí conocida, pasando por la etapa de la diazotación, por una reacción de Sandmeyer o una de sus variantes, en los derivados bromados de la fórmula XXI

20



25

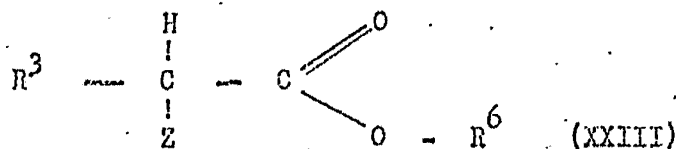
o porque se someten a bromación compuestos de la fórmula XXII



en posición meta para formar el grupo nitro, se reduce el grupo nitro, se diazota el grupo amino obtenido, se somete a sulfocloración según Meerwein, y finalmente se hace reaccionar con una amina de la fórmula VII.

5 Los compuestos XXI pueden ser transformados finalmente, de acuerdo con métodos conocidos en la bibliografía, en un disolvente anhidro inerte, tal como tetrahidrofurano o dietiléter, en los compuestos de la fórmula XXII. Los compuestos de la fórmula XIII utilizados en el procedimiento son conocidos en su mayor parte de la bibliografía, y son accesibles por la reacción de las tioureas de la fórmula III (véase la patente principal No. 439.593) con ácidos α -halogenocarboxílicos o ésteres de los mismos de la fórmula general XXIII

15



20

en donde R^3 posee los significados indicados y R^6 representa preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo y Z significa cloro o bromo (R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", volumen 5, página 616, John Wiley & Sons, Inc. 1957). Los compuestos de la fórmula XIII, no descritos hasta ahora, son preparados de una manera análoga.

25

Los compuestos de la fórmula I pueden ser hechos reaccionar de manera reversible, en un disolvente apropiado, con un ácido de la fórmula H-Z. En tal caso los compuestos I pueden ser incorporados en los ácidos puros a temperaturas entre 0 y 40°C, si éstos son

30

líquidos o poseen un punto de fusión no esencialmente mayor de 40°C y si no dan lugar a ninguna reacción secundaria. No obstante, de manera ventajosa, se trabaja en un disolvente tal como, por ejemplo en agua, o en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo en dioxano, tetrahydrofurano, éteres, un éster alcohólico inferior de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, acetonitrilo, nitrometano, acetona, metil-etil-cetona, etc., manifestándose como especialmente apropiados alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, por cada mol de los compuestos I se utilizan 1-1,5 moles de los ácidos H-Z, pero se pueden utilizar también mayores cantidades de ácido. Convenientemente, se trabaja a temperaturas entre 0 y 40°C, preferiblemente entre 10 y 25°C. La reacción es moderadamente exotérmica.

Quando se trabaja en solución acuosa, tras añadirse ácidos H - Z se llega en general a la inmediata disolución de los compuestos I y sólo en casos raros a la deposición de los compuestos por adición de ácidos correspondientes. Convenientemente, se aislan las sales de acuerdo con el invento, al obtenerse una solución, mediante cuidadosa evaporación del agua, preferiblemente mediante secado por congelación. Cuando se trabaja en disolventes orgánicos, las sales por adición de ácido se depositan en muchos casos de manera difícilmente soluble tras añadir el correspondiente ácido H-Z. Si se obtiene una solución, los compuestos por adición de ácido, eventualmente tras previa concentración, se llevan a deposición con un agente precipitante apropiado. Como agentes precipitantes son apropiados los disolventes descritos pa

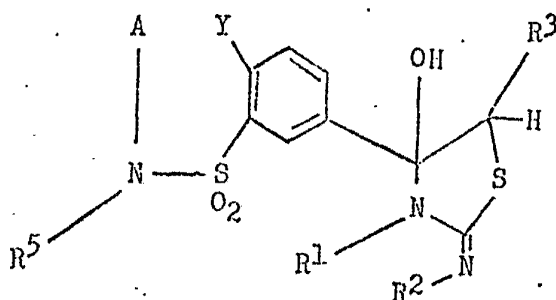
ra la misma finalidad en el modo de procedimiento I.

