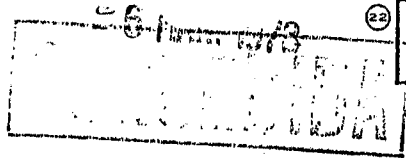




ESPAÑA



PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	NUMERO	461.229	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	1-8-1977	

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

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	No. 450.070

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINA"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 75/F 192 Div. II)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

72 INVENTOR (ES)

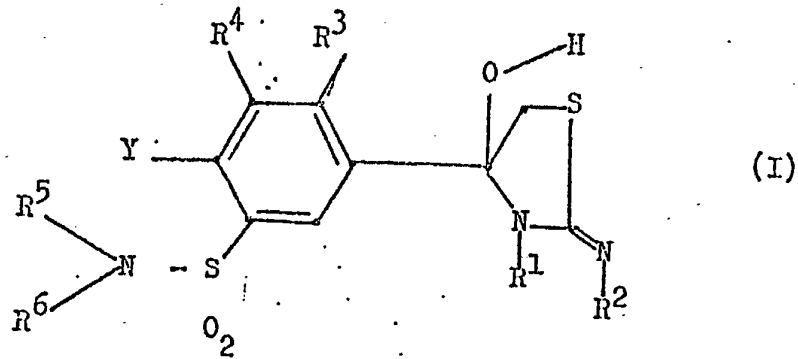
Dr. Hans-Jochen Lang y Dr. Roman Muschaweck

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

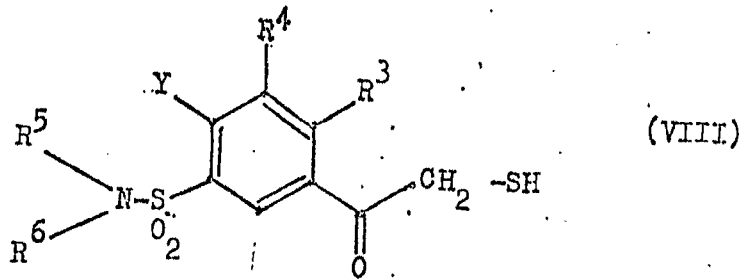
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.569)

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



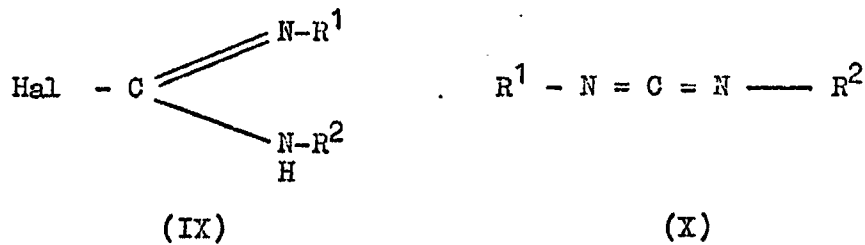
en la que R^1 significa radicales alcoholo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono; R^2 significa un radical alcoholo o alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente esté sustituido con grupos alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo 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 ra-

1 -dical fenilalcohilo; así como sus sales por adición de áci
do con ácidos farmacológicamente compatibles, el cual está
caracterizado porque se llevan a reacción compuestos de la
fórmula general VIII



10

con compuestos de la fórmula IX ó X



15

20

en donde R¹ hasta R⁶ e Y tienen los significados indicados,
y Hal representa cloro o bromo; y, eventualmente, los com-
puestos obtenidos de la fórmula general I se transforman
con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición
de ácido, o sales obtenidas de los compuestos de la fórmu-
la general I, se transforman con bases en los compuestos
básicos libres de la fórmula I.

