



ESPAÑA

10 ES 11 21 22  
- 6 MAR. 1978  
PATENTE DE INVENCION

NUMERO	461.228
FECHA DE PRESENTACION	1-8-1977

10 A1

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 33 821.0	29-7-1975	R.F.A.

37 FECHA DE PUBLICIDAD	35 CLASIFICACION INTERNACIONAL	38 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D / A61K	Nº 450.070

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

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 192 Div. I)

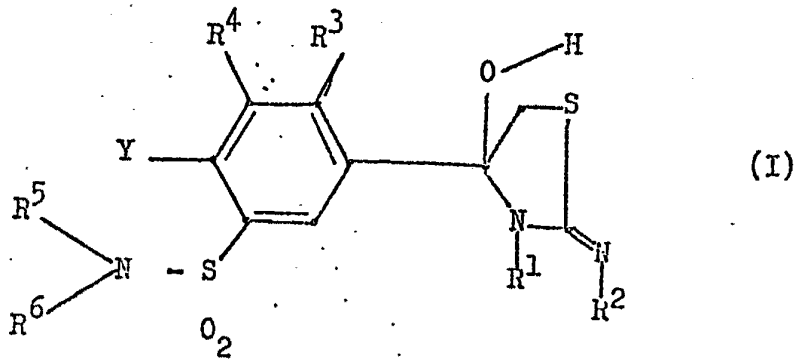
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

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

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.569)

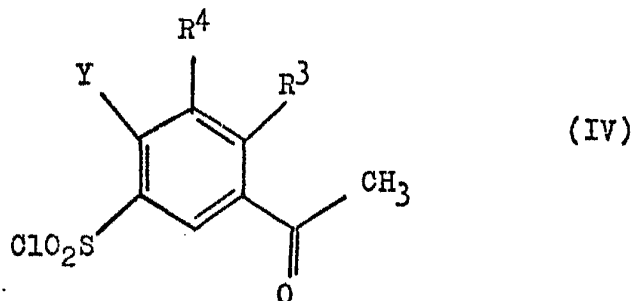
Objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general I



en la que  $R^1$  significa radicales alcoholo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono;  $R^2$  significa un radical alcoholo o alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 2 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, y en donde  $R^1$  y  $R^2$  pueden representar también en común una cadena alcoholeno eventualmente ramificada de 2 a 4 átomos de carbono; Y significa cloro, bromo o metilo, y  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno, cloro, bromo o metilo, pero uno de los radicales  $R^3$  ó  $R^4$  no representa hidrógeno;  $R^5$  y  $R^6$  significan hidrógeno o alcoholo inferior de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^6$  puede representar además un radical fenilal-

1 cohilo; así como sus sales por adición de ácido con ácidos  
farmacológicamente compatibles, el cual está caracterizado  
porque se tratan con un agente de halogenación compuestos  
de la fórmula general IV

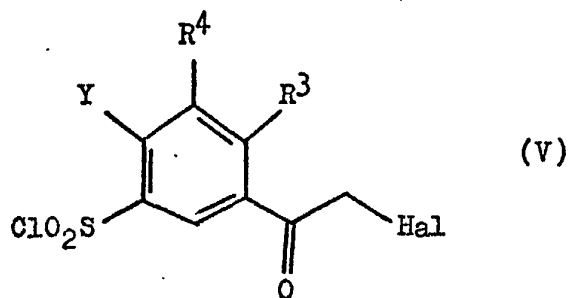
5



10

en donde  $R^3$ ,  $R^4$  e Y poseen los significados indicados, y  
las  $\alpha$ -halógenocetonas obtenidas de la fórmula general V

15

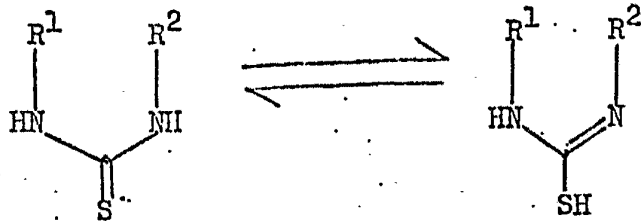


20 en donde  $R^3$ ,  $R^4$  e Y poseen los significados indicados y  
Hal representa Cl ó Br, se hacen reaccionar, eventualmente  
sin aislamiento ni purificación, con tioureas de la fórmu-  
la general III, que pueden presentarse en las dos fórmulas  
IIIa y IIIb

25

10117

1



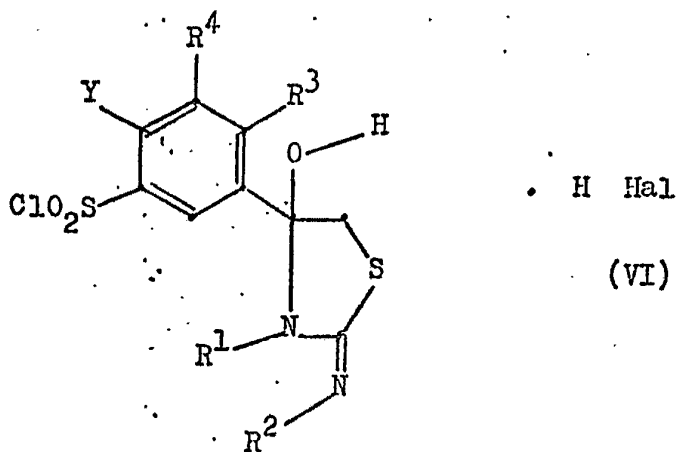
5

(IIIa)

(IIIb)

en donde  $R^1$  y  $R^2$  poseen los significados indicados, y los derivados de tiazolidina obtenidos de la fórmula general

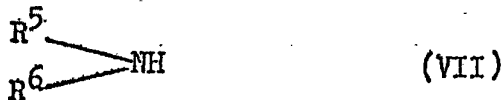
10 VI



15

(VI)

20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e Y tienen los significados indicados, se hacen reaccionar con amoníaco, una amina primaria o secundaria de la fórmula general VII



(VII)

25

10117

1 en donde  $R^5$  y  $R^6$  tienen los significados anteriores; y,  
eventualmente, los compuestos obtenidos de la fórmula gene-  
ral I se transforman con ácidos orgánicos o inorgánicos en  
sus sales por adición de ácido, o sales obtenidas de los  
5 compuestos de la fórmula general I, se transforman con ba-  
ses en los compuestos básicos libres de la fórmula I.

