



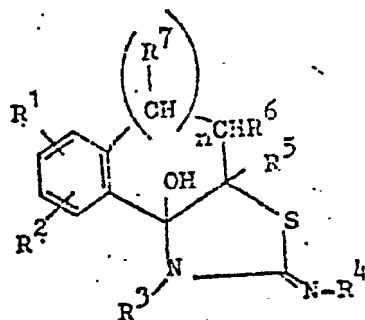
ESPAÑA

ES	11 21	452065	AI
22	FECHA DE PRESENTACION 2-9-77		

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
P 26 40 358.7	8-9-76	Rep.Fed.AL.
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
67 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINA"		
68 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 76/F 218
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
69 INVENTOR (ES)		
Dr. Bernd Knade, Dr. Hans-Jochen Lang y Dr. Ernold Granzer		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 66.614)

Objeto de la presente invención son derivados de tiazolidina de la fórmula general I



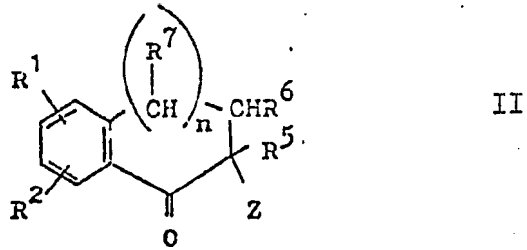
I

en la que R^1 significa hidrógeno, un grupo metilo, halógeno, trifluormetilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R^2 significa hidrógeno, un grupo metilo, halógeno o un grupo nitro, R^3 y R^4 significan radicales alcoholo o alquenilo con 1 a 4 átomos de carbono, radicales fenilalcoholo con 1 a 2 átomos de carbono en la porción alcohólica, un radical cicloalcoholo con 3 a 6 átomos de carbono, pudiendo representar R^3 y R^4 también conjuntamente un grupo alcoholeno eventualmente ramificado con un total de 2 a 5 átomos de carbono, R^5 , R^6 y R^7 significan hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono y n puede ser = 0 - 2, así como sus sales por adición de ácido con ácidos farmacéuticamente tolerables.

Objeto de la invención es además un procedi-

miento para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, que se caracteriza por el hecho de que
 a) Compuestos de la fórmula general II

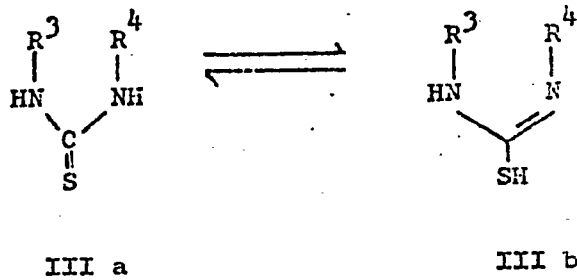
5



10

en la que R^1, R^2, R^5 a R^7 y n tienen los significados señalados, y Z representa el radical de un éster activado de un ácido inorgánico u orgánico, se hacen reaccionar con tio
 ureas de la fórmula general III, que pueden presentarse en
 las dos formas tautómeras III a y III b,

15

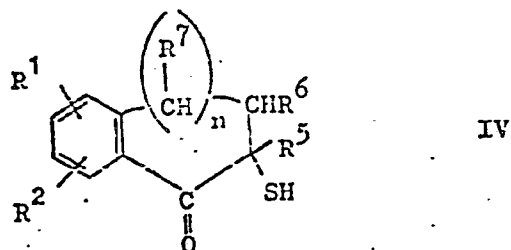


20

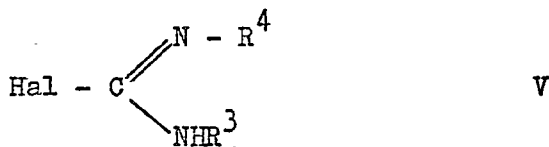
25

en las que R^3 y R^4 tienen los significados señalados, o

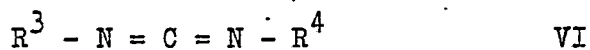
b) Compuestos de la fórmula general IV



se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula V

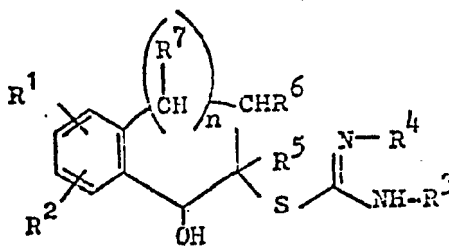


o con carbodiimidas correspondientes de la fórmula general VI



teniendo R^1 a R^7 y n los significados señalados y representando Hal cloro o bromo, o

c) Compuestos de la fórmula general VII



VII

5

en la que R^1 a R^7 tienen los significados señalados, son
 10 tratados con un agente oxidante,
 y eventualmente compuestos de la fórmula general I obteni-
 dos según a) a c) se transforman con ácidos inorgánicos u
 orgánicos en sus sales por adición de ácido, o sales obte-
 15 nidas de los compuestos de la fórmula general I se trans-
 forman con bases en los compuestos básicos libres de la
 fórmula I.

20

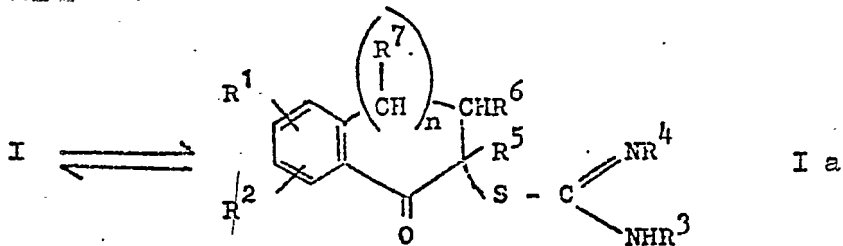
Como ácidos inorgánicos entran en considera-
 ción por ejemplo: hidrácidos halogenados tales como ácido
 clorhídrico y ácido bromhídrico, así como ácido sulfúrico,
 ácido fosfórico y ácido amidosulfónico.

25

Como ácidos orgánicos se pueden mencionar por
 ejemplo: ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico, áci-
 do succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico,
 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido
 oxetansulfónico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido me

tansulfónico, ácido para-toluensulfónico etc.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentarse asimismo en sus formas tautómeras:



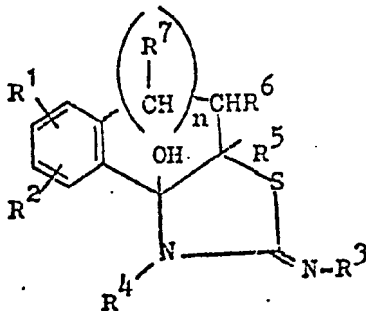
Los compuestos según la invención de la fórmula I pueden presentarse además en sus estructuras isómeras geométricas posibles.

15 Los radicales alcohilo o alquenilo en los sustituyentes R^1 , R^3 a R^7 pueden ser tanto de cadena recta como ramificados.

20 Sobre la forma I tautómera de cadena abierta los compuestos cíclicos de la fórmula I, en caso de que R^3 y R^4 sean diferentes, están en equilibrio con los compuestos isómeros de posición de la fórmula I b y sus sales por adición de ácido

25

24087



I b

5

10 Cuál de los dos isómeros cíclicos I ó I b o sus sales por adición de ácido se presentan preferentemente, depende en una medida especial de la diferente ocupación de espacio de los substituyentes R^3 o R^4 , de forma que el substituyente de volumen menor se encuentra preferentemente en posición 3 del sistema cíclico de la tiazolidina. En el caso de los compuestos según la invención sólo se señalará a continuación una de las posibles formas isómeras o tautómeras de una substancia correspondiente.

15

20 El modo de procedimiento señalado con a) se realiza ventajosamente haciendo reaccionar los compuestos II con las tioureas III en la proporción molar de 1 : 1 a 1 : 1,5. La reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente inerte, tal como por ejemplo en disolventes orgánicos polares tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, nitrometano, dieti-

25

lenglicòldimetiléter etc. Como medios de reacción especialmente ventajosos se manifiestan sin embargo ésteres alcohólicos inferiores de ácido acético, tales como éster metílico y éster etílico de ácido acético, alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metanol, etanol, isopropanol, así como dialcoholcetonas inferiores tales como por ejemplo acetona, metiletil-cetona. Se pueden utilizar también mezclas de los disolventes citados, como se pueden utilizar también mezclas de los disolventes citados con disolventes, que por sí solos son menos adecuados, tales como por ejemplo mezclas de metanol/benceno, etanol/tolueno, metanol/dietiléter, etanol/tetracloruro de carbono, acetona/cloroformo, debiéndose hallar convenientemente en exceso el disolvente más polar. Los participantes en la reacción pueden hallarse en este caso suspendidos o disueltos en el correspondiente disolvente. En principio los participantes en la reacción pueden hacerse reaccionar también sin disolvente, especialmente cuando la correspondiente tiourea tiene un punto de fusión lo más bajo posible. La reacción se desarrolla de forma moderadamente exotérmica y puede efectuarse entre 0° y 100°, preferentemente entre 10° y 50°. Como especialmente favorable se manifestó un margen de temperatura entre 20° y 40°C.

La duración de la reacción depende ampliamente de la temperatura de reacción y oscila entre 2 minutos

en los márgenes de temperatura superiores y 60 horas a temperaturas inferiores. En el margen de temperatura favorable la duración de la reacción oscila en general entre 5 minutos y 40 horas.