25

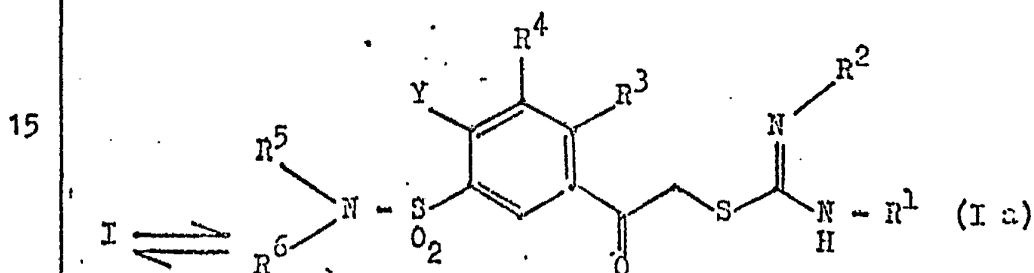
Como ácidos inorgánicos entran en consideración,

1 por ejemplo, hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido amidosulfónico.

5 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 metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, etc.

10 Los compuestos I pueden presentarse también en sus formas tautómeras:

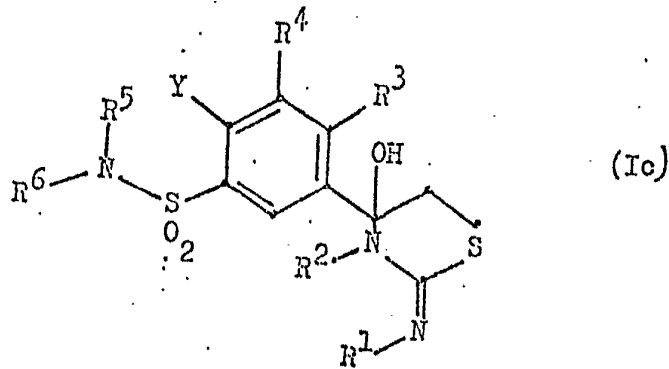


20 Los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con el invento, pueden presentarse además en sus estructuras isómeras geométricas posibles.

A través de la forma tautómera Ia de cadena abierta los compuestos cíclicos de la fórmula I con R¹ y R² diferentes están en equilibrio con los compuestos isómeros de posición de la fórmula Ic y sus sales por adición de

1 - ácido

5



10 Cual de los dos isómeros cíclicos I ó Ic, o sus sales por
 adición de ácido se presenta preferentemente depende en
 grado especial de la diferente ocupación de espacio de los
 sustituyentes R¹ ó R² de modo tal que el sustituyente de
 menor volumen se encuentre preferiblemente en posición 3
 15 del sistema de anillo de tiazolidina. En el caso de los
 compuestos de acuerdo con el invento, por razones de sencillez,
 sólo se indica una de las formas isómeras o tautóme-
 ras posibles de una sustancia considerada.

Según el procedimiento se llevan a reacción com-
 20 puestos de la fórmula VIII en un disolvente con los compues-
 tos conocidos de la fórmula IX. Como disolventes son apro-
 piados especialmente alcoholes inferiores de 1 a 4 átomos
 de carbono así como ésteres alcohólicos inferiores de ácido
 acético de 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohóli-
 25 ca, tales como por ejemplo éster metílico de ácido acético