Los productos por adición de ácido resultan también junto con un grado de pureza muy elevado, con mucha frecuencia en forma de aceites muy viscosos o de productos vítreos amorfos. Estos productos amorfos pueden ser llevados a cristalización en muchos casos, eventualmente calentando a 40 hasta 80°C, con tratamiento con un disolvente orgánico. Como disolventes favorecedores de la cristalización son apropiados especialmente ésteres alcohólicos inferiores de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, tales como éster metílico de ácido acético, éster etílico de ácido acético, éster n-butílico de ácido acético, así como dialcoholcetonas inferiores, tales como acetona o metil-etilcetona, dialcoholéteres inferiores, tales como dietiléter, diisopropiléter o di-n-butiléter, así como acetonitrilo, nitrometano y también en algunos casos incluso alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol.

Los productos por adición de ácido pueden ser desprotonizados en un disolvente apropiado por tratamiento con bases para formar los compuestos de la fórmula general I. Como bases entran en consideración, por ejemplo, soluciones de hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxido de litio, sodio, potasio, calcio o bario, carbonatos o bicarbonatos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o bicarbonato de potasio, amoníaco y aminas, tales como trietilamina, dicitclohexilamina, y piperídina, metil-dicitclohexilamina.

Cuando se trabaja en medios acuosos, los compuestos básicos libres I se depositan en forma difícilmente soluble y pueden ser separados y aislados por filtración o extracción con un disolvente orgánico, preferiblemente con éster etílico de ácido acético. Como medios orgánicos de reacción son apropiados de modo especial alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metanol y etanol, pero pueden utilizarse también acetato de etilo, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicoldimetiléter, dimetilformamida y otros muchos más. La reacción para formar los compuestos I tiene lugar de una manera espontánea. La reacción se lleva a cabo entre -35 y 100°C , preferiblemente entre 0 y 25°C . Si se utiliza un disolvente orgánico miscible con agua, se precipitan por adición de agua las bases libres de la fórmula I, eventualmente tras haber concentrado previamente la mezcla de reacción. Cuando se utiliza un disolvente no miscible con agua, se trabaja ventajosamente lavando con agua la mezcla de reacción tras haberse efectuado dicha reacción, y evaporando el disolvente orgánico eventualmente después de previo secado.

Si se hace actuar por lo menos 1 mol de una base suficientemente fuerte sobre compuestos de la fórmula I, en donde R^4 y/o R^5 significan hidrógeno, se obtienen, con desprotonación del grupo sulfonamido, sales de la fórmula general XXIV



(XXIV)

5 en donde A es el catión de un metal alcalino o alcalino-térreo y R^1 hasta R^5 así como Y tienen los significados indicados.

10 Como bases pueden utilizarse hidróxidos de los metales alcalinos y alcalino-térreos, preferiblemente NaOH y KOH, alcoholatos de metales alcalinos y alcalino-térreos, preferiblemente NaOCH_3 y NaOC_2H_5 , NaH, metilsulfinilmetida de sodio, etc.

15 Como disolvente se utiliza agua o disolventes orgánicos polares tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dietilenglicol-dimetiléter, acetonitrilo.

20 Especialmente las sales de potasio de la fórmula XXIV se caracterizan por su buena solubilidad en agua. Por adición de un mol de un ácido apropiado se recuperan los compuestos I de acuerdo con el invento, mostrándose ventajosas como ácidos especialmente sus sales de amonio.

25 Esta reacción reversible de ácido-base puede ser utilizada para la purificación de los compuestos I. Además de ello se pueden utilizar las sales XXIV, con el fin de preparar compuestos de la fórmula I adecuadamente modificados en el grupo sulfonamido mediante reacciones de alcoholación.

30

En el caso de reacciones de alcoholación se trabaja en agua, pero preferiblemente en los disolventes orgánicos polares mencionados, haciéndose reaccionar a temperaturas entre -20°C y $+50^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre $+15^{\circ}\text{C}$ y $+35^{\circ}\text{C}$, a lo largo de un espacio de tiempo de 5 a 72 horas. Para la reacción de alcoholación se utilizan agentes de alcoholación usuales de la fórmula general $\text{R}^4\text{-X}$, en donde R^4 posee los significados indicados y X representa, por ejemplo, bromo, yodo, cloro, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OR}^4$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$.

Los más importantes compuestos de acuerdo con el invento son los de la fórmula general I, en los que los sustituyentes poseen los siguientes significados:

- 15 R^1 : metilo, etilo, alilo;
 R^2 : metilo, etilo, alilo, metoxipropilo así como R^1 y R^2 , en común, alcoholeno;
 R^3 , R^4 y R^5 : hidrógeno;
 Y : cloro, bromo.