Como ácidos inorgánicos entran en consideración,  
por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como ácido clor-  
hídrico y ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico, áci-  
10 do fosfórico y ácido amidosulfónico.

Como ácidos orgánicos se mencionarán a modo de  
ejemplo:

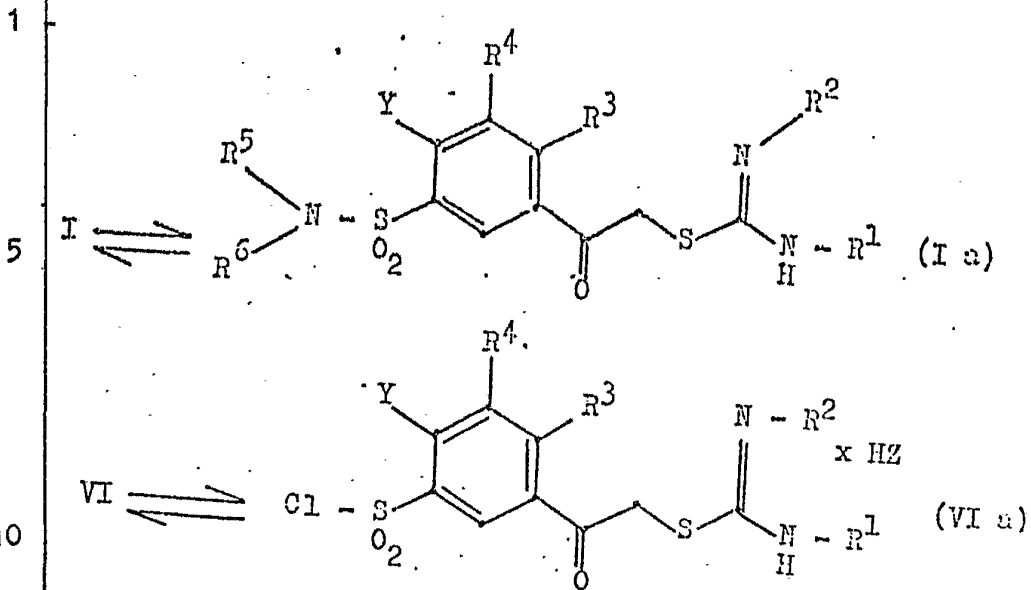
ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, ácido succí-  
nico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido  
15 tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido oxetansul-  
fónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido metanosulfó-  
nico, ácido para-toluenosulfónico, etc.

Los compuestos I y VI pueden presentarse también  
en sus formas tautómeras:

20

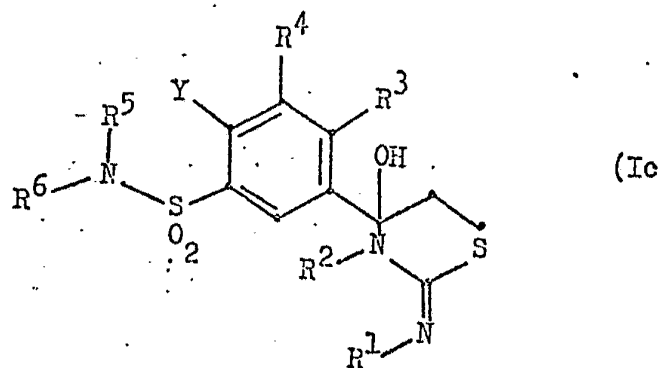
25

10117



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

A través de la forma tautómera Ia de cadena abierta los compuestos cíclicos de la fórmula I con  $R^1$  y  $R^2$  diferentes están en equilibrio con los compuestos isómeros de posición de la fórmula Ic y sus sales por adición de ácido



1 -Cual de los dos isómeros cíclicos I ó Ic, o sus sales por  
adición de ácido se presenta preferentemente depende en gra  
do especial de la diferente ocupación de espacio de los  
sustituyentes  $R^1$  ó  $R^2$  de modo tal que el sustituyente de  
5 menor volumen se encuentre preferiblemente en posición 3  
del sistema de anillo de tiazolidina. En el caso de los  
compuestos de acuerdo con el invento, por razones de senc  
illez, sólo se indica una de las formas isómeras o tautóme  
ras posibles de una sustancia considerada.

10 De acuerdo con el procedimiento se hacen reaccio  
nar sulfocloruros de la fórmula general IV con un agente de  
halogenación, tal como por ejemplo con cloro elemental, o  
con cloruro de sulfurilo, monoclorourea, bromodioxano, N-bro  
mosuccinimida, pero especialmente con bromo elemental o con  
15 bromuro de cobre divalente. En el caso de la halogenación  
de IV con bromo se procede ventajosamente añadiendo gota a  
gota bromo, no diluído o diluído, a una solución o suspen  
sión de la cantidad equimolecular de IV en un disolvente  
inerte, tal como por ejemplo un hidrocarburo halogenado,  
20 tal como cloroformo o cloruro de metileno, en ácido acético  
glacial, pero preferiblemente en un éster alcohólico infe  
rior de ácido acético, tal como éster metílico de ácido acé  
tico, éster etílico de ácido acético, éster n-butílico de  
ácido acético, o en una mezcla de los disolventes menciona  
dos, entre 0 y 50°C, preferentemente entre 10 y 35°C. Dado

25  
10117

1 -que las halogenaciones de cetonas son catalizadas por áci-  
dos, o bien se inocula de antemano con cantidades catalíti-  
cas de un ácido, convenientemente con ácido bromhídrico,  
o bien se producen los protones necesarios para la reac-  
5 ción después de haber añadido gota a gota un poco de bromo  
y haber calentado subsiguientemente la mezcla de reacción  
hasta la decoloración del halógeno, pudiéndose sobrepasar  
también durante un breve plazo el margen de temperaturas  
indicado. Como agente de dilución para el bromo a añadir  
10 gota a gota son apropiados los disolventes inertes indica-  
dos o sus mezclas.