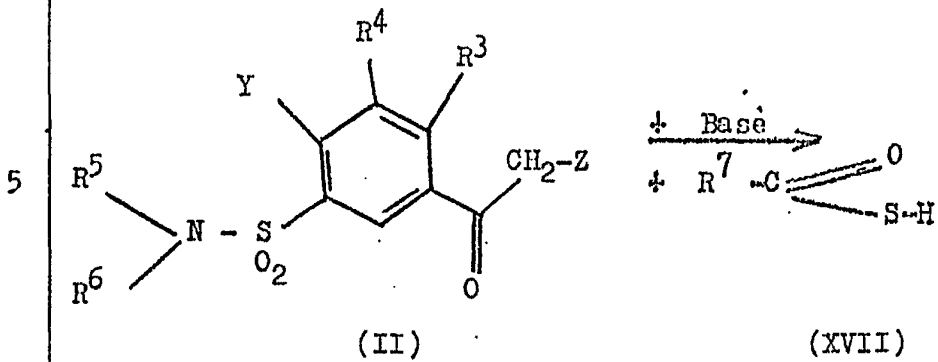
10117

1 y éster etílico de ácido acético. Las reacciones se llevan
a cabo en general en un margen de temperaturas entre 0 y
60°C, preferiblemente entre 15 y 35°C, encontrándose la du-
ración de la reacción entre 5 y 60 horas. Se manifiestan
5 como especialmente apropiados para esta reacción, en espe-
cial, compuestos VIII, que junto al grupo sulfamóilo, ade-
más de R⁵ = hidrógeno, llevan un radical orgánico volumino-
so R⁶, tal como por ejemplo butilo terciario o los compues-
tos VIII, en los cuales R⁵ y R⁶ tienen en cada caso un ra-
10 dical orgánico como sustituyente.

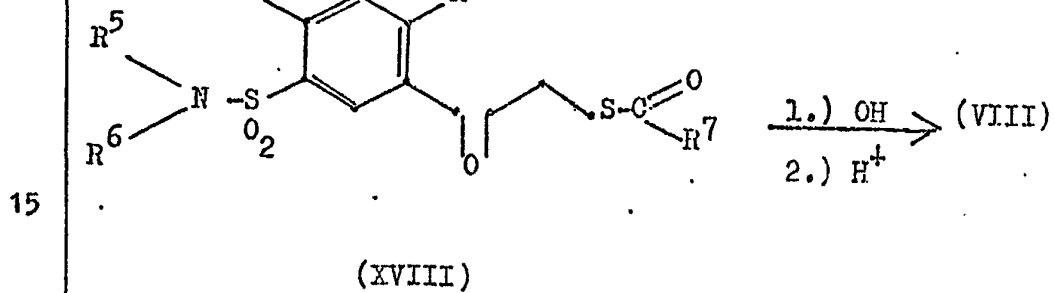
Para la realización del procedimiento se pueden
llevar también a reacción las mercaptocetonas de la fórmu-
la VIII en un disolvente inerte, polar, anhidro, tal como
por ejemplo en dioxano, tetrahydrofurano, éster metílico de
15 ácido acético, éster etílico de ácido acético, con las car-
bodiimidias de la fórmula X en la proporción molar 1:1. La
sustitución de R⁵ y R⁶ sirve también como preferente para
compuestos de la fórmula VIII. Las reacciones pueden lle-
varse a cabo en un margen de temperaturas de 0° a 40°C, pre-
20 feriblemente entre 10° y 30°C, debiendo estar el tiempo de
reacción entre 1 y 20 horas.

Los compuestos de la fórmula VIII utilizados en
el procedimiento pueden ser hechos asequibles de diferen-
tes modos. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II
25 pueden ser transformados con ácidos tiocarboxílicos de la

1 fórmula XVII



10



20

preferiblemente con ácido tioacético ($R^7 = \text{CH}_3$) en presencia de un equivalente de base, por ejemplo KOH, en medio acuoso o alcohólico, en los tioésteres de la fórmula general XVIII, que son hidrolizados en medio débilmente alcalino para formar los compuestos de la fórmula VIII.

25

Otra posibilidad consiste en la reacción de los compuestos II con hidrógenosulfuros de metales alcalinos en un disolvente inerte, tal como por ejemplo hidrógenosul

1 furo de sodio o potasio en dimetilformamida a temperaturas
entre 0° y 40°C. Los procedimientos que conducen a los com-
puestos VIII son conocidos de la bibliografía.