20 Además, como compuestos preferidos entran en consideración compuestos de la fórmula I, en donde los sustituyentes tienen los siguientes significados:

- 25 R^1 : propilo, isopropilo;
 R^2 : propilo, butilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, bencilo;
 R^3 y R^4 : hidrógeno;
 R^5 : hidrógeno, alcoholo inferior, bencilo;
 Y : cloro, bromo.

30 Los productos del procedimiento son

valiosos medicamentos y se caracterizan por una actividad diurética y salurética muy buena.

En algunas memorias de patentes se informa acerca de un efecto anoréxico, estimulador del sistema nervioso central y diurético de derivados de 4-aril-1,3-tiazolidin-4-ol (véase DOS 1.938.674, patente de los Estados Unidos 3.671.534), tratándose de compuestos sin grupos sulfonamido junto al núcleo aromático, y cuyo efecto diurético depende en alto grado de una sustitución específica del anillo de tiazolidina. Por lo tanto, era sorprendente que los nuevos productos del procedimiento, independientemente de esta sustitución específica en el anillo, poseyesen debido a la introducción de un grupo sulfonamido en posición 3 del núcleo bencénico un efecto salidiurético muy intenso, que es claramente superior desde el punto de vista cualitativo así como desde el punto de vista cuantitativo, al de estos derivados de tiazolidina conocidos. Además de ello, se reprime ampliamente el componente de efecto anoréxico y estimulador del sistema nervioso central, menos deseable.

El efecto salidiurético de los nuevos productos del procedimiento fue determinado por vía oral en la rata en una dosis unitaria de 50 mg/kg. En este caso superan a la actividad salidiurética de preparados comerciales conocidos del grupo de la tiazida, tales como por ejemplo la Hidroclorotiazida y los de la Clorotalidona. Además de ello los nuevos productos del procedimiento se caracterizan por una duración del efecto que se mantiene durante largo tiempo, que corresponde aproximadamente a la de la Clorotalidona. Por lo tanto, los

tomados en KBr, y los datos espectroscópicos de IR indicados son tomados de espectros rutinarios y tampoco fueron corregidos.

5

Ejemplo 1

Bromhidrato de 3-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]tiazol.

a) 5-bromo-2-cloroanilina.

10

90 g de 5-bromo-2-cloronitrobenzono son hidrogenados en 500 ml de metanol a la temperatura ambiente y a presión normal, con níquel Raney en calidad de catalizador e hidrógeno. Cristales incoloros, punto de fusión: 47°C.

15

b) Amida de ácido 5-bromo-2-clorobenceno dimetilsulfónico

20

13,6 g de 5-bromo-2-cloroanilina son diazotados en 50 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0 hasta 5°C con 4,7 g de nitrito de sodio en 10 ml de agua. La solución obtenida se añade a una solución de 6,6 g de bisulfito de sodio y 1,5 g de cloruro de cobre divalente hidratado en 40 ml de agua, se agita durante 30 minutos, se diluye con 100 ml de agua y se separa por filtración el cloruro de ácido 5-bromo-2-clorobencenosulfónico cristalino, que sin purificación adicional se incorpora en una mezcla de 70 ml de etanol y 50 ml de solución concentrada acuosa de dimetilamina. Después de dejar reposar durante la noche se diluye con agua y se filtran con succión los cristales incoloros.

25

30

Punto de fusión 87°C (en diisopropiléter).

c) Bromhidrato de 3-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]-tiazol

5 A una solución intensamente agitada de 0,05 moles de butil-litio en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden gota a gota, excluyendo el oxígeno y la humedad del aire, lentamente a -45°C , 14,9 g de amida de ácido 5-bromo-2-clorobencenodimetilsulfónico en
10 100 ml de tetrahidrofurano absoluto y se continúa agitando durante 20 minutos más a -40°C . A la solución así obtenida de 4-cloro-3-dimetilsulfamoil-fenil-litio se añade gota a gota en el transcurso de 60 minutos una solución de 7 g de 5,6 dihidroimidazo [2,1-b]tiazol-3-(2H)-
15 -ona en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto, se agita durante la noche a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se trata, enfriando con hielo, con 25 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Se separa por filtración el precipitado, el producto filtrado se seca sobre
20 sulfato de magnesio y luego se trata con bromuro de hidrógeno gaseoso seco.