En el caso de la bromación de los compuestos IV  
con bromuro de cobre divalente se trabaja análogamente al  
método descrito en J. Org. Chem. 29, 3459 (1964), poniendo  
15 en ebullición las cetonas IV con 2 moles de bromuro de co-  
bre divalente en forma de polvo en acetato de etilo exento  
de agua y alcohol o en mezclas de acetato de etilo y cloro-  
formo, hasta tanto que el color oscuro del bromuro de co-  
bre divalente haya desaparecido y en lugar de ello se haya  
20 separado bromuro de cobre monovalente incoloro, que a con-  
tinuación puede ser separado por filtración.

Como agente de cloración es apropiado especial-  
mente cloruro de sulfurilo, que se lleva a reacción con una  
solución o suspensión de los compuestos IV en un disolven-  
te apropiado, preferiblemente en un hidrocarburo halogena-

1 do, tal como por ejemplo en cloroformo o tetracloruro de  
carbono. Se trabaja preferiblemente a lo largo de un espa-  
cio de tiempo de 5 a 30 horas, en un margen de temperatu-  
ras que se encuentra entre 10 y 100°C, preferiblemente en-  
5 tre 20 y 80°C, se hidroliza eventualmente, después de pre-  
via concentración de la mezcla de reacción, con hielo/agua,  
y se someten a tratamiento las fases orgánicas.

La solución o suspensión obtenida de acuerdo con  
el correspondiente método se concentra convenientemente por  
10 evaporación bajo presión reducida y los compuestos V obte-  
nidos como residuo se purifican por cristalización en di-  
solventes inertes, tales como por ejemplo benceno, tolueno,  
tetracloruro de carbono, ciclohexano, éter de petróleo, etc.  
No obstante, de modo más ventajoso los compuestos V así ob-  
15 tenidos son hechos reaccionar sin ninguna operación de pu-  
rificación adicional, en un disolvente inerte apropiado,  
con la cantidad equimolecular de tiourea III para formar  
los compuestos de la fórmula general VI. Si se lleva a reac-  
ción la halógenocetona V, sin previo aislamiento, con las  
20 tioureas III, se calcula la cantidad de la tiourea III a  
utilizar con relación a la correspondiente cetona IV. En  
este caso, la utilización de 1,5 moles de tiourea puede con-  
ducir a mayores rendimientos de VI, mientras que mayores  
excesos de III no aportan ninguna ventaja digna de mención.  
25 Como disolventes inertes pueden utilizarse, por ejemplo,

1 -dimetilformamida y dimetilacetamida pura, dioxano, tetra-  
hidrofurano, acetonitrilo, nitrometano, dietilenglicol-di-  
metil-éter, etc. Como disolventes especialmente apropiados  
se manifiestan ésteres alcohólicos inferiores de ácido acé-  
5 tico, tales como por ejemplo éster metílico de ácido acéti-  
co, éster etílico de ácido acético, éster n-butílico de  
ácido acético, así como dialcoholcetonas inferiores, tales  
como por ejemplo acetona y metiletil-cetona. Igualmente pue-  
den utilizarse también mezclas de los disolventes especifi-  
10 cados. La reacción transcurre de modo moderadamente exotér-  
mico y es llevada a cabo entre 0 y 60°C, preferiblemente  
entre 20 y 40°C. Los tiempos de reacción son dependientes  
especialmente de la temperatura de reacción utilizada y se  
encuentran entre 5 minutos y 40 horas.

15 Las tiazolidinas de la fórmula VI se separan la  
mayor parte de las veces de modo difícilmente soluble en  
el transcurso de la reacción y al final de la realización  
de la reacción se puede mejorar el rendimiento de VI, even-  
tualmente después de previa concentración, por medio de  
20 adición de un agente de precipitación apropiado. Como agen-  
te de precipitación se utilizan por ejemplo hidrocarburos,  
tales como benceno, tolueno, ciclohexano, éter de petróleo,  
ligroína, tetracloruro de carbono; especialmente se mani-  
fiestan apropiados ésteres alcohólicos inferiores de ácido  
25 acético de 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohóli-

1 ca, tales como éster etílico de ácido acético y éster n-butí-  
tílico de ácido acético, dialcoholéteres de 4 a 8 átomos de  
carbono, tales como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter  
y di-n-butiléter. Si después de haber transcurrido la reac-  
5 ción se obtiene una solución, se precipitan convenientemen-  
te los compuestos de la fórmula VI, eventualmente después  
de previa concentración de la mezcla de reacción, con uno  
de los agentes de precipitación mencionados o se filtra ven-  
tajosamente en el agente de precipitación correspondiente,  
10 con agitación. Los compuestos de la fórmula VI, preparados  
de este modo, se caracterizan en general por un grado de  
pureza elevado. Si a pesar de ello fuese necesaria una pu-  
rificación de los compuestos VI, éstos pueden ser recrista-  
lizados en un disolvente inerte, apropiado, y en lo posi-  
15 ble exento de agua y alcohol, tal como por ejemplo acetona,  
metil-etil-cetona, acetonitrilo, nitrometano. No obstante,  
es especialmente ventajoso el método de la disolución y  
nueva precipitación, con el fin de evitar una carga térmica  
intensa de los compuestos VI. Para ello el producto bru-  
20 to de la fórmula VI, correspondiente, se disuelve en un di-  
solvente puro e inerte, tal como por ejemplo dimetilforma-  
mida, dimetilacetamida, acetona, acetonitrilo, nitrometano,  
entre 0 y 30°C, se trata la solución eventualmente con car-  
bón activo y se precipitan los compuestos, tras filtración,  
25 con uno de los agentes de precipitación mencionados.

1                    Sorprende el carácter inequívoco del transcurso  
de la reacción en el caso de la reacción de las halógenoce-  
tonas V con las tioureas III para formar las tiazolidinas  
VI, toda vez que, por un lado, las tioureas III reaccionan  
5                    específicamente con el radical bromocetona en V, sin que  
sea atacada la agrupación clorosulfonilo y, por otro lado,  
que la función sulfocloruro en los compuestos V y VI no en-  
tra en reacción con la función hidroxilo de los compuestos  
VI a pesar de la presencia de las tioureas III que reaccio-  
10                    nan como bases débiles.