5 Muchas veces los compuestos I se separan de manera difícilmente soluble en forma de sus sales por adición de ácido en el transcurso de la reacción, convenientemente se añade/posteriormente además un agente precipitante adecuado. Como tales agentes precipitantes se utilizan por ejemplo hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, ciclohexano, éter de petróleo, ligroína, tetracloruro de carbono, se manifiestan especialmente adecuados ésteres alcohólicos inferiores de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, tales como éster etílico y éster n-butílico de ácido acético, dialcoholéteres con 15 4 - 8 átomos de carbono, tales como por ejemplo dietiléter, diisopropiléter y di-n-butiléter. Si, una vez concluida la reacción, permanece disuelta la mezcla, se precipitan convenientemente las sales de los compuestos I, eventualmente tras concentración de la solución de reacción, con 20 uno de los agentes precipitantes mencionados o se filtra ventajosamente la solución en uno de los agentes precipitantes, con agitación. Como la reacción de los compuestos II con las tioureas III se desarrolla prácticamente de forma 25 cuantitativa, los productos brutos obtenidos son ya la

mayor parte de las veces analíticamente puros.

Los compuestos I pueden recristalizarse en un disolvente inerte, adecuado, tal como por ejemplo acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, nitrometano. Sin embargo, es especialmente ventajosa la disolución y nueva precipitación a partir de un disolvente, tal como por ejemplo en dimetilformamida, dimetilacetamida, nitrometano, acetonitrilo, preferentemente metanol o etanol.

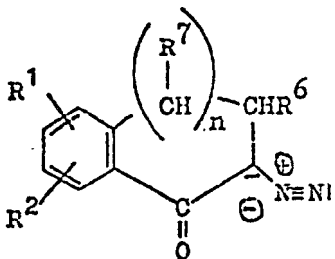
Las sustancias de partida de la fórmula III están descritas en su mayor parte en la bibliografía. Las desconocidas hasta ahora se obtienen de forma habitual mediante reacción de aminas con isotiocianatos, sulfuro de carbono o tiofosgeno (véase Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", volumen 9, página 384, 4 ed., 1955). Los puntos de fusión (sin corregir) de las nuevas tioureas de la fórmula III están expuestos en la tabla siguiente:

Tioureas III

R ³	R ⁴	Punto de fusión
CH ₃		108° C
		144° C
CH ₂ =CH-CH ₂ -		106° C

En los compuestos de la fórmula II entran en consideración como radical de un éster activado Z por ejemplo Cl, Br, I, $-O-CO-C_6H_4-NO_2$, CH_3-SO_2-O- , $C_2H_5-SO_2-O-$, $C_6H_5-SO_2-O-$, $CH_3-C_6H_4-SO_2-O-$. Se pueden obtener según varios métodos:

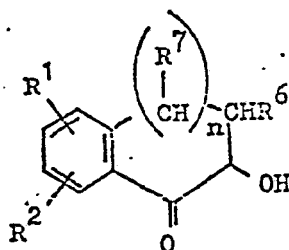
1) Se pueden transformar diazocetonas de la fórmula general VIII



VIII

con hidrácidos halogenados en los compuestos de la fórmula general II ($Z = Cl, Br, I, R^5 = H$). Este procedimiento así como algunos compuestos de la fórmula II son conocidos por la bibliografía (por ejemplo J. Amer. Chem. Soc. 80, 2255(1958), J. Indian Chem. Soc. 42, 115(1965), los demás compuestos de la fórmula II se pueden preparar y hacer reaccionar de modo correspondiente. Las diazocetonas de la fórmula general VIII se pueden transformar además según procedimientos conocidos por la bibliografía pasando por los compuestos hidroxílicos de la fórmula general IX

5



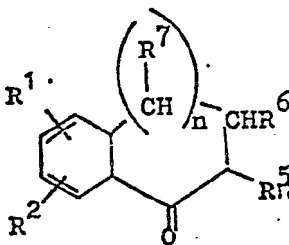
IX

10 en los compuestos correspondientes de la fórmula II ($R^5 = H$).

2) Como los procedimientos mencionados en 1) sólo conducen a compuestos de la fórmula general II, en los que R^5 queda limitado a hidrógeno, se preparan ventajosamente compuestos de la fórmula II haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general X

15

20



X

25

con un agente halogenante adecuado, tal como por ejemplo

con cloro o bromo elemental, cloruro de sulfurilo, monoclorourea, bromuro cúprico, bromodioxano, N-bromsuccinimida en condiciones conocidas por la bibliografía. Los compuestos X cómodamente accesibles son conocidos o se pueden preparar según procedimientos que aparecen en la bibliografía.

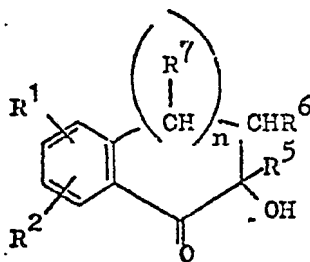
Como agentes halogenantes entran en consideración por ejemplo cloro elemental, cloruro de sulfurilo, monoclorourea, bromdioxano, N-bromsuccinimida, pero especialmente bromo elemental o bromuro cúprico. En el caso de efectuarse la halogenación con bromo, se añade gota a gota ventajosamente bromo, eventualmente diluido en disolventes inertes, a una solución o suspensión de la cantidad equimolar de X en un disolvente inerte. Como tales entran en consideración por ejemplo hidrocarburos halogenados tales como cloroformo o cloruro de metileno, pero preferentemente ácido acético glacial o ésteres alcohólicos inferiores de ácido acético, o mezclas de los disolventes mencionados. La temperatura oscila entre 0° y 50°C, preferentemente entre 10° y 35°C. Como las halogenaciones de cetonas se catalizan por medio de ácidos, o bien se inocula con cantidades catalíticas de un ácido, por ejemplo con ácido bromhídrico, o bien después de añadir gota a gota un poco de bromo se calienta primeramente la mezcla de reacción hasta la descoloración del halógeno y luego se continúa bromando.

24087

En el caso de la bromación de los compuestos X con bromuro cúprico se trabaja de forma análoga al método descrito en J. Org. Chem. 29, 3459 (1964).

5 Como agente clorante es adecuado especialmente cloruro de sulfurilo, que se hace reaccionar, de modo habitual, con una solución o suspensión de los compuestos X en un disolvente, tal como por ejemplo cloroformo o tetraclo-
 10 ruro de carbono, en un margen de temperaturas de 20° a 80°C. Se mezcla a continuación con hielo/agua y se trata de modo habitual. Si se utiliza cloro como agente halogenante, en la solución de X en un disolvente polar, por ejemplo ácido acético glacial o dimetilformamida se introduce primeramen-
 15 te HCl gaseoso como catalizador, a continuación en una margen de temperatura de 0° a 25°C una cantidad equivalente de cloro. El período de reacción asciende a 2-24 horas. Se mezcla a continuación con hielo/agua y se trata de modo habitual.

3) Finalmente los compuestos de la fórmula II se pueden ob-
 tener también haciendo reaccionar las α -hidroxicetonas de
 20 la fórmula general XI



XI

25

24087

que son conocidas, por ejemplo, a partir de Chem. Ber. 83,
390 o que pueden obtenerse según procedimientos corrientes,
de forma conocida en sí con los derivados activados de áci-
dos orgánicos e inorgánicos tales como cloruro de ácido
5 metansulfónico, cloruro de ácido etansulfónico, cloruro de
ácido bencenosulfónico, cloruro de ácido para-toluensulfó-
nico, bromuro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromu-
ro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro de para-ni-
trobenzoílo.

10 La suspensión o solución de los compuestos
de la fórmula II obtenida así según el método correspon-
diente se concentra por evaporación convenientemente a pre-
sión reducida y se purifican los compuestos II mediante
15 cristalización en disolventes inertes tales como por ejem-
plo benceno, tolueno, tetracloruro de carbono, ciclohexano,
éter de petróleo, etc. Sin embargo los compuestos II obte-
nidos de esta manera se hacen reaccionar más ventajosamente
sin ulteriores operaciones de purificación en un disolven-
te inerte adecuado con la cantidad equimolecular de tiourea
20 III en la forma descrita anteriormente. Si se lleva a
reacción la halogenocetona II, sin aislamiento previo, con
las tioureas III, se calcula la cantidad de la tiourea III,
que se ha de utilizar, con respecto a la correspondiente ce-
tona IX, X ó XI.

25 Para la reacción de los compuestos de la fór-

mula IV, descrita en el modo de procedimiento b) se trabaja en un disolvente con los compuestos conocidos de la fórmula V. Como tales son especialmente adecuados alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono así como ésteres alcohólicos inferiores de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, tales como por ejemplo éster metílico y éster etílico de ácido acético.

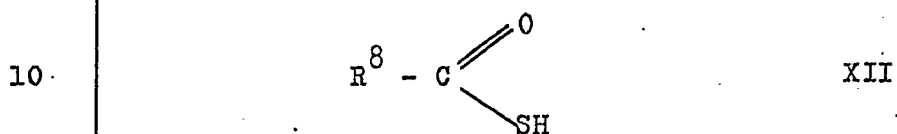
Las reacciones se efectúan en general en un margen de temperaturas de 0° a 60°C, preferentemente de 15° a 35°C, estando comprendido el período de reacción entre 5 y 60 horas.