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
un punto de fusión que no sea esencialmente más elevado que
10 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, un éster alcohólico inferior de ácido acético de 1 a
15 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, acetonitrilo,
nitrometano, acetona, metil-etil-cetona, etc., habiéndose
manifestado como especialmente apropiados alcoholes inferio-
res de 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
20 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
adición de ácidos H-Z se llega en general a la inmediata

1 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-
te ácido H-Z. Si se obtiene una solución, se llevan a sepa-
10 ración los compuestos por adición de ácido eventualmente
después de previa concentración con un agente de precipita-
ción apropiado. Como agente de precipitación son apropia-
dos los disolventes descritos para el mismo fin en el modo
de procedimiento I.

15 Los productos por adición de ácido resultan
también con un grado de pureza muy elevado, con mucha fre-
cuencia, en forma de aceites viscosos o de productos ví-
treos amorfos. Estos productos amorfos pueden ser llevados
a cristalización en muchos casos eventualmente por calenta-
20 miento a 40° hasta 80°C, tratando con un disolvente orgá-
nico. Como disolventes favorecedores de la cristalización
son apropiados especialmente ésteres alcohólicos inferiores
de ácido acético de 1 a 4 átomos de carbono en la porción
alcohólica, tales como éster metílico de ácido acético, és-
25 ter etílico de ácido acético, éster n-butílico de ácido

1 -acético así como dialcoholcetonas inferiores, tales como
acetona o metil-etil-cetona, dialcoholéteres inferiores ta
les como dietiléter, diisopropiléter o di-n-butiléter, así
como acetonitrilo, nitrometano, y también en algunos casos
5 alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropa-
nol o n-butanol.

Los productos por adición de ácido pueden ser des
protonizados en un disolvente apropiado por tratamiento
con bases para formar los compuestos de la fórmula general
10 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-
sio, bicarbonato de sodio o potasio, amoníaco y aminas,
15 tales como trietilamina, dicitclohexilamina, piperidina, me-
til-dicitclohexilamina.

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

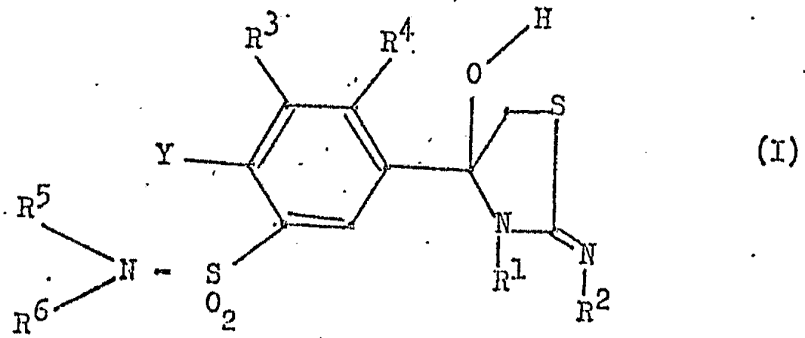
1 -tiléter, dimetilformamida y otros más. La reacción para
formar los compuestos I se realiza espontáneamente. La reac
ción es llevada a cabo entre -35° y 100°C , preferiblemente
entre 0° y 25°C . Si se utiliza un disolvente orgánico mis-
5 cible con agua, eventualmente después de previa concentra-
ción de la mezcla de reacción se precipitan las bases li-
bres de la fórmula I por adición de agua. Cuando se utili-
za un disolvente no miscible con agua se trabaja ventajosa
mente lavando con agua la mezcla de reacción, después de
10 la reacción, y evaporando el disolvente orgánico, eventual-
mente después de previo secado.

Entre los compuestos de la fórmula I de acuerdo
con el invento o sus sales farmacológicamente compatibles
son interesantes especialmente aquéllos en los cuales R^1
15 representa metilo, etilo, alilo o ciclopropilo; R^2 signi-
fica un radical alcohilo o alquenilo de 1 a 4 átomos de
carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alco-
xi de 1 a 2 átomos de carbono, cicloalcohilo de 5 a 7 áto-
mos de carbono, y bencilo; Y significa cloro o bromo; R^4
20 representa cloro o bromo cuando R^3 significa hidrógeno o
 R^3 representa 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-
famoíl-fenil)-1,3-tiazolidin-4-oles descritos en los ejem-
25 plos de realización pueden obtenerse por ejemplo también

1 Los compuestos de la fórmula general I especificados en la siguiente tabla

5



10

o sus productos por adición de ácido.