                  Los cloruros de ácido sulfónico de la fórmula ge-  
neral VI, obtenidos de este modo, son hechos reaccionar  
luego con amoníaco o con una amina de la fórmula VII para  
formar compuestos de la fórmula I. En este caso pueden uti-  
15                    lizarse tanto soluciones acuosas de amoníaco y de las ami-  
nas VII como también amoníaco líquido o aminas puras en ex-  
ceso, actuando el amoníaco o la amina en exceso al mismo  
tiempo como disolvente. La reacción puede realizarse también  
en disolventes orgánicos, tales como por ejemplo dimetilfor-  
20                    mamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dioxano, tetra-  
hidrofurano, dietilenglicol-dimetiléter, siendo apropiados  
de modo especial, no obstante, alcoholes inferiores de 1 a  
4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metanol, eta-  
nol o isopropanol. Teóricamente, para la reacción de los  
25                    sulfocloruros VI para formar las sulfonamidas I se necesi-

1 ta un mol de amoníaco o amina VII en presencia de dos mo-  
les de una base auxiliar. Como consecuencia de ello se pue  
de proceder en la reacción utilizando, por cada mol de sul  
focloruro VI, por lo menos 3 moles de amoníaco o amina VII.  
5 Es ventajosa en esta reacción la utilización de 3 a 7 mo-  
les de amoníaco o amina VII por un mol de sulfocloruro, pe-  
ro también pueden utilizarse mayores excesos de VII. También  
puede trabajarse con uno o dos moles de amoníaco o amina  
VII, si se trabaja en presencia de una base auxiliar, uti-  
lizando alrededor de 1 a 6 equivalentes molares de base au-  
10 xiliar. Como bases auxiliares son apropiados hidróxidos,  
carbonatos y bicarbonatos orgánicos e inorgánicos, así como  
soluciones de sales de ácidos orgánicos e inorgánicos más  
débiles, siendo especialmente ventajosas en todos los casos  
15 aminas terciarias, tales como por ejemplo trietilamina,  
tri-n-butilamina, metil-diciclohexilamina, etil-diciclohe-  
xilamina. La amina terciaria, utilizada en exceso, puede  
servir también como medio de reacción sin adición de otro  
disolvente. La reacción transcurre de modo exotérmico, de  
20 manera que ventajosamente se enfría y se trabaja a tempera-  
turas entre  $-35^{\circ}$  y  $+60^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $+10$  y  $+35^{\circ}\text{C}$ .  
La duración de la reacción debe ascender al menos a 30 mi-  
nutos, y posteriormente la reacción puede ser interrumpida  
como muy tarde después de dos días, no lográndose ninguna  
25 ventaja digna de mención con tiempos de reacción más largos.

1 - Se prefiere una duración de reacción entre 6 y 20 horas.  
En el caso del tratamiento se procede ventajosamente dilu-  
yendo con agua eventualmente tras separar la amina por des-  
tilación y concentrar la mezcla de reacción, pasando a se-  
5 pararse en forma difícilmente soluble los compuestos I. Si  
 $R^5$  ó  $R^6$  en el compuesto I preparado de este modo represen-  
tan un átomo de hidrógeno, deberá ajustarse en lo posible  
un pH de 7,5 a 8,5. Los compuestos I se separan directamen-  
te después de la precipitación con agua la mayor parte de  
10 las veces en forma de aceites viscosos, que especialmente  
en el caso de sustituyentes  $R^1$  ó  $R^2$  de pequeño tamaño pa-  
san a cristalización con mayor o menor rapidez. La crista-  
lización puede ser acelerada por tratamiento en varias ve-  
ces con un disolvente apropiado, tal como por ejemplo con  
15 agua, éter, diisopropiléter, tetracloruro de carbono, éter  
de petróleo, éster n-butílico de ácido acético, etc.

Después de la precipitación con agua, los com-  
puestos I pueden ser extraídos también con un disolvente  
apropiado, preferiblemente con un éster alcohólico inferior  
20 de ácido acético, tal como por ejemplo con éster metílico  
de ácido acético o éster etílico de ácido acético. Después  
del secado del extracto sobre un agente secante apropiado,  
tal como por ejemplo sulfato de sodio o magnesio, se obtie-  
nen los compuestos I preferiblemente concentrando por eva-  
poración la solución bajo presión reducida.

1 También, los compuestos I pueden ser transforma-  
dos en los correspondientes productos por adición de ácido,  
sin purificación ni aislamiento adicionales, por tratamien-  
to con un ácido protónico H-Z.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden ser hechos  
reaccionar reversiblemente con un ácido de la fórmula H-Z  
en un disolvente apropiado. En este caso, se pueden incor-  
porar los compuestos I en los ácidos puros a temperaturas  
entre 0 y 40°C, siempre que éstos sean líquidos o posean  
10 un punto de fusión que no sea esencialmente más elevado que  
40°C, y siempre que no den lugar a ninguna reacción secun-  
daria. No obstante, se trabaja ventajosamente en un disol-  
vente, tal como por ejemplo en agua o un disolvente orgáni-  
co, tal como por ejemplo en dioxano, tetrahidrofurano, éter,  
15 un éster alcohílico inferior de ácido acético de 1 a 4 áto-  
mos de carbono en la porción alcohólica, acetonitrilo, ni-  
trometano, acetona, metil-etil-cetona, etc., habiéndose ma-  
nifestado como especialmente apropiados alcoholes inferio-  
res de 1 a 4 átomos de carbono. En este caso, por cada mol  
20 de los compuestos I se utilizan 1-1,5 moles de los ácidos  
H-Z, pero también pueden utilizarse mayores cantidades de  
ácido. Convenientemente, se trabaja a temperaturas entre 0  
y 40°C, preferiblemente entre 10 y 25°C. La reacción es mo-  
deradamente exotérmica.

25 Cuando se trabaja en solución acuosa, después de

1 -adición de ácidos H-Z se llega en general a la inmediata  
disolución de los compuestos I y sólo en casos raros a la  
separación de los correspondientes compuestos por adición  
de ácido. Convenientemente, se aíslan las sales de acuerdo  
5 con el invento, al obtener una solución, mediante cuidado-  
sa evaporación del agua, preferiblemente mediante liofili-  
zación. Cuando se trabaja en disolventes orgánicos las sa-  
les por adición de ácido se separan en muchos casos en for-  
ma difícilmente soluble tras haber añadido el correspondien-  
10 te ácido H-Z. Si se obtiene una solución, se llevan a sepa-  
ración los compuestos por adición de ácido eventualmente  
después de previa concentración con un agente de precipita-  
ción apropiado. Como agente de precipitación son apropiados  
los disolventes descritos para el mismo fin en el modo de  
15 procedimiento I.