Cristales incoloros, punto de fusión 153 a 155°C (con descomposición).

25 Ejemplo 2

4-(4-cloro-3-ciclopentilmetilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

30 6,7 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son incorpora-

dos con agitación en una mezcla de 10 ml de dimetilsulfóxido absoluto y 1,2 g de hidróxido de potasio pulverizado bajo protección con nitrógeno, siendo mantenida la temperatura entre + 8°C y + 12°C mediante refrigeración externa. Luego se añaden gota a gota, manteniendo la refrigeración y la agitación, 3,3 g de bromuro de ciclopentilmetilo, después se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente y se precipita con 100 ml de agua. Se separa por decantación del precipitado oleoso, el producto amorfo se densifica bajo 100 ml de agua de nueva aportación, se filtra con succión y se lava varias veces con agua.

Sustancia sólida de color pardo amarillo, descomposición a partir de 72°C.

Ejemplo 3

4-(4-cloro-3-orto-clorobencilsulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol.

6,7 g de 4-(4-cloro-3-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol son suspendidos con agitación en 67 ml de metanol absoluto y mezclados con una solución recientemente preparada de 0,5 g de sodio en 15 ml de metanol absoluto. Luego, con agitación, se añaden gota a gota 4,1 g de bromuro de orto-clorobencilo a + 10°C y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas a la temperatura ambiente y durante 2 horas más a 38°C. Se concentra hasta la mitad de volumen bajo presión reducida, se vierte en 100 ml de agua agitada, se separa por filtración y se lava posteriormente varias veces con agua.

Sustancia incolora, punto de fusión 161°C (con descomposición).

Análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 1, en el

5

Ejemplo 4

10

a partir de 4-cloro-3-dimetilsulfamoil-fenil-litio con N,N'-dimetil-bromoformamidina se obtiene bromhidrato de 4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoil-fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 158 a 159°C (con descomposición),

Ejemplo 5

15

a partir de 4-cloro-3-dimetilsulfamoil-fenil-litio con N,N'-diethyl-bromoformamidina se obtiene bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-4-(4-cloro-3-dimetilsulfamoilfenil)-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 154°C (con descomposición).

20

25

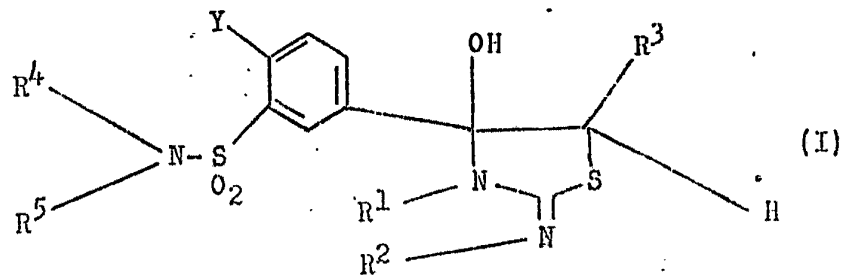
30

REIVINDICACIONES

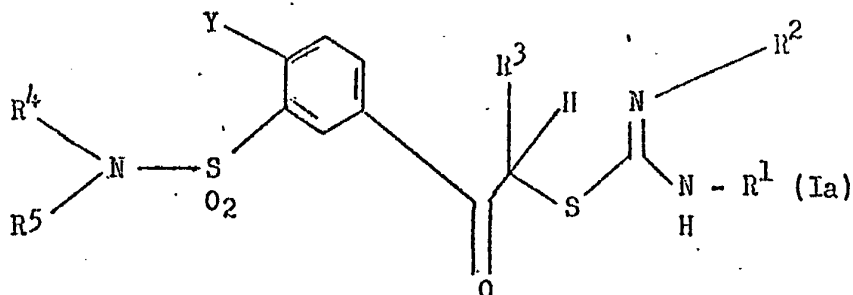
5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general

I



o su forma tautómera I a



25 en la que R¹ significa radicales alcohilo o alquenoilo de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo de 3 a 6 átomos de carbono o grupos dialcoholamino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo de N del grupo amino pueden formar un anillo heterocíclico