En el caso de la reacción, descrita en el modo de procedimiento b), de las mercaptocetonas de la fórmula IV con las carbodiimidias de la fórmula VI se trabaja en un disolvente inerte, polar, anhidro, por ejemplo en dioxano, tetrahidrofurano, éster metílico de ácido acético, éster etílico de ácido acético en la proporción molar de 1 : 1 en un margen de temperaturas de 0° a 40°C, preferentemente de 10° a 30°C. El período de reacción oscila entre 1 y 20 horas. Los productos de reacción que precipitan en forma cristalina son filtrados con succión y eventualmente recristalizados. En otro caso la solución de reacción se concentra y los residuos se recristalizan.

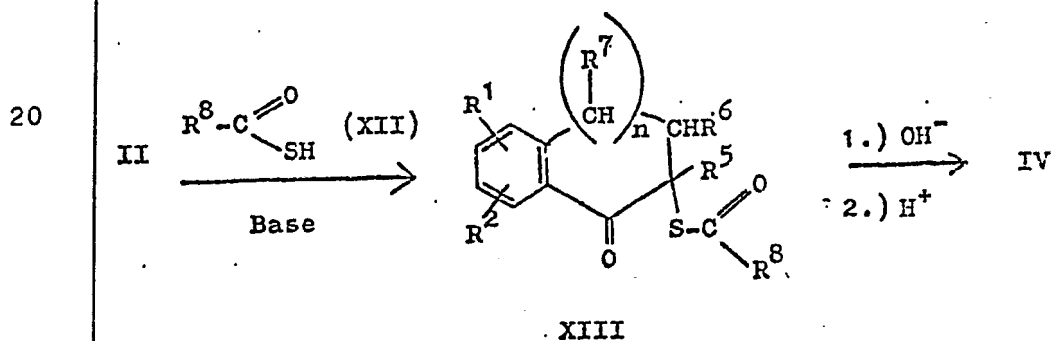
Las bases libres obtenidas como productos finales pueden transformarse eventualmente, mediante trata-

miento con ácidos inorgánicos y orgánicos, en las sales correspondientes.

Los compuestos de la fórmula IV utilizados según el modo de procedimiento b) se obtienen según procedimientos conocidos por la bibliografía. Así los compuestos de la fórmula II se pueden transformar con ácidos tio



preferentemente con ácido tioacético ($\text{R}^8 = \text{CH}_3$) en presencia de un equivalente de una base, por ejemplo de KOH, en un medio acuoso o alcohólico, en los tioésteres de la fórmula general XIII, que se hidrolizan en un medio ligeramente alcalino para formar los compuestos de la fórmula IV



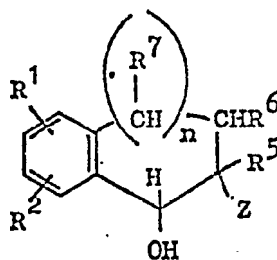
25

24087

Otra posibilidad consiste en la reacción de los compuestos II con hidrogenosulfuros de metales alcalinos en un disolvente inerte tal como por ejemplo hidrogeno sulfuro sódico o potásico en dimetilformamida a temperaturas comprendidas entre 0° y 40°C. Los procedimientos que conducen a los compuestos IV son conocidos por la bibliografía.

Como agentes oxidantes según el modo de procedimiento c) se utiliza preferentemente óxido de manganeso tetravalente activo. Como disolventes sirven preferentemente hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, tetracloroetano, efectuándose la reacción a temperaturas comprendidas entre 0° y 40°C, preferentemente entre 20° y 30°C, por una duración de 10 a 60 horas.

Se llega a las sustancias de partida de la fórmula VII, transformando por ejemplo halogenocetonas de la fórmula II, en que Z representa preferentemente cloro o bromo, por ejemplo según *Arzneimittel-Forsch.* 22, 2095 (1972) con un agente reductor adecuado, preferentemente con borohidruro de sodio en metanol a temperaturas comprendidas entre 0° y 25°C, en los compuestos de la fórmula XIV



XIV

5

en la que Z representa halógeno. Los compuestos XIV reaccionan con tioureas de la fórmula III para formar las sales isotiurónicas de la fórmula VII.

10

Las condiciones de reacción corresponden a las del modo de procedimiento a).

15

Los compuestos I pueden recristalizarse en un disolvente inerte, adecuado, tal como por ejemplo acetona, metil-etil-cetona, acetonitrilo, nitrometano. Sin embargo es especialmente ventajosa la disolución y nueva precipitación a partir de un disolvente, tal como por ejemplo en dimetilformida, dimetilacetamida, nitrometano, acetonitrilo, preferentemente metanol o etanol.

20

25

Los compuestos de la fórmula I pueden transformarse eventualmente, con un ácido de la fórmula H-X, en sus sales. En tal caso se pueden incorporar los compuestos I en los ácidos puros a temperaturas comprendidas entre 0° y 40°C, si éstos son líquidos o tienen un punto

de fusión no esencialmente superior a 40°C. Sin embargo, se trabaja ventajosamente en un disolvente, tal como por ejemplo en agua o en un disolvente orgánico, tal como por ejemplo en dioxano, tetrahydrofurano, éter, un éster alcohílico inferior de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, acetonitrilo, nitrometano, acetona o metil-etil-cetona; sin embargo, son especialmente adecuados 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 - X, pero se pueden utilizar también cantidades mayores de ácido. Se trabaja convenientemente a temperaturas comprendidas entre 0° y 40°C, preferentemente entre 10° y 25°C. La reacción es moderadamente exotérmica.

Si se trabaja en solución acuosa, tras la adición de ácidos H-X, se llega en general a la disolución inmediata de los compuestos I y sólo raras veces a la separación de los correspondientes compuestos por adición de ácido. Convenientemente se aíslan las sales según la invención, caso de obtenerse una solución, mediante evaporación cuidadosa del agua, preferentemente mediante liofilización o desecación por congelación. Al trabajar en disolventes orgánicos se separan en forma difícilmente soluble las sales por adición de ácido muchas veces después de adición del correspondiente ácido H-X. En otro caso los compuestos

por adición de ácido se separan, eventualmente después de previa concentración, con uno de los agentes precipitantes mencionados.

5 Los productos por adición de ácido resultan también eventualmente en forma de aceites viscosos o de productos vítreos amorfos cuando el grado de pureza es muy elevado. Estos productos amorfos se pueden llevar a cristalización con tratamiento con un disolvente orgánico a 40° - 80°C. Para esto son especialmente adecuados ésteres 10 alcohólicos inferiores de ácido acético con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohólica, dialcoholcetonas inferiores, tales como acetona o metil-etil-cetona, dialcohol éteres inferiores así como acetonitrilo, nitrometano y eventualmente también alcoholes inferiores.

15 Los productos por adición de ácido pueden desprotonizarse mediante 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 lítico, hidróxido sódico, hidróxido 20 potásico, hidróxido cálcico o hidróxido bórico, carbonatos o bicarbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico o potásico, amoníaco y aminas, tales como trietilamina, dicitclohexilamina, piperidina, metildicitclohexilamina.

25 Si se trabaja en un medio acuoso los compues-

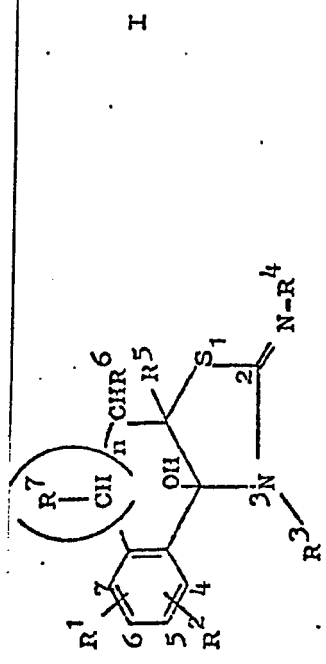
tos I básicos libres se separan muchas veces de forma difícilmente soluble y se pueden separar y aislar mediante filtración o extracción con un disolvente orgánico, preferentemente con éster etílico de ácido acético. Como medios de reacción orgánicos son adecuados especialmente alcoholes inferiores con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metanol y etanol, pero se pueden utilizar también acetato etílico, dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dietilenglicol-dimetiléter, dimetilformamida y otros. Se trabaja entre -35° y $+60^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre 0° y 25°C . Si se utiliza un disolvente orgánico miscible con agua, eventualmente después de previa concentración de la mezcla de reacción, se precipitan las bases libres de la fórmula I mediante adición de agua. Si se utiliza un disolvente no miscible con agua, tras la reacción se lava la mezcla de reacción con agua y se evapora el disolvente orgánico.