Los productos por adición de ácido resultan también  
con un grado de pureza muy elevado, con mucha frecuencia,  
en forma de aceites viscosos o de productos vítreos amor-  
fos. Estos productos amorfos pueden ser llevados a crista-  
20 lización en muchos casos eventualmente por calentamiento a  
40° hasta 80°C, tratando con un disolvente orgánico. Como  
disolventes favorecedores de la cristalización son apropia-  
dos especialmente ésteres alcohólicos inferiores de ácido  
acético de 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohóli-  
ca, tales como éster metílico de ácido acético, éster etí-

1 -lico de ácido acético, éster n-butílico de ácido acético  
así como dialcoholcetonas inferiores, tales como acetona o  
metil-etil-cetona, dialcoholéteres inferiores tales como  
diethyléter, diisopropiléter o di-n-butiléter, así como ace  
5 tonitrilo, nitrometano, y también en algunos casos alcoho-  
les inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol o  
n-butanol.

Los productos por adición de ácido pueden ser  
desprotonizados en un disolvente apropiado por tratamiento  
10 con bases para formar los compuestos de la fórmula general  
I. Como bases entran en consideración, por ejemplo, solu-  
ciones de hidróxidos inorgánicos, tales como hidróxidos de  
litio, sodio, potasio, calcio o bario, carbonatos o bicar-  
bonatos tales como carbonato de sodio, carbonato de pota-  
15 sio, bicarbonato de sodio o potasio, amoníaco y aminas, ta-  
les como trietilamina, dicitclohexilamina, piperidina, metil-  
-dicitclohexilamina.

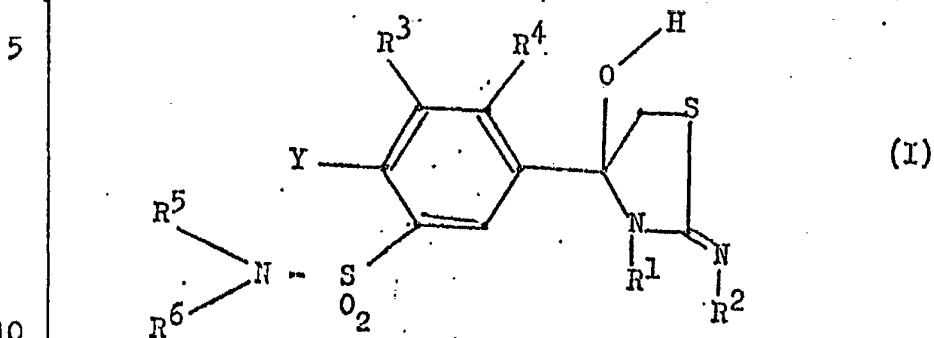
Cuando se trabaja en medio acuoso, los compues-  
tos básicos libres I se separan en forma difícilmente solu-  
20 ble y pueden ser separados y aislados mediante filtración  
o extracción con un disolvente orgánico, preferiblemente  
con éster etílico de ácido acético. Como medios de reacción  
orgánicos son apropiados de modo especial alcoholes infe-  
riores de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metanol  
25 y etanol, pero pueden utilizarse también acetato de etilo,

1 dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicol-di-  
metiléter, dimetilformamida y otros más. La reacción para  
formar los compuestos I se realiza espontáneamente. La  
reacción es llevada a cabo entre  $-35^{\circ}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , preferible-  
5 mente entre  $0^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ . Si se utiliza un disolvente orgáni-  
co miscible con agua, eventualmente después de previa con-  
centración de la mezcla de reacción se precipitan las ba-  
ses libres de la fórmula I por adición de agua. Cuando se  
utiliza un disolvente no miscible con agua se trabaja ven-  
10 tajosamente lavando con agua la mezcla de reacción, después  
de la reacción, y evaporando el disolvente orgánico, even-  
tualmente después de previo secado.






Entre los compuestos de la fórmula I de acuerdo  
con el invento o sus sales farmacológicamente compatibles  
15 son interesantes especialmente aquéllos en los cuales  $R^1$   
representa metilo, etilo, alilo o ciclopropilo;  $R^2$  signifi-  
ca un radical alcohilo o alquenilo de 1 a 4 átomos de car-  
bono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi  
de 1 a 2 átomos de carbono, cicloalcohilo de 5 a 7 átomos  
20 de carbono, y bencilo; Y significa cloro o bromo;  $R^4$  repre-  
senta cloro o bromo cuando  $R^3$  significa hidrógeno o  $R^3$  re-  
presenta cloro o bromo cuando  $R^4$  significa hidrógeno; y en  
los cuales  $R^5$  y  $R^6$  representan hidrógeno.

De acuerdo con el invento, aparte de los 4-(3-sul-  
25 famoíl-fenil)-1,3-tiazolidin-4-oles descritos en los ejem-


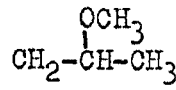
1 - plos de realización pueden obtenerse por ejemplo también  
 los compuestos de la fórmula general I especificados en la  
 siguiente tabla




o sus productos por adición de ácido.