15

20

25



10117






No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
1	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H	Cl
2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	Cl	H	H	Cl
3	C ₂ H ₅		H	Cl	H	H	Cl
4	CH ₃		H	Cl	H	H	Cl

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
5			H	Cl	H	H	Cl
6	CH ₃	-(CH ₂) ₂ - 	H	Cl	H	H	Cl
7	C ₂ H ₅	-CH ₂ - 	H	Cl	H	H	Cl
8	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H	H	Cl
9	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	H	Cl	H	H	Cl
10	CH ₃	-(CH ₂) ₃ - 	H	Cl	H	H	Cl
11	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -OCH ₃	H	Cl	H	H	Cl
12	C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ - 	H	Cl	H	H	Cl
13	CH ₃	-(CH ₂) ₂ - 	H	Cl	H	H	Cl


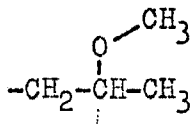


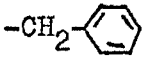
25



10117

	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
1	14	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	H	Cl
5	15	CH ₃	CH ₃	H	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl
10	16	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	CH ₃	CH ₃	Cl
	17	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	CH ₃	Cl
15	18	C ₂ H ₅		H	Cl	H	CH ₃	Cl
	19	CH ₃	CH ₂ - 	H	Cl	H	C ₂ H ₅	Cl
20	20	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	H	Cl	H	n-C ₃ H ₇	Cl
	21	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	Cl	H	n-C ₄ H ₉	Cl

1	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
	22	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	n-C ₄ H ₉	Cl
5	23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	H	CH ₂ - 	Cl
	24	CH ₃		H	Cl	H	CH ₂ - 	Cl
10	25	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Cl	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Cl
	26	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	H	H	Cl
15	27	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	Br	H	H	Cl
	28	CH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Br	H	H	Cl
20	29	CH ₃	(CH ₂) ₂ - 	H	Br	H	H	Cl
	30	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	H	Br	H	H	Cl

25
10117

1	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
	31	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	H	Br	H	H	Cl
5	32	C ₂ H ₅		H	Br	H	H	Cl
10	33	CH ₃		H	Br	H	H	Cl
	34	CH ₃	CH ₃	H	Br	H	H	Br
15	35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	Br	H	H	Br
	36	C ₂ H ₅		H	Br	H	H	Br
20	37	CH ₃		H	Br	H	H	Br
	38	CH ₃		H	Br	H	H	Br
25	39	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	Br	H	H	Br

1	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
	40	C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	Br	H	H	Br
5	41	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Br	H	H	Br
10	42	$\begin{array}{l} \text{CH} \\ \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	CH(CH ₃) ₂	H	Br	H	H	Br
	43	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Cl
15	44	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	Cl
	45	n C ₄ H ₉	n C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	H	Cl
20	46	CH ₂ =CH-CH ₂	CH=CH-CH ₂	H	CH ₃	H	H	Cl
	47	C ₂ H ₅	CH ₂ - 	H	CH ₃	H	H	Cl
25	48	C ₂ H ₅		H	CH ₃	H	H	Cl

25
10117




10117
25



20

15

10



5

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
49	CH ₃		H	CH ₃	H	H	Cl
50	CH ₃	$\text{-CH}_2\text{-CH(OCH}_3\text{)-CH}_3$	H	CH ₃	H	H	Cl
51	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	Br
52	C ₂ H ₅	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H	Br
53	CH ₃		H	Cl	H	H	Br
54	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ - 	H	Cl	H	H	Br
55	C ₂ H ₅	$\text{-CH}_2\text{-CH(OCH}_3\text{)-CH}_3$	H	Cl	H	H	Br
56	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Cl	H	H	Br
57	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	Br