Según la invención, además de los derivados descritos en los ejemplos de realización, se pueden obtener también, por ejemplo, los compuestos de la fórmula general I recopilados en las tablas siguientes o sus productos por adición de ácido:


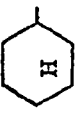





25

24087










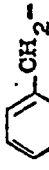
24087



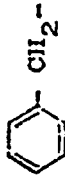


	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	0	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	-	H	H	-
2	0	6-Cl	H	-(CH ₂) ₄ -	-	H	H	-
3	0	6-Cl	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -CH ₂ -	H	H	-
4	0	6-Cl	H	(CH ₃) ₂ CH-	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	-
5	0	6-Cl	H	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉	H	H	-
6	0	6-Cl	H	1-C ₄ H ₉	1-C ₄ H ₉	H	H	-
7	0	6-Cl	H	C(CH ₃) ₃ -	C(CH ₃) ₃ -	H	H	-
8	0	6-Cl	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	-
9	0	6-Cl	H	CH ₃		H	H	-

n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
10	6-Cl	H	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	-
11	6-Cl	H	CH ₂ =CH-CH ₂		H	H	-
12	6-Cl	H	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₃ C-	H	H	-
13	6-Cl	H	C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ CH-	H	H	-
14	6-Cl	H	CH ₃		H	H	-
15	6-Cl	H	CH ₃		H	H	-
16	6-Cl	H	C ₂ H ₅		H	H	-
17	6-Cl	H	(CH ₃) ₂ CH		H	H	-
18	6-Cl	H	(CH ₃) ₂ CH	n-C ₄ H ₉ -	H	H	-
19	6-Cl	H	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -		H	H	-
20	6-Cl	H	n-C ₄ H ₉		H	H	-

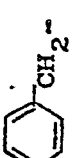



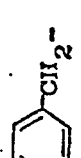
24087

	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
21	0	6-Cl	H	C(CH ₃) ₃ -		H	H	-
22	0	6-Cl	H			H	H	-
23	0	6-Cl	H			H	H	-
24	0	6-Cl	H			H	H	-
25	0	6-Cl	H			H	H	-
26	0	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	-
27	0	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	-
28	0	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	-
29	0	6-Cl	H	CH ₃		CH ₃	H	-
30	0	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	-
31	0	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	C ₂ H ₅	H	-
32	0	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	-
33	0	6-Cl	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	-
34	0	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	-
35	0	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	-

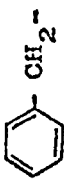
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
36	0	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	CH ₃	-
37	0	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	C ₂ H ₅	-
38	0	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
39	0	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	-
40	0	6-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -		CH ₃	CH ₃	-
41	0	4-Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
42	0	4-Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	-
43	0	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
44	0	6-CH ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	-
45	0	6-CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	-
46	0	6-CH ₃	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	-
47	0	6-F	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
48	0	6-F	H	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	-
49	0	6-Br	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
50	0	6-Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	-

	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
51	0	6-Br	H	CH ₃		H	H	-
52	0	6-Br	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	-
53	0	6-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
54	0	6-CF ₃	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	-
55	0	6-CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	-
56	0	5-CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
57	0	5-CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	-
58	0	6-OC ₂ H ₅	H	CH ₃ 	CH ₃ 	H	H	-
59	0	6-OC ₂ H ₅	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	-
60	0	6-OC ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	-
61	0	6-OC ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
62	0	6-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	CH ₃	-
63	0	6-OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
64	0	6-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	CH ₃	-
65	0	6-OCH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	H	CH ₃	-

24087

	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
66	0	5-OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
67	0	5-OCH ₃	H	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	H	-
68	0	6-Cl	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	-
69	0	6-Cl	5-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	-
70	0	6-Cl	5-Cl	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H	-
71	0	6-Cl	5-Cl	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H	-
72	0	H	5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	-
73	0	6-Cl	5-NO ₂			H	H	-
74	0	6-Cl	5-NO ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H	-
75	0	6-Cl	5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	-
76	0	6-Cl	5-NO ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	CH ₃	-
77	0	5-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	-
78	0	6-CH ₃	5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	-
79	0	6-CH ₃	5-NO ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	H	-
80	0	6-OCH ₃	5-NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	-

24087

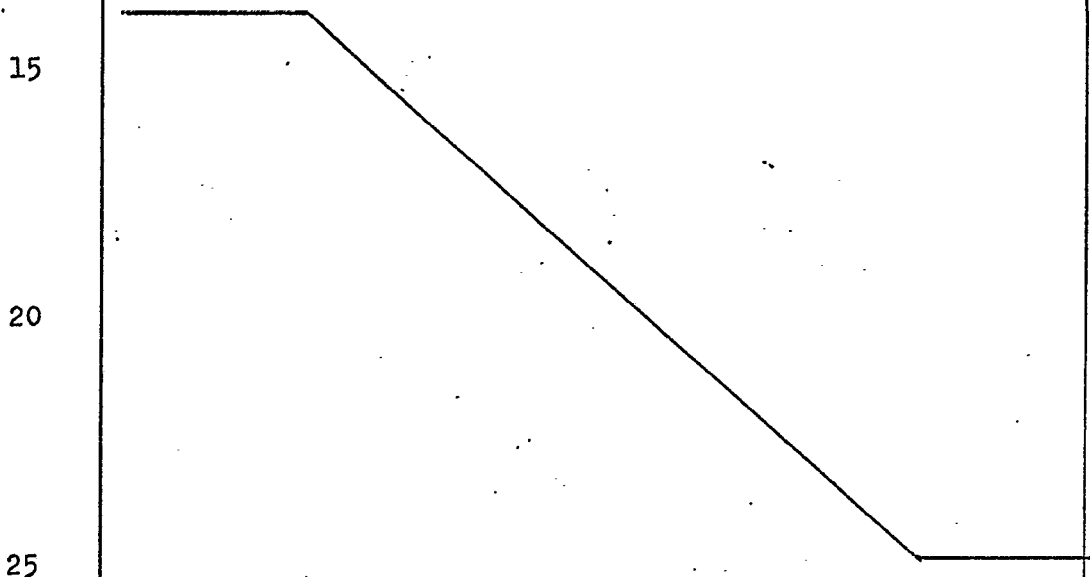
	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
81	0	6-OCH ₃	5-NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -		H	H	-
82	0	6-OCH ₃	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	-
83	1	6-Br	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
84	1	5-Br	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
85	1	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
86	1	6-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -		H	H	H
87	1	5-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H
88	1	5-CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -		H	H	H
89	1	5-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
90	1	5-CH ₃	6-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -		H	H	H
91	1	5-Cl	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	H
92	1	5-CH ₃	6-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -		H	H	H
93	1	5-Cl	5-Cl	-(CH ₂) ₂ -		H	H	CH ₃

Los productos obtenidos según el procedimiento son medicamentos valiosos y se distinguen por efectos favorables sobre el metabolismo de las grasas, especialmente son adecuados como anoréxicos, que sorprendentemente son superiores a los derivados de tiazolidina conocidos (por ejemplo a partir de la DOS 1 938 674, patente estado unidense 3 671 534).

El efecto inhibidor del apetito del nuevo compuesto se muestra en el ensayo farmacológico en el caso de administración por vía peroral y/o intraperitoneal a ratas que habían guardado ayuno durante 48 horas, en una inhibición de ingestión de pienso. En caso de administración se micrónica, se pudo observar una inhibición del incremento de peso corporal.

Al comprobar el efecto refrenador del apetito se midió cada hora, a lo largo de 6 horas, el consumo de pienso de ratas hambrientas, situadas en jaulas individuales, tras la administración de los compuestos. Soluciones o suspensiones de las substancias de ensayo se administraron cada vez a 6 ratas por vía oral con la sonda esofágica o por vía intraperitoneal en diferentes dosificaciones (mg/kg de peso corporal). 30 minutos después de la administración intraperitoneal o 1 hora después de la administración peroral se ofreció a los animales una cantidad dosificada con exactitud de pienso granulado y la cantidad del

pienso ingerido se determinó cada hora, a lo largo de 6 ho-
 ras, mediante retropesaje de la cantidad de pienso presen-
 tado. Partiendo del consumo de pienso de cada animal indi-
 vidual se formó en cada momento de la determinación del
 5 consumo de pienso el valor medio del grupo. Este valor me-
 dio de consumo de pienso se comparó con el de un grupo tes-
 tigo acompañante, que sólo recibió el disolvente o medio
 de suspensión. Las variaciones respecto al grupo testigo
 están señaladas en % en las tablas siguientes. (Al deter-
 10 minar el efecto inhibitor del apetito se utilizaron los com-
 puestos en forma de sus sales - clorhidratos o bromhidra-
 tos -; ambas sales deben considerarse equivalentes en los
 ensayos).



24087

T a b l a I

Compuesto según el ejemplo
 Dosificación (mg/kg) p.o.
 % de variación respecto al grupo testigo, después de horas

			1	2	3	4	5	6
5	1 ó 2	100	-73	-65	-64	-62	-59	-55
		30	-58	-35	-31	-30	-31	-24
		10	-27	-23	-25	-19	-14	-10
		3	-24	-21	-20	-23	-15	-4
10		1	-16	-23	-31	-22	-11	-18
		100	-58	-37	-36	-22	-30	-33
		10	-49	-43	-27	-7	-18	-13
		11	100	-79	-58	-42	-40	-32
15	15	100	-66	-46	-55	-44	-40	-41
		30	-58	-46	-42	-26	-18	-15
		10	± 0	-14	-15	-4	-14	-13
20	10 ó 28	30	-64	-48	-37	-29	-21	-10
		10	-64	-37	-26	-25	-21	-13
		3	-28	-28	-30	-28	-20	-10
		1	-32	-26	-35	-32	-26	-26

25

24087

T a b l a 2

5	Compuesto según el ejemplo	Dosificación (mg/kg) i.p.	% de variación respecto al grupo testigo después de					
			1	2	3	4	5	6 horas
10	1 ó 2	10	-64	-46	-45	-39	-32	-40
		3	-43	-26	-15	-19	-7	-11
		1	-43	-16	-16	-7	-8	-12
15	8	100	-100	-100	-100	-94	-90	-88
		10	-25	-11	-26	-10	-13	-14
		3	-15	-31	-26	-20	-22	-25
20	11	30	-70	-79	-69	-59	-47	-45
		3	+11	-31	-35	-33	-34	-31
	15	30	-74	-84	-55	-48	-32	-29
		3	-65	-52	-41	-33	-38	-35
25	10 ó 28	30	-69	-73	-63	-62	-58	-61
		10	-59	-43	-29	-23	-20	-24
		3	-54	-48	-21	-25	-22	-16
		1	-50	-42	-24	-14	-7	-10

Junto al muy buen efecto refrenador del apetito de los productos según el procedimiento se puede observar con frecuencia un efecto favorable sobre las perturba-

ciones del metabolismo de las grasas.