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y	
15	1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Cl
2	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	H	H	H	Cl
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Cl	H	H	H	Cl
20	4	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	H	Cl
5			H	Cl	H	H	H	Cl
25	6	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	H	Cl

25  
10117


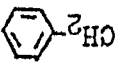



1	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
	7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	H	Cl
5	8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Cl
	9	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Cl
10	10	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -OC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
	11	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	Cl
15	12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
	13	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	H	Cl
20	14	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	H	Cl
	15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl

1	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
5	16	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{l} \text{CH} \text{---} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl
	17	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	Cl
10	18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Cl	H	CH <sub>3</sub>	Cl
	19	CH <sub>3</sub>	$\text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	H	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl
15	20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
	21	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
20	22	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl
	23	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	H	$\text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5$	Cl

25

10117

10117  
25

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
24	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H		Cl
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Br	H	H	Cl
27	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Br	H	H	Cl
28	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl
29	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	H	Br	H	H	Cl
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Br	H	H	Cl
31	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Cl
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	Br	H	H	Cl

20

15

10

5

110117 21

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
33	CH <sub>3</sub>		H	Br	H	H	Cl
34	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Br	H	H	Br
35	C <sup>2</sup> H <sub>5</sub>	C <sup>2</sup> H <sub>5</sub>	H	Br	H	H	Br
36	C <sup>2</sup> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	Br	H	H	Br
37	CH <sub>3</sub>		H	Br	H	H	Br
38	CH <sub>3</sub>		H	Br	H	H	Br
39	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	Br	H	H	Br
40	C <sup>2</sup> H <sub>5</sub>		H	Br	H	H	Br
41	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Br	H	H	Br




25  
10117



20

15


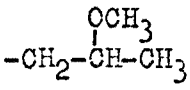


10

5

1	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
	42	$\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Br	H	H	Br
5	43	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
	44	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
10	45	n $\text{C}_4\text{H}_9$	n $\text{C}_4\text{H}_9$	H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
	46	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$	H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
15	47	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2$ - 	H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
	48	$\text{C}_2\text{H}_5$		H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
20	49	$\text{CH}_3$		H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl
	50	$\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	$\text{CH}_3$	H	H	Cl



1	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
	51	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	H	Br
5	52	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Br
	53	CH <sub>3</sub>		H	Cl	H	H	Br
10	54	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - 	H	Cl	H	H	Br
	55	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	H	Br
15	56	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	Cl	H	H	Br
	57	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
20	58	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
	59	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3 \end{array}$	H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br

25  
10117

1	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
	60	CH <sub>3</sub>		H	CH <sub>3</sub>	H	H	Br
5	61	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	Br
	62	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	H	H	Br
10	63	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Cl	H	H	H	Br
	64	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	H	H	Br
15	65	CH <sub>3</sub>		Cl	H	H	H	Br
	66	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Cl	H	H	H	Br
20	67	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	Br	H	H	H	Br
	68	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	Br	H	H	H	Br


25

10117

	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
1	69	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	Br
5	70	CH <sub>3</sub>		Br	H	H	H	Br
	71	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	Cl
10	72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Br	H	H	H	Cl
	73	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	Br	H	H	H	Cl
15	74	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Br	H	H	H	Cl
	75	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	Br	H	H	H	Cl
20	76	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		Br	H	H	H	Cl
	77	CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	Cl

25

10117

1	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y
	78	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
5	79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
	80	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Cl
10	81	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
	82	CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
15	83	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
	84	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - 	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br
20								

Los productos del procedimiento son valiosos medicamentos y se distinguen por una actividad diurética y salurética muy buena.

En algunas memorias de patente se informa acerca

1 de un efecto anoréxico, estimulador del sistema nervioso  
central y diurético de derivados de 4-aril-1,3-tiazolidin-  
-4-ol (véanse DOS 1.938.674, patente de los Estados Unidos  
3.671.534), tratándose de compuestos sin grupos sulfonami-  
5 do junto al núcleo aromático y cuyo efecto diurético depen-  
de en grado elevado de una sustitución específica en el  
anillo de tiazolidina. Por lo tanto, resultó sorprendente  
que los nuevos compuestos, independientemente de esta sus-  
titución específica en el anillo, debido a la introducción  
10 de un grupo sulfonamido en posición 3 del núcleo bencénico,  
poseyesen un efecto salidiurético muy intenso, que es cla-  
ramente superior desde los puntos de vista cualitativo y  
cuantitativo al de estos derivados de tiazolidina conoci-  
dos. Además de ello, se reprime ampliamente el componente  
15 de efecto anoréxico y estimulador del sistema nervioso cen-  
tral, menos deseado.

El efecto salidiurético de los nuevos productos  
del procedimiento fué determinado en una rata en una dosis  
unitaria de 50 mg/kg por vía oral. Estos compuestos supe-  
20 ran en este caso a la actividad salidiurética de preparados  
comerciales conocidos del grupo de Tiazida, tales como por  
ejemplo Hidroclorotiazida, y la de la Clorotalidona. Ade-  
más de ello los nuevos productos del procedimiento se caracte-  
rizan por una duración del efecto largamente duradera,  
25 que corresponde aproximadamente a la de la Clorotalidona.

10117

1 - Por lo tanto los nuevos productos del procedimiento son apropiados especialmente para el tratamiento de estados hipertónicos, siendo combinados con un agente antihipertónico, tal como hoy día es por lo general usual.

5            Como preparados terapéuticos de los nuevos compuestos entran en consideración sobre todo tabletas, grageas, cápsulas, supositorios así como también ampollas para la administración parenteral (i.v., s.c. e i.m.). Los productos del procedimiento están contenidos en estos preparados  
10 preferiblemente en forma de sus productos por adición de ácido. La dosis unitaria terapéutica se encuentra entre 5 y 500 mg. Estos preparados pueden contener especialmente en el caso del tratamiento de la hipertensión sanguínea, aparte de las sustancias excipientes y de carga usuales,  
15 también un agente antihipertensivo, tal como por ejemplo reserpina, Hidralazina, Guanetidina,  $\alpha$ -Metildopa o Clonidina.

          Además de ello, son interesantes preparados terapéuticos de combinación con compuestos retentores de potasio, tales como antagonistas de aldosterona, por ejemplo  
20 espironolactona, o pseudoantagonistas de aldosterona tales como Triamteren o Amilorid. Además de ello entra en consideración la sustitución  $K^+$  en diferentes formas de administración, por ejemplo grageas, tabletas, tabletas efervescentes, zumos, etc.

25

10117

1 En los siguientes ejemplos, los puntos de fusión  
y de descomposición de los ejemplos de realización no es-  
tán corregidos. Los espectros de IR fueron tomados en KBr,  
5 y los datos espectroscópicos de I.R. indicados fueron to-  
mados de espectros rutinarios y tampoco fueron corregidos.