	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
1	58	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	H	Br
5	59	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	H	H	Br
	60	CH ₃		H	CH ₃	H	H	Br
10	61	CH ₃	CH ₃	Cl	H	H	H	Br
	62	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	H	H	Br
15	63	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Cl	H	H	H	Br
	64	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	Cl	H	H	H	Br
20	65	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Cl	H	H	H	Br
	66	C ₂ H ₅		Cl	H	H	H	Br


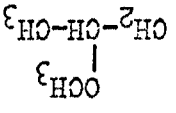
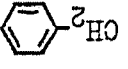
25

10117

1	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
	67	CH ₃	CH ₂ - 	Br	H	H	H	Br
5	68	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	H	H	H	Br
	69	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	Br
10	70	CH ₃		Br	H	H	H	Br
	71	CH ₃	CH ₃	Br	H	H	H	Cl
15	72	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	H	H	Cl
	73	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	Br	H	H	H	Cl
20	74	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	Br	H	H	H	Cl
	75	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	Br	H	H	H	Cl

25

10117

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Y
76	C ₂ H ₅		Br	H	H	H	Cl
77	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	Br	H	H	H	Cl
78	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl
79	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	Cl
80	CH ₃	CH ₂ CH(OH)CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	Cl
81	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Br
82	CH ₃		CH ₃	H	H	H	Br
83	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	H	H	Br
84	CH ₃		CH ₃	H	H	H	Br

25
10117

1 Los productos del procedimiento son valiosos me-
dicamentos y se distinguen por una actividad diurética y
salurética muy buena.

5 En algunas memorias de patente se informa acerca
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-
do junto al núcleo aromático y cuyo efecto diurético depen-
10 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
de un grupo sulfonamido en posición 3 del núcleo bencénico
poseyesen un efecto salidiurético muy intenso, que es cla-
15 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
de efecto anoréxico y estimulador del sistema nervioso cen-
20 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-
ran en este caso a la actividad salidiurética de prepara-
25 dos comerciales conocidos del grupo de Tiazida, tales como

1 por ejemplo Hidroclorotiazida, y la de la Clorotalidona.
Además de ello los nuevos productos del procedimiento se
caracterizan por una duración del efecto largamente durade
ra, que corresponde aproximadamente a la de la Clorotalido
5 na. Por lo tanto los nuevos productos del procedimiento
son apropiados especialmente para el tratamiento de esta-
dos hipertónicos, siendo combinados con un agente antihi-
pertónico, tal como hoy día es por lo general usual.

10 Como preparados terapéuticos de los nuevos com-
puestos entran en consideración sobre todo tabletas, gra-
geas, cápsulas, supositorios así como también ampollas pa-
ra la administración parenteral (i.v., s.c. e i.m.). Los
15 productos del procedimiento están contenidos en estos pre-
parados preferiblemente en forma de sus productos por adi-
ción de ácido. La dosis unitaria terapéutica se encuentra
entre 5 y 500 mg. Estos preparados pueden contener especial-
mente en el caso del tratamiento de la hipertensión sarguí-
nea, aparte de las sustancias excipientes y de carga usua-
les, también un agente antihipertensivo, tal como por ejem-
20 plo reserpina, Hidralazina, Guanetidina, α -Metildopa o
Clonidina.

Además de ello, son interesantes preparados teña-
péuticos de combinación con compuestos retentores de pota-
sio, tales como antagonistas de aldosterona, por ejemplo
25 espironolactona, o pseudoantagonistas de aldosterona tales

1 como Triamteren o Amilorid. Además de ello entra en consi-
deración la sustitución K^+ en diferentes formas de adminis-
tración, por ejemplo grageas, tabletas, tabletas eferves-
centes, zumos, etc.