5 Por esta razón los compuestos se pueden utilizar como inhibidores o refrenadores del apetito para tratar la obesidad sola o acompañada de otras perturbaciones del metabolismo de las grasas. La dosis que se ha de administrar diariamente oscila entre 2 y 2.000 mg, preferentemente entre 2 y 200 mg, administrándose convenientemente esta cantidad en dosis más pequeñas de 0,5 a 50 mg diariamente 2 a 4 veces o en forma de liberación retardada.

10 Como preparado terapéutico de los nuevos compuestos entran en consideración sobre todo tabletas, grageas, cápsulas, supositorios para la administración oral, así como ampollas para la administración parenteral. Los productos según el procedimiento están contenidos en estos preparandos en forma de sus productos por adición de ácido.

15 Los ejemplos expuestos a continuación sirven para aclarar la invención, pero sin restringirla. Los puntos de descomposición señalados no están corregidos y dependen en general de la velocidad de calentamiento.

20 Ejemplo 1:

Bromhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano/2,1-b/-tiazolidina

25 a) 2-bromo-5-cloro-1-indanona

A la solución de 40,0 g (0,237 moles) de 5-cloro-1-indanona en 590 ml de ácido acético glacial, a la que se han añadido 0,2 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48% se añade gota a gota, lentamente, con agitación, una solución de 37,9 g (0,237 moles) de bromo en 120 ml de ácido acético glacial. Se agita durante 2 horas más y se vierte la solución de reacción en 1 litro de agua, al que se han añadido 2,5 g de NaHSO_3 . El producto que precipita inicialmente en forma viscosa se vuelve cristalino después de prolongada agitación. Se filtra con succión el producto bruto (punto de fusión $69-76^\circ\text{C}$), se lava con agua y se recrystaliza en éter de petróleo. La 2-bromo-5-cloro-1-indanona pura funde a $89-90^\circ\text{C}$.

15 b) Bromhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano[2,1-b]-tiazolidina

La solución de 2,47 g (10 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1a) en 30 ml de acetona se mezcla a la temperatura ambiente con una solución de 1,05 g (10 milimoles) de N,N'-dimetiltiourea en 20 ml de acetona.

Al cabo de algún tiempo empieza a separarse de la solución un precipitado incoloro. Se agita en total durante 5 horas y se filtra con succión el precipitado. El producto incoloro, de punto de descomposición $148-150^\circ\text{C}$, se disuelve y precipita de nuevo a partir de metanol/éter,

tras lo cual se obtiene el compuesto puro de punto de descomposición 181-183°C.

Ejemplo 2:

5 Clorhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-
-indano[2,1-b]-tiazolidina

10 La suspensión de 0,5 g (1,43 milimoles) de bromhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano[2,1-b]-tiazolidina (ejemplo 1) en 10 ml de agua se mezcla gota a gota con una solución 2 n de NaOH hasta un valor pH de 9,5. Se agita luego durante 15 minutos, se filtra con succión el precipitado y se le disuelve en éter. La solución etérea se seca y se concentra a continuación hasta sequedad. El residuo se suspende en 10 ml de acetona, a continuación se añade ácido clorhídrico etéreo formándose una solución transparente, a partir de la cual al triturar y tras prolongada agitación precipita el producto final. Se filtra con succión el precipitado y se obtiene el
15
20 compuesto final de punto de descomposición 265-267°C.

Ejemplo 3:

25 Bromhidrato de 3-etil-2-etilimino-6-cloro-3a-hidroxi-indano[2,1-b]-tiazolidina

Análogamente al ejemplo 1 b), a partir de 4,94 g (20 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1a) en 30 ml de acetona y 2,64 g (20 milimoles) de N,N'-dietiltiourea en 30 ml de acetona se obtiene el producto final cristalino incoloro de punto de descomposición 178-181°C.

Ejemplo 4:

Bromhidrato de 3-bencil-2-bencilimino-6-cloro-3a-hidroxi-
-indano[2,1-b]-tiazolidina

Según el modo de procedimiento descrito en el ejemplo 1 b), a partir de 4,94 g (20 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1a) en 30 ml de acetona y 5,12 g (20 milimoles) de N,N'-dibenciltiourea en 30 ml de acetona se obtiene el producto final cristalino de punto de descomposición 184-186°C.

Ejemplo 5:

Bromhidrato de 3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-5-nitro-
-indano[2,1-b]-tiazolidina

a) 2-bromo-6-nitro-1-indanona

Análogamente al ejemplo 1 a), mediante reacción de 12,39 g (70,0 milimoles) de 6-nitro-1-indanona en

130 ml de ácido acético glacial, provisto de 0,5 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48%, y 11,2 g (70 milimoles) de bromo en 70 ml de ácido acético glacial, según la prescripción señalada anteriormente, se obtiene 2-bromo-6-nitro-
5 -1-indanona de punto de fusión 102-105°C que, tras la disolución y nueva precipitación a partir de etanol/agua, tiene un punto de fusión de 114-116°C.

10 b) Bromhidrato de 3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-5-nitro-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina

Análogamente al ejemplo 1 b), a partir de 3,84 g (15 milimoles) de 2-bromo-6-nitro-1-indanona en 50 ml de acetona y 1,57 g (15 milimoles) de N,N'-dimetil tiourea, se obtiene el producto final cristalino de punto
15 de descomposición 192-193°C, que tras su disolución y nueva precipitación a partir de metanol/éter tiene un punto de descomposición de 200 - 205°C.

20 Ejemplo 6:

Bromhidrato de 5a-hidroxi-3,4-dihidro-7-nitro-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

25 De acuerdo con el modo de procedimiento señalado en el ejemplo 1 b), a partir de 3,84 g (15 milimoles)

de 2-bromo-6-nitro-1-indanona (ejemplo 5) en 50 ml de acetona y 1,53 g (15 milimoles) de 2-imidazolidintiona en 40 ml de acetona se obtiene el compuesto final cristalino, que, tras la disolución y nueva precipitación a partir de metanol/éter, se descompone a 220°C.

Ejemplo 7:

Bromhidrato de 5-cloro-3 α -hidroxi-3-metil-3-metilimino-
-indano-[2,1-b]-tiazolidina

10.

a) 2-bromo-6-cloro-1-indanona

Una solución de 10,0 g (60,0 milimoles) de 6-cloro-1-indanona en 80 ml de éster etílico de ácido acético y 0,5 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48% se mezcla gota a gota con una solución de 9,59 g (60,0 milimoles) de bromo en 20 ml de éster etílico de ácido acético. Después de agitación durante 3 horas la solución de reacción se concentra a sequedad, el residuo se mezcla agitando con 50 ml de agua y se filtra con succión el precipitado. El producto bruto, de punto de fusión 84-87°C, se recristaliza en éter de petróleo 60/70 y proporciona el producto puro de punto de fusión 92-94°C.

15

20

25

b) Bromhidrato de 5-cloro-3 α -hidroxi-3-metil-3-metilimino-
-indano-[2,1-b]-tiazolidina

24087

5 El producto bruto, obtenido mediante reacción de 4,92 g (20 milimoles) de 2-bromo-6-cloro-1-indanona en 50 ml de acetona con 2,10 g (20 milimoles) de N,N'-dimetil-tiourea en 20 ml de acetona de forma análoga al ejemplo 1 b), se disuelve y precipita de nuevo a partir de metanol/éter. La substancia pura incolora se descompone a 120-123°C.

Ejemplo 8:

10 Bromhidrato de 3-alil-2-alilimino-6-cloro-3a-hidroxi-
-indano-[2,1-b]-tiazolidina

15 De forma análoga al ejemplo 1 b), a partir de 2,47 g (10 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1 a) en 20 ml de acetona y 1,56 g (10 milimoles) de N,N'-dialiltiourea, se obtiene el producto final cristalino incoloro con un punto de descomposición de 158°C.

Ejemplo 9:

20 Bromhidrato de 9-cloro-6a-hidroxi-4,5-dihidro-3H-indano-
-[1',2';4,5]-tiazolidino[3,2-g]-pirimidina

25 La solución de 4,94 g (20 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1a) en 50 ml de acetona se mezcla con una suspensión de 2,32 g (20 milimoles) de 3,4,

5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol en 20 ml de acetona y se agita durante 5 horas. El precipitado se filtra con succión y el producto bruto (punto de descomposición 211-219°C) se disuelve y precipita de nuevo a partir de metanol/éter. El compuesto puro se descompone a 225-226°C.

Ejemplo 10:

Bromhidrato de 8-cloro-5 α -hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1}$ - \overline{b} -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

10.