Ejemplo 1

4-(2,4-dicloro-5-sulfamoílfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

10 a) 20 g de 2,4-dicloro-5-clorosulfonil-acetofe-  
nona son hechos reaccionar, análogamente a la prescripción  
indicada en el Ejemplo 4 d) de la patente principal nº  
450.070, con 11,2 g de bromo en 200 ml de acetato de eti-  
lo, el disolvente es expulsado, y la 2-bromo-2',4'-diclo-  
15 ro-5'-clorosulfonil-acetofenona remanente es cristalizada  
bajo diisopropiléter. Punto de fusión: 84-85°C.

b) 18,8 g de 2-bromo-2',4'-dicloro-5'-clorosul-  
fonil-acetofenona son mezclados en 150 ml de acetato de  
etilo con 5,5 g de 1,3-dimetiltiourea, son agitados duran-  
te 3 horas a la temperatura ambiente y el bromhidrato de  
20 4-(2,4-dicloro-5-clorosulfonilfenil)-3-metil-2-metilimino-  
-1,3-tiazolidin-4-ol cristalino es separado por filtración.  
Punto de fusión: 202°C (con descomposición).

c) 4,4 g de bromhidrato de 4-(2,4-dicloro-5-clo-  
25 rosulfonilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol

1 son incorporados con agitación en una solución de 10 g de  
2 amoníaco gaseoso en 70 ml de metanol. Después de dejar re-  
3 posar durante la noche a la temperatura ambiente se concen-  
4 tra hasta aproximadamente 30 ml de volumen de solución ba-  
5 jo presión reducida, y se precipita el 4-(2,4-dicloro-5-  
6 -sulfamoílfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol  
7 con 100 ml de agua. Punto de fusión: 186-189°C (con descom-  
8 posición).

10 Ejemplo 2

Por reacción de 4,4 g de bromhidrato de 4-(2,4-  
-dicloro-5-clorosulfonilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-  
-tiazolidin-4-ol se obtienen, análogamente a la prescrip-  
ción indicada en el Ejemplo 1c),

15 a) con 4 g de solución al 40% de metilamina,  
4-(2,4-dicloro-5-metilsulfamoílfenil)-3-metil-2-metilimi-  
no-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 188°C (con descom-  
posición).

20 b) con 2,5 g de n-propilamina, 4-(2,4-dicloro-5-  
-propilsulfamoíl-fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazoli-  
din-4-ol, punto de fusión 180°C (con descomposición).

25 c) con 1,8 g de  $\beta$ -feniletilamina y 4 g de trie-  
tilamina, 4-[2,4-dicloro-5-(2-fenil-etilsulfamoíl)-fenil]-  
-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol, punto de fusión  
163°C (con descomposición).

1 d) con 4 g de di-n-propilamina, 4-(2,4-dicloro-  
-5-di-n-propilsulfamoíl-fenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-  
-tiazolidin-4-ol, punto de fusión 165°C (con descomposi-  
ción).