5 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,
y los datos espectroscópicos de I.R. indicados fueron toma-
dos de espectros rutinarios y tampoco fueron corregidos.

10

Ejemplo 1

Bromhidrato de 3-(2,4-dicloro-5-sulfamoílfenil)-
-3-hidroxi-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b]tiazol.

15

a) 2 g de ácido tioacético son disueltos bajo
gas inerte Inertgas (nitrógeno) en 20 ml de etanol y son
neutralizados con exactitud con una solución acuosa al 40%
de hidróxido de potasio. Luego se mezcla con 7 g de 2-bro-
mo-2',4'-dicloro-5'-sulfamoílacetofenona y se agita duran-
te 3 horas a 20°C. La mezcla de reacción es vertida con
20 agitación en 100 ml de agua, el precipitado sólido de la
2-acetiltio-2',4'-dicloro-5'-sulfamoíl-acetofenona es sepa-
rado por filtración, sin purificación adicional es incorpo-
rado bajo nitrógeno en 70 ml de una solución acuosa al 5%
de hidróxido de sodio, es agitado durante 90 minutos a 20°C
25 y ajustado a pH 1 con ácido clorhídrico 2 N. El 2',4'-diclo

10117

1 -ro-5'-sulfamoíl-acetofenon-2-tiol cristalino es separado
por filtración y lavado varias veces con agua. Cristales
de color amarillo claro de punto de fusión 78-81°C.

5 b) A 3 g de 2-bromo-1-imidazolina en 50 ml de
isopropanol se añaden a -10°C bajo una atmósfera de nitró-
geno, en porciones, 6 g de 2',4'-dicloro-5'-sulfamoíl-ace-
tofenon-2-tiol, se agita durante 10 horas a 20°C y durante
1 hora a 35°C y se precipita con 100 ml de dietiléter el
10 bromhidrato de 3-(2,4-dicloro-5-sulfamoílfenil)-3-hidroxi-
-2,3,5,6-tetrahidroimidazo [2,1-b] tiazol. El producto
amorfo viscoso se lleva a cristalización bajo metanol y
bajo acetona. Punto de fusión: 215-221°C (con descomposi-
ción).

15 Ejemplo 2

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

20 a) A una solución de 2,9 g de 2',4'-dicloro-5'-
-sulfamoílacetofenon-2-tiol en 30 ml de tetrahidrofurano
anhidro se añade gota a gota, con exclusión de la humedad
del aire, una solución de 0,7 g de 1,3-dimetilcarbodiimida
recién obtenida en 7 ml de tetrahidrofurano anhidro, mante-
niéndose la temperatura entre 5 y 12°C. Se agita durante
20 horas a la temperatura ambiente, se separa luego por
25 destilación el disolvente bajo presión reducida y se trata

10117

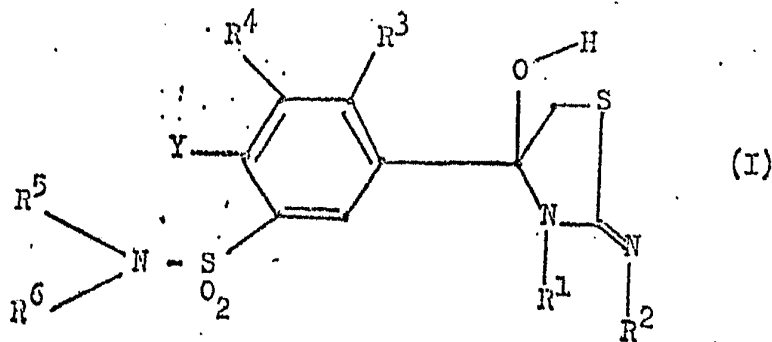
1 el residuo con 20 ml de agua. La fase acuosa se extrae dos
veces con 20 ml de éster etílico de ácido acético cada vez
y las fases orgánicas reunidas se concentran después de se-
cado sobre sulfato de sodio bajo presión reducida. El resi-
5 duo se disuelve en poco metanol y se somete a una cromato-
grafía de preparación de capa delgada en gel de sílice con
metanol como medio de arrastre. Se obtiene 4-(2,4-dicloro-
-5-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-
-ol como sustancia incolora hasta amarilla clara de punto
10 de fusión 185-189°C.