De forma análoga al ejemplo 9, a partir de 4,94 g (20 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1 a) en 30 ml de acetona y 2,04 g (20 milimoles) de 2-imidazolidintiona en 30 ml de acetona se obtiene el producto bruto de punto de descomposición 272-274°C, que después de disolverse y precipitarse de nuevo a partir de metanol/éter proporciona el compuesto puro, punto de descomposición 276-278°C.

20

Ejemplo 11:

Bromhidrato de 8-cloro-5 α -hidroxi-3,4-dihidro-3,3-dimetil-3H-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

25

La solución de 3,69 g (15 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1 a) se mezcla con 1,95 g (15 milimoles) de 5,5-dimetil-2-imidazolidintiona, la solu

ción se agita durante 3 horas, la suspensión formada se deja reposar durante la noche, y se filtra con succión el precipitado y se lava con acetona.

El producto cristalino incoloro se descompone a 170°-171°C.

Ejemplo 12:

Bromhidrato de 6-cloro-3-ciclohexil-2-ciclohexilimino-3a-hidroxi-indano-[2,1-b]-tiazolidina

a) 5-cloro-2-mercapto-1-indanona

La solución de 1,37 g (18 milimoles) de ácido tioacético en 30 ml de etanol se neutraliza exactamente en una atmósfera de nitrógeno mediante adición gota a gota de una solución acuosa al 40% de KOH y se mezcla con 3,7 g (15 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1 a). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente, y se vierte en 200 ml de agua. El producto que cristaliza al cabo de algún tiempo se filtra con succión y se incorpora bajo nitrógeno en 35 ml de una solución acuosa al 5% de NaOH. Al cabo de 1 hora de agitación a temperatura ambiente se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 2 n y se filtra con succión el precipitado cristalino. La 5-cloro-2-mercapto-1-indanona obtenida se descompone a 173-175°C.

b) Bromhidrato de 6-cloro-3-ciclohexil-2-ciclohexilimino-3a-hidroxi-indano-[2,1-b]-tiazolidina

5 A una solución de 1,98 g (10 milimoles) de 5-
-cloro-2-mercapto-1-indanona en 30 ml de tetrahidrofurano
absoluto se agregan en porciones 2,06 g (10 milimoles) de
diciclohexilcarbodiimida, manteniéndose la temperatura de
reacción a 10 + 15°C. La mezcla de reacción se agita du-
rante 2 horas a temperatura ambiente, se deja reposar du-
10 rante 24 horas a 0°C, y a continuación se agita de nuevo
durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución se
concentra a sequedad, el residuo viscoso se mezcla con
agua y la suspensión se ajusta a pH 1 con ácido bromhídri-
co acuoso al 48%. La masa sólida obtenida cristaliza al
15 mezclarse agitando con un poco de metanol y proporciona el
producto final de punto de descomposición 198-200°C.

Ejemplo 13:

20 Bromhidrato de 7-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-
-indano-[2,1-b]-tiazolidina

25 Según el modo de procedimiento señalado en el
ejemplo 1 b), a partir de 4,92 g (20 milimoles) de 2-bromo-
-4-cloro-1-indanona en 50 ml de acetona y 2,10 g (20 mili-
moles) de N,N'-dimetiltiourea en 30 ml de acetona, se obtie

ne el compuesto final cristalino incoloro de punto de descomposición 273-274°C

Ejemplo 14:

5 Bromhidrato de 9-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1}$ - \overline{b} -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

10 De forma análoga a la del ejemplo 9, a partir de 4,92 g (20 milimoles) de 2-bromo-4-cloro-1-indanona en 50 ml de acetona y 2,04 g (20 milimoles) de 2-imidazolidinona, se obtiene el producto final cristalino de punto de descomposición 276-277°C.

Ejemplo 15:

15 Bromhidrato de 3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano- $\overline{2,1}$ - \overline{b} -tiazolidina

20 De forma análoga a la del ejemplo 1 b), a partir de 4,22 g (20 milimoles) de 2-bromo-1-indanona en 30 ml de acetona y 2,08 g (20 milimoles) de N,N'-dimetil-tiourea en 20 ml de acetona se obtiene el producto final cristalino, de punto de descomposición 250-252°C, que después de disolverse y precipitarse de nuevo a partir de metanol/éter se descompone a 265-267°C.

25

Ejemplo 18:

Bromhidrato de 5a-hidroxi-8-metoxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1}$ -
-b $\overline{7}$ -imidazo- $\overline{1,2}$ -d $\overline{7}$ -tiazolidina

5

De forma análoga a la del ejemplo 9, a partir de 4,82 g (20 milimoles) de 2-bromo-5-metoxi-1-indanona en 30 ml de acetona y 2,04 g (20 milimoles) de 2-imidazolidin tiona en 20 ml de acetona se obtiene el compuesto final cristalino que, tras su disolución y nueva precipitación a partir de metanol/éter, tiene un punto de descomposición de 262°C.

10

Ejemplo 19:

Bromhidrato de 2-bencilimino-6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-
-indano- $\overline{2,1}$ -b $\overline{7}$ -tiazolidina

15

De forma análoga a la del ejemplo 1 b), a partir de 2,47 g (10 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1 a) en 30 ml de acetona y 1,80 g (10 milimoles) de N-metil-N'-bencil-tiourea en 20 ml de acetona, se obtiene el compuesto final cristalino con un punto de descomposición de 165-166°C.

20

Ejemplo 20:

Bromhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1}$ -

25

-b7-imidazo-[1,2-d7]-tiazolidina

Se agregan en porciones 1,98 g (10 milimoles) de 5-cloro-2-mercapto-1-indanona (ejemplo 12 a) a 1,49 g (10 milimoles) de 2-bromo-1-imidazolina en 100 ml de isopropanol y se agita la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión, y se disuelve y precipita de nuevo a partir de metanol/éter, tras lo cual se obtiene el producto final cristalino de punto de descomposición 275-278°C.

Ejemplo 21:Bromhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano-[2,1-b7]-tiazolidina

15

De forma análoga a la del ejemplo 12 b), a partir de 1,98 g (10 milimoles) de 5-cloro-2-mercapto-1-indanona (ejemplo 12 a) en 30 ml de tetrahidrofurano absoluto y 0,70 g (10 milimoles) de dimetilcarbodiimida, se obtiene el producto final, que, tras recristalización en metanol/éter, se descompone a 180-182°C.

20

Ejemplo 22:Bromhidrato de 7-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano-[2,1-b7-imidazo-[1,2-d7]-tiazolidina

25

24087

De forma análoga a la del ejemplo 9, mediante reacción de 4,92 g (20 milimoles) de 2-bromo-6-cloro-1-indanona (ejemplo 7 a) en 50 ml de acetona con 2,04 g (20 milimoles) de 2-imidazolidintiona en 30 ml de acetona se obtiene el producto deseado (punto de descomposición 313-315°C), que tras su disolución y nueva precipitación a partir de metanol/éter se descompone a 327-329°C.

Ejemplo 23:

Bromhidrato de 6-cloro-3 α -hidroxi-3-metil-2-metilimino-5-nitro-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina

a) 5-cloro-6-nitro-1-indanona

En 540 ml de ácido nítrico fumante refrigerado hasta -20°C (d=1,54) se agregan en porciones 86,0 g (0,51 moles) de 5-cloro-1-indanona, de manera que la temperatura de la mezcla de reacción permanezca entre -10 y -15°C. Una vez concluida la adición se sigue agitando durante 45 minutos a -15 hasta -20°C, la solución de reacción se vierte sobre hielo y el precipitado separado se filtra con succión y se lava con agua. El producto bruto, de punto de fusión 110-113°C, se recrystaliza en etanol, con lo que el punto de fusión de la 5-cloro-6-nitro-1-indanona pura se eleva a 126-128°C.

b) 2-bromo-5-cloro-6-nitro-1-indanona

La suspensión de 10,70 g (50 milimoles) de 5-cloro-6-nitro-1-indanona en 60 ml de ácido acético glacial, tras la adición de 0,5 ml de ácido bromhídrico acuoso al 48% se mezcla gota a gota con una solución de 7,99 g (50 milimoles) de bromo en 50 ml de ácido acético glacial, formando una solución transparente, a partir de la cual se separa un precipitado al cabo de algún tiempo.

Una vez concluida la adición gota a gota se sigue agitando durante una hora y se vierte la mezcla de reacción sobre hielo, al que se han añadido 0,5 g de NaHSO₃. La sustancia precipitada en forma cristalina se filtra con succión, se lava con agua y el producto bruto (punto de fusión 125-126°C) se recristaliza en etanol. La 2-bromo-5-cloro-6-nitro-1-indanona pura funde a 155-157°C.

c) Bromhidrato de 6-cloro-3 α -hidroxi-3-metil-2-metilimino-5-nitro-indano-[2,1-b]-tiazolidina

De forma análoga a la del ejemplo 1 b), a partir de 5,80 g (20 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-6-nitro-1-indanona en 40 ml de acetona y 2,08 g (20 milimoles) de N,N'-dimetiltiourea en 30 ml de acetona, se obtiene el compuesto final cristalino con un punto de descomposición de 197-198°C.

Ejemplo 24:

Bromhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-7-nitro-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-b}$ -tiazolidina

5 De forma análoga a la del ejemplo 9, tras la reacción de 4,34 g. (15 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-6-nitro-1-indanona (ejemplo 23 b) en 50 ml de acetona con 1,53 g (15 milimoles) de 2-imidazolidintiona, suspendida en 30 ml de acetona, se aísla el producto final cristalino
10 con un punto de descomposición de 200°C.