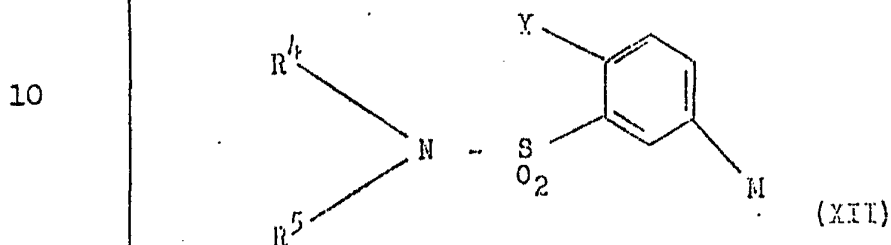
30

clico saturado; R^2 significa un radical alcoholo, alqueno o alquinilo de 1 a 8 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales fenilalcoholo de 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcohólica, que eventualmente están sustituidos en el anillo fenilo con halógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono o con radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, saturados o insaturados de 5 ó 6 miembros, o grupos dialcoholamino en total con 7 átomos de carbono, que eventualmente junto con el átomo de N del grupo amino pueden formar un anillo heterocíclico saturado, y en donde R^1 y R^2 pueden representar también conjuntamente un grupo alcoholeno de 2 a 4 átomos de carbono; R^3 significa hidrógeno o alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono; R^4 y R^5 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, radicales alcoholo o alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente están sustituidos con alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoholo o cicloalcoholalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo, fenilalcoholo de 1 a 3 átomos de carbono en la porción alcohólica, pudiendo estar sustituido el anillo fenilo eventualmente con halógeno, con alcoholo inferior, con alcoxi o con alcoholendioxi, grupos alcoholo de 1 a 2 átomos de carbono, que están sustituidos con radicales heterocíclicos que contienen O, N ó S, insaturados de 5 ó 6 miembros, pudiendo formar R^4 y R^5 también juntamente con el átomo de N un anillo heterocíclico

co de 5 a 6 miembros, saturado, eventualmente sustituido con metilo, en donde eventualmente un grupo CH_2 puede estar reemplazado por oxígeno; e Y significa hidrógeno, halógeno, metilo o trifluorometilo; así como de sus sales por adición de ácido con ácidos farmacéuticamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar

5

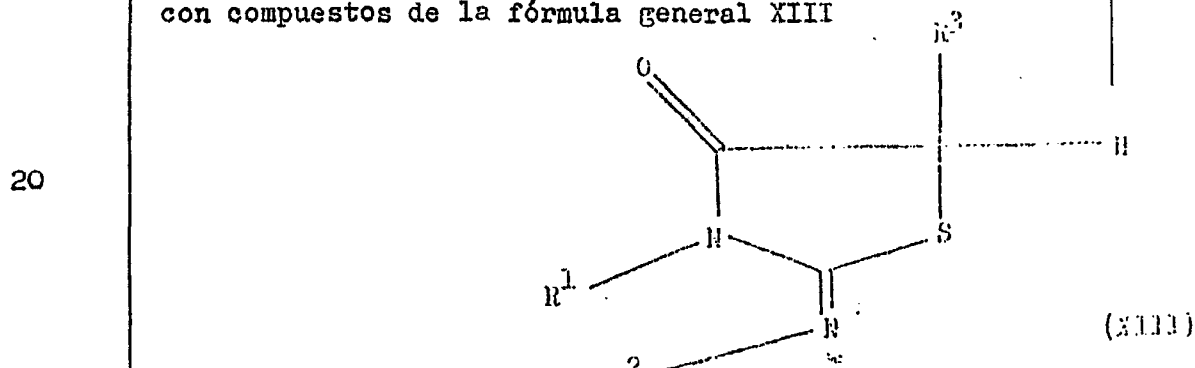
compuestos de la fórmula general XII



en donde R^4 y R^5 no representan hidrógeno y al igual que Y tienen los significados antedichos pero Y no representa bromo ni yodo, y M representa litio o un grupo MgBr ,

15

con compuestos de la fórmula general XIII



en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados antedichos, y el producto de reacción obtenido se somete a hidrólisis; y, eventualmente, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en los cuales R^4 y/o R^5 significan hidrógeno se transforman por alcoholación usual en compuestos en los cuales R^4 y/o R^5 tienen uno de los otros significados arriba indicados, y/o los compuestos de la fórmula

25

30

5

mula I se transforman con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido o sales obtenidas de los compuestos de la fórmula general I se transforman con bases en los compuestos básicos libres de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina.

10

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

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

15

Madrid, 28. SET. 1977

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder
[Handwritten Signature]

20

25