b) 500 mg de 4-(2,4-dicloro-5-sulfamoilfenil)-3-
-metil-2-metilimino-1,3-tiazolidin-4-ol se mezclan con 1 a
2 ml de metanol y se introduce por breve tiempo bromuro de
hidrógeno gaseoso procedente de una bombona hasta que la
15 reacción sea fuertemente ácida. Se calienta durante aproxi-
madamente 30 segundos a 45-50°C, se precipita el 4-(2,4-di-
cloro-5-sulfamoilfenil)-3-metil-2-metilimino-1,3-tiazoli-
din con 1-2 ml de dietiléter y se lleva a cristalización
el precipitado amorfo viscoso bajo acetato de etilo y ace-
20 tona. Cristales incoloros, punto de fusión 236-238°C (con
descomposición).

- 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:

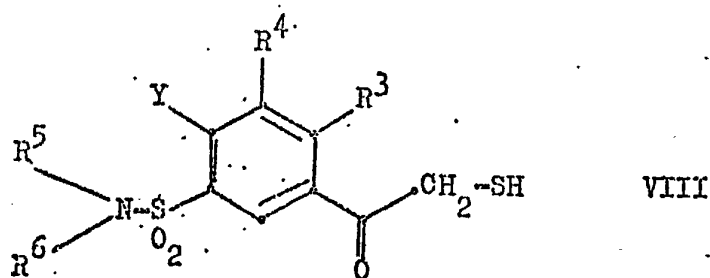
1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de tiazolidina de la fórmula general I



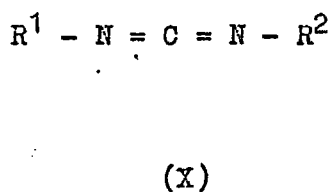
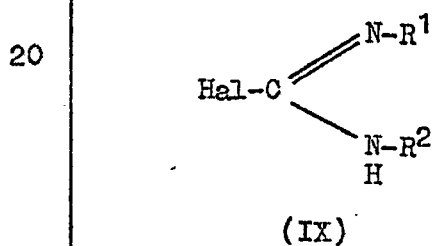
en la que R¹ significa radicales alcoholo o alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 6 átomos de carbono; R² significa un radical alcoholo o alqueno de 1 a 6 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido con grupos alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, radicales cicloalcoholo de 3 a 8 átomos de carbono, radicales fenilalcoholo de 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcohólica, y en donde R¹ y R² pueden representar también

109

1 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, pe-
 5 ro uno de los radicales R^3 o 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
 fenilalcoholo; así como de sus sales por adición de ácido
 con ácidos farmacológicamente compatibles, caracterizado
 porque se llevan a reacción compuestos de la fórmula gene-
 10 ral VIII



con compuestos de la fórmula IX o X



25 en donde R^1 hasta R^6 e Y tienen los significados indicados

1 -y Hal representa cloro o bromo; y, eventualmente, los com-
puestos obtenidos de la fórmula general I se transforman
con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición
de ácido, o sales obtenidas de los compuestos de la fórmu-
5 la general I se transforman con bases en los compuestos bá-
sicos libres de la fórmula I.

2ª.- Procedimiento para la preparación de deriva-
dos de tiazolidina.

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

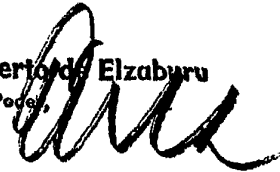
Esta Memoria consta de veintiocho hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 17. NOV. 1977

P.A.

15

Alberto de Elzaburu
Por Poder,



20

DNM 25

10117