Ejemplo 25:

Bromhidrato de 6-cloro-3-ciclopropil-2-ciclopropilimino-3a-hidroxi-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina

15 Según el modo de procedimiento descrito en el ejemplo 1 b, a partir de 2,47 g (10 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1a) en 30 ml de acetona y 1,56 g (10 milimoles) de N,N'-díciclopropiltiourea en 20 ml
20 de acetona, se obtiene el producto final cristalino, incoloro, de punto de descomposición 177-178°C.

Ejemplo 26:

Bromhidrato de 5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

25

La mezcla de 2,13 g (10 milimoles) de 2-bromo-1-indanol y 1,02 g (10 milimoles) de 2-imidazolidintona en 100 ml de isopropanol se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión, se disuelve en 200 ml de cloruro de metileno y la mezcla de reacción, tras adición de 30 g de dióxido de manganeso activo, se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. El precipitado se filtra con succión y el filtrado se concentra en vacío. El residuo amorfo se disuelve y precipita de nuevo a partir de metanol/éter y proporciona un producto final de punto de descomposición 262-264°C.

Ejemplo 27:

Bromhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\sqrt{2,1}$ - \sqrt{b} -imidazo- $\sqrt{1,2-d}$ -tiazolidina

A la solución de 2,45 g (10 milimoles) de 2-bromo-5-cloro-1-indanona (ejemplo 1 a) en 20 ml de metanol se agrega gota a gota a +5°C una solución de 0,6 g de borohidruro sódico en 5 ml de metanol y la mezcla se agita a continuación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica, con refrigeración, con ácido clorhídrico 2 n y el disolvente se separa mediante destilación a presión reducida. Tras la adición de 100 ml de agua se extrae con 200 ml de cloroformo, la fase orgánica

ca se seca sobre Na_2SO_4 y se elimina por centrifugación el disolvente. El 2-bromo-5-cloro-1-indanol sólido restante se recoge en 100 ml de isopropanol y la mezcla de reacción se mezcla con 1,02 g (10 milimoles) de 2-imidazolidintona. Después de 24 horas de agitación se filtra con succión el precipitado y según el modo de procedimiento señalado en el ejemplo 26 se hace reaccionar con 30 g de dióxido de manganeso activo. El producto bruto se disuelve y precipita de nuevo a partir de metanol/éter, tras lo cual se obtiene el producto final de punto de descomposición 276-278°C.

Ejemplo 28

Clorhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1}$ - \overline{b} -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

La suspensión de 0,5 g (1,43 milimoles) de bromhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1}$ - \overline{b} -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina (ejemplo 10) en 20 ml de agua se ajusta a un valor de pH de 9,5 mediante adición gota a gota de NaOH 2 n. Al cabo de 15 minutos de agitación se filtra con succión el precipitado y se suspende en 10 ml de éster etílico de ácido acético. La suspensión se mezcla con ácido clorhídrico etéreo, se agita durante 30 minutos y se filtra con succión el precipitado. Se obtiene el producto final de punto de descomposición de 248-250°C.

Ejemplo 29

Bromhidrato de 3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-3a,8,9,9a-
-tetrahidro-nafto-[2,1-b]-tiazolidina

5 a) A una solución agitada de 4,38 g de 1-tetralona (0,03 moles) en 45 ml de acetato etílico se agregan gota a gota rápidamente a temperatura ambiente 3 - 5 ml de una solución de 4,8 g de bromo (0,03 moles) en 15 ml de acetato etílico. Si no se llega instantáneamente a la descoloración del bromo, se introduce durante algunos segundos bromuro de hidrógeno gaseoso en la mezcla de reacción.

10 Tras agregar gota a gota la restante solución de bromo a 15 - 20°C se agita posteriormente durante 5 minutos, se destila el disolvente bajo presión reducida y se lleva a reacción, pronto y sin ulterior purificación, la 2-bromo-1-tetralona obtenida en forma de aceite.

15 b) 0,03 moles de 2-bromo-1-tetralona se disuelven en 20 ml de acetato etílico y con agitación a temperatura ambiente se mezcla con una solución de 3,12 g (0,03 moles) de N,N'-
20 -dimetil-tiourea en 10 ml de acetato etílico. Al cabo de aproximadamente 30 minutos empieza a precipitar la tiazolidina. Se agita durante 4 horas más, se filtran los cristales, y se lava posteriormente con acetato etílico. Se obtienen cristales incoloros de punto de fusión 139 - 140°C

(descomposición).

Ejemplo 30:

Bromhidrato de 5a-hidroxi-3,4,5,5a,10,11-hexahidro-11aH-
5 -nafto- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

se obtiene mediante reacción de 0,03 moles de 2-bromo-1-te
tralona (ejemplo 29a) con 3,06 g (0,03 moles) de 2-imidazo
lidintiona pulverizada en 40 ml de metanol.

10. Tras agitar durante 40 horas a temperatura am
biente se mezcla con 80 ml de éter y se lleva a cristaliza
ción el precipitado amorfo bajo 50 ml de acetona.

Cristales incoloros. Punto de fusión 250-
-255°C (descomposición).

15 Ejemplo 31:

Bromhidrato de 6a-hidroxi-3,4,5,6,6a,11,12,12a-octahidronaf-
to- $\overline{2,1-b}$ -pirimido- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

20 se obtiene mediante reacción de 0,03 moles de 2-bromo-1-te
tralona (ejemplo 29 a) con 3,48 g (0,03 moles) de 3,4,5,6-
-tetrahidro-2-pirimidintiol en 50 ml de acetona, Tras un
breve calentamiento a 40°C y subsiguiente agitación a tem
peratura ambiente durante la noche se filtra el precipita
do y se lava posteriormente con acetona. Cristales incolo
25 ros. Punto de fusión 246°C (descomposición).

Ejemplo 32:

Bromhidrato de 2-bencilimino-3a-hidroxi-3-metil-3a,8,9,9a-
-tetrahidronafto-[2,1-b]-tiazolidina

5 se obtiene de acuerdo con la prescripción señalada en el
ejemplo 31, mediante reacción de 2-bromo-1-tetralona con
N-bencil-N'-metiltiourea. Después de dejar reposar la mez
cla de reacción durante la noche a temperatura ambiente se
10 elimina el disolvente bajo presión reducida y se hace cris
talizar el residuo bajo acetato etílico. Cristales incol
ros. Punto de fusión 203°C (descomposición).

Ejemplo 33:

Bromhidrato de 3a-hidroxi-3,8-dimetil-2-metilimino-3a,8,9,
9a-tetrahidro-nafto-[2,1-b]-tiazolidina

15 a) 4,8 g (0,03 moles) de 4-metil-1-tetralona se hacen reac
cionar, de manera análoga a la prescripción señalada en el
ejemplo 29 a), con 4,8 g (0,03 moles) de bromo en acetato
20 etílico para formar 2-bromo-4-metil-1-tetralona. El produc
to oleoso se continúa tratando inmediatamente sin ulterior
purificación.

b) La 2-bromo-4-metil-1-tetralona amorfa (0,03 moles) se ha
25 ce reaccionar en 40 ml de acetato etílico con 3,12 g (0,03

moles) de N,N'-dimetiltiourea durante 12 horas a temperatura ambiente y se lleva a cristalización el precipitado amorfo bajo acetona. Punto de fusión 231°C (descomposición).

5

Ejemplo 34:

Bromhidrato de 6a-hidroxi-10-metil-3,4,5,5a,10,11-hexahidro-11aH-nafto- $\left[2,1-b\right]$ -imidazo- $\left[1,2-d\right]$ -tiazol

10. se obtiene de manera análoga a la prescripción señalada en el ejemplo 30 a partir de 2-imidazolidintona y 2-bromo-4-metil-1-tetralona. Cristales incoloros. Punto de fusión 218-221°C (descomposición).

15

Ejemplo 35:

Bromhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-3a,8,9,9a-tetrahidronafto- $\left[2,1-b\right]$ -tiazolidina

20

a) 5 g de 6-cloro-1-tetralona se hacen reaccionar con 4,4 g de bromo en acetato etílico de manera análoga a la prescripción señalada en el ejemplo 29 a). Después de separar el disolvente por destilación a presión reducida se obtiene la 2-bromo-6-cloro-1-tetralona como residuo amorfo, que se utiliza sin ulterior purificación.

25

b) La 2-bromo-6-cloro-1-tetralona amorfa se hace reaccionar

con 2,9 g de N,N'-dimetiltiourea de manera análoga a la prescripción señalada en el ejemplo 29 b) y el precipitado amorfo se lleva a cristalización bajo un poco de acetona. Cristales incoloros. Punto de fusión 249°C (descomposición).

5

Ejemplo 36:

Bromhidrato de 5-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-3a,8,9,9a-tetrahidronafto- $\left[2,1-b\right]$ -tiazolidina

10. a) 4 g (0,022 moles) de 7-cloro-1-tetralona se hacen reaccionar con 3,53 g (0,022 moles) de bromo en acetato etílico siguiendo la prescripción señalada en el ejemplo 29 a), se trata y se vuelve a utilizar sin purificación la 2-bromo-7-cloro-1-tetralona amorfa.