5

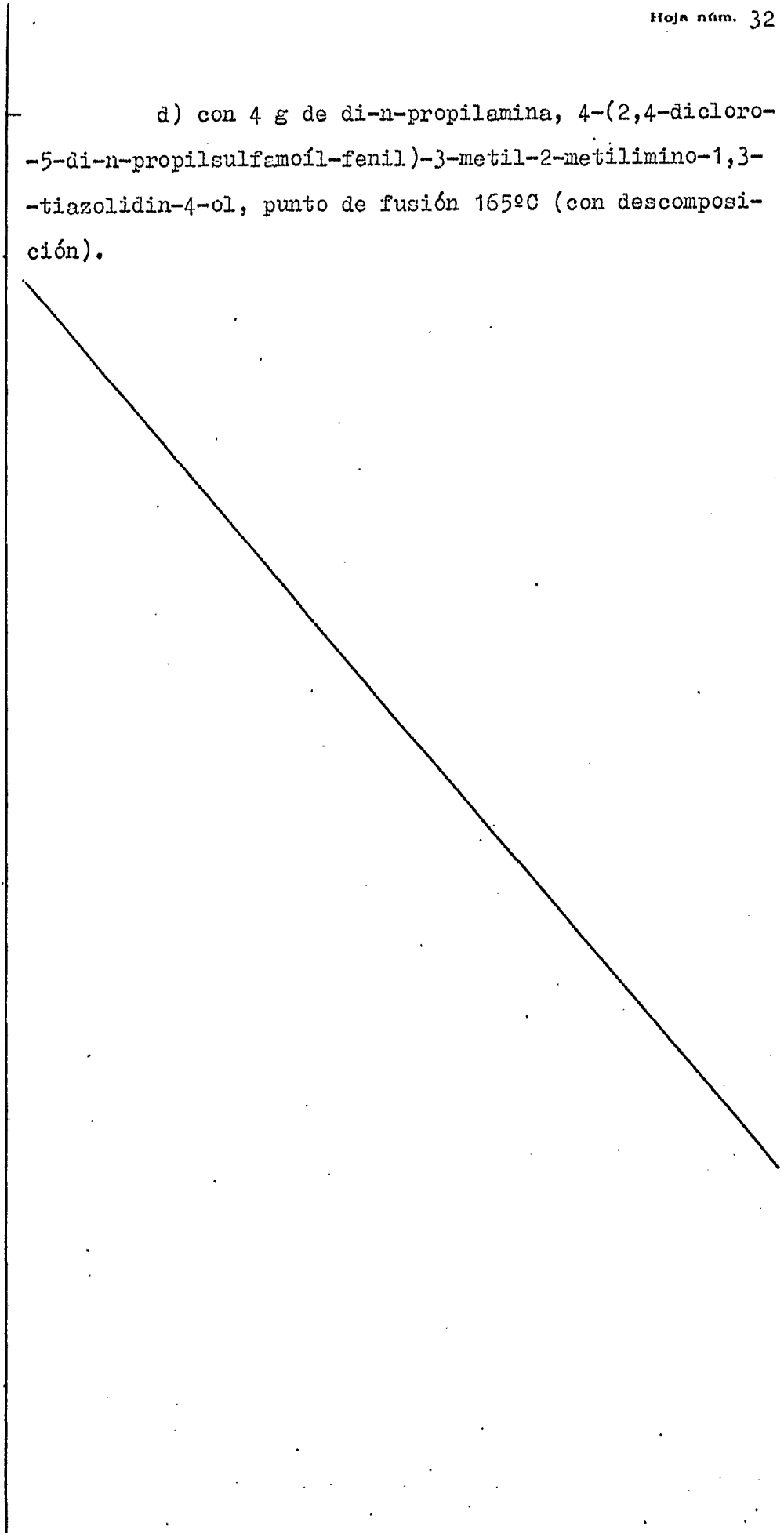
10

15

20

25

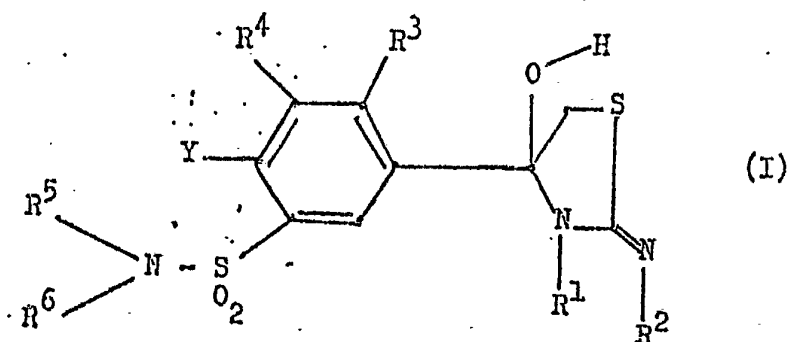
10117



## - REIVINDICACIONES -

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:

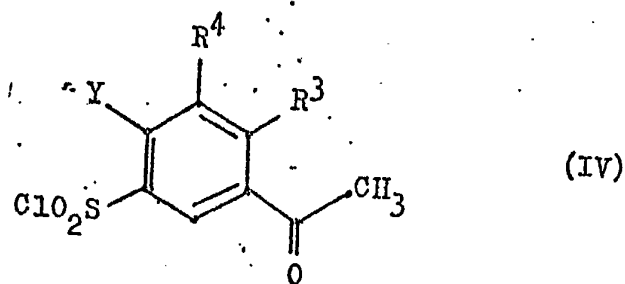
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general I



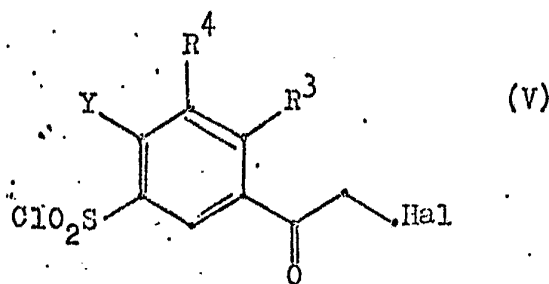
en la que R<sup>1</sup> significa radicales alcohilo o alquenilo de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo de 3 a 6 átomos de carbono; R<sup>2</sup> significa un radical alcohilo o alquenilo de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, radicales cicloalcohilo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales fenilalcohilo de 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcohólica, y en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden representar también

*pen*

1 — en común una cadena alcohileno eventualmente ramificada de  
 2 a 4 átomos de carbono; Y significa cloro, bromo o metilo  
 y  $R^3$  y  $R^4$  significan hidrógeno, cloro, bromo o metilo, pe-  
 ro uno de los radicales  $R^3$  o  $R^4$  no representa hidrógeno;  
 5  $R^5$  y  $R^6$  significan hidrógeno o alcohilo inferior de 1 a 4  
 átomos de carbono;  $R^6$  puede representar además un radical  
 fenilalcohilo; así como de sus sales por adición de ácido  
 con ácidos farmacológicamente compatibles, caracterizado  
 porque se tratan con un agente de halogenación compuestos  
 10 de la fórmula general IV



15 en donde  $R^3$ ,  $R^4$  e Y poseen los significados indicados y  
 las  $\alpha$ -halógenocetonas obtenidas, de la fórmula general V

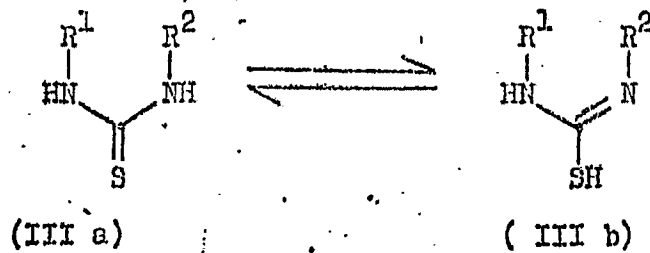


25 en donde  $R^3$ ,  $R^4$  e Y poseen los significados indicados y

*Handwritten signature*

1 Hal representa Cl o Br, se hacen reaccionar, eventualmente  
 sin aislamiento ni purificación, con tioureas de la fórmula  
 la general III, que pueden presentarse en las dos fórmulas  
 IIIa y IIIb

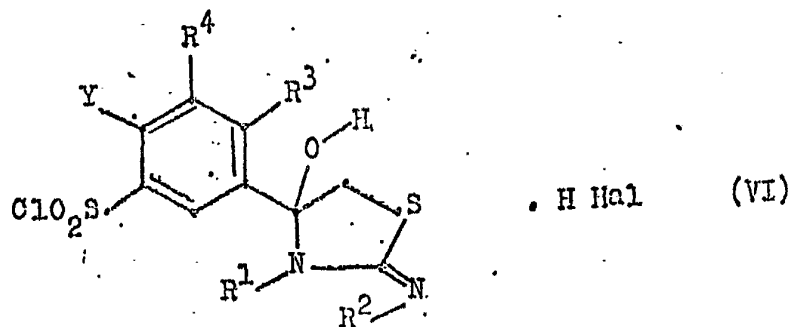
5



10

en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> poseen los significados indicados, y los  
 derivados de tiazolidina obtenidos de la fórmula general  
 VI

15



20 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e Y poseen los significados indica  
 dos, se hacen reaccionar con amoníaco, una amina primaria  
 o secundaria de la fórmula general VII

25



10117

*[Handwritten signature]*

1 - en donde  $R^5$  y  $R^6$  tienen los significados anteriores; y,  
eventualmente, los compuestos obtenidos de la fórmula general I se transforman con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido, o sales obtenidas de  
5 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.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.  
10

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

Madrid, 17. NOV. 1977

P.A.

15  
Alberto de Elizaburo  
Por Poderes



20

DNM 25

10117