15

b) 0,022 moles de 2-bromo-7-cloro-1-tetralona se hacen reaccionar de manera análoga a la prescripción señalada en el ejemplo 29 b) con 2,29 g (0,022 moles) de N,N'-dimetiltiourea y se trata. Cristales incoloros. Punto de fusión 263°C (descomposición).

20

Ejemplo 37:

Bromhidrato de 7-cloro-5a-hidroxi-3,4,5,5a,10,11-hexahidro-11aH-nafto- $\left[2,1-b\right]$ -imidazo- $\left[1,2-d\right]$ -tiazol

25

0,022 moles de 2-bromo-7-cloro-1-tetralona se hacen reac-

cionar de forma análoga a la prescripción señalada en el ejemplo 31 con 2,24 g (0,022 moles) de 2-imidazolidintiona y se trata.

Cristales incoloros. Punto de fusión 250-255°C (descomposición).

Ejemplo 38:

Bromhidrato de 3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-5-nitro-3a, 8,9,9a-tetrahidronafto- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina

a) 5 g (0,03 moles) de 7-nitro-1-tetralona se hacen reaccionar según la prescripción señalada en el ejemplo 29 a) con 4,8 g (0,03 moles) de bromo, se trata, y se vuelve a utilizar sin purificación la 2-bromo-7-nitro-1-tetralona.

b) 0,03 moles de 2-bromo-7-nitro-tetralona se hacen reaccionar según la prescripción señalada en el ejemplo 29 b) con 3,12 g (0,03 moles) de N,N'-dimetiltiourea y se trata. Cristales incoloros. Punto de fusión 240°C (descomposición).

Ejemplo 39:

Bromhidrato de 5a-hidroxi-7-nitro-3,4,5,5a,10,11-hexahidro-11aH-nafto- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazol

se obtiene de forma análoga a la prescripción señalada en

el ejemplo 31 mediante reacción de 0,03 moles de 2-bromo-7-nitro-1-tetralona con 3,06 g (0,03 moles) de 2-imidazolidintiona pulverizada. Cristales incoloros. Punto de fusión 279-282°C (descomposición).

5

Ejemplo 40:

Bromhidrato de 5a-hidroxi-3,3-dimetil-3,4,5,5a,10,11-hexahidro-11aH-nafto-[2,1-b]-imidazo-[1,2-d]-tiazol

10. se obtiene siguiendo la prescripción señalada en el ejemplo 29 b) a partir de 2-bromo-1-tetralona y 4,4-dimetil-2-imidazolidintiona. Cristales incoloros. Punto de fusión 258°C (descomposición).

15

Ejemplo 41:

Clorhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano-[2,1-b]-tiazolidina

a) 2,5-dicloro-1-indanona

20

En la solución de 10,11 g (60 milimoles) de 5-cloro-1-indanona en 50 ml de ácido acético glacial se introduce a 10 -15°C, durante 30 minutos, cloruro de hidrógeno gaseoso. A continuación se hacen afluir lentamente a 10°C en la solución 4,25 g (60 milimoles) de cloro condensado, se deja llegar paulatinamente a la temperatura ambiente

25

te y se agita durante 3 horas. Tras reposar durante la noche se vierte la solución sobre hielo, se extrae el aceite que precipita con éster etílico de ácido acético y el disolvente se separa mediante destilación a presión reducida.

5 El aceite restante cristaliza al reposar. El producto se puede recrystalizar en éter de petróleo y funde a continuación a 63-66°C.

10. b) Clorhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina

15 La solución de 2,01 g (10 milimoles) de 2,5-dicloro-1-indanona en 50 ml de acetona se mezcla con una solución de 1,05 g (10 milimoles) de N,N'-dimetiltiourea en 30 ml de acetona y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se concentra la solución de reacción, se disuelve el residuo viscoso en un poco de metanol y mediante adición lenta de dietil éter precipita el producto final. El aceite que se separa primeramente, cristaliza al triturar y proporciona el compuesto final cristalino de punto de descomposición 265-267°C.

20

Ejemplo 42:

25 Clorhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina

La solución de 2,01 g (10 milimoles) de 2,5-dicloro-1-indanona (ejemplo 41 a) en 50 ml de acetona se mezcla con una solución de 1,02 g (10 milimoles) de 2-imidazolidintona en 30 ml de acetona, y a continuación se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se filtra con succión el producto final precipitado, que se descompone a 248-250°C.

5

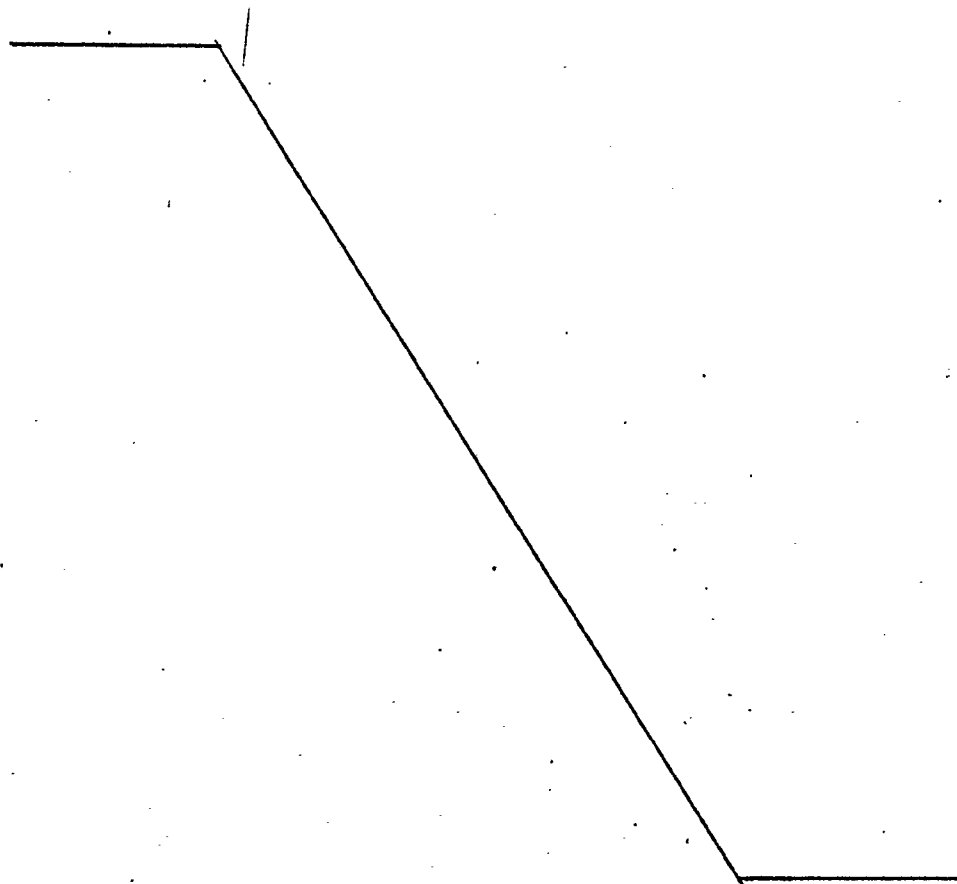
10.

15

20

25

24087



REIVINDICACIONES

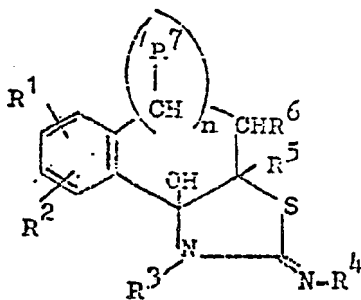
5

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

15

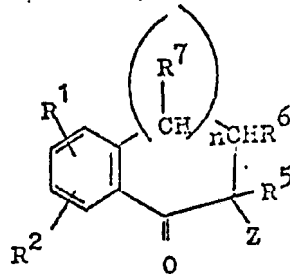


20

en la que R¹ significa hidrógeno, un grupo metilo, halógeno, trifluormetilo o un grupo alcoxi con 1 a 3 átomos de carbono, R² significa hidrógeno, un grupo metilo, halógeno o un grupo nitro, R³ y R⁴ significan radicales alcohilo o alquenilo con 1 a 4 átomos de carbono, radicales fenilalco

25

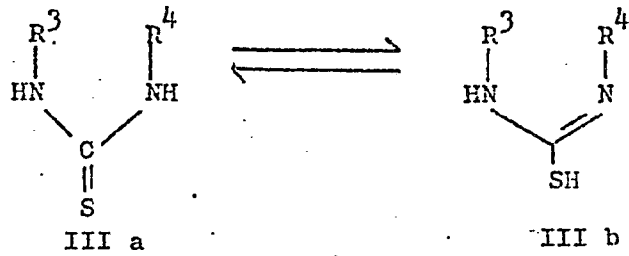
un radical cicloalcohilo con 3 a 6 átomos de carbono, pudiendo representar R^3 y R^4 también conjuntamente un grupo alcohileno eventualmente ramificado con un total de 2 a 5 átomos de carbono, R^5 , R^6 y R^7 significan hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono y n puede ser = 0 - 2, así como sus sales por adición de ácido con ácidos farmacéuticamente tolerables, que se caracteriza por el hecho de que a) compuestos de la fórmula general II



II

en que R^1 , R^2 , R^5 a R^7 y n tienen los significados señalados y Z representa el radical de un éster activado de un ácido inorgánico u orgánico, se hacen reaccionar con tio-ureas de la fórmula general III, que pueden presentarse en las dos formas tautómeras III a y III b,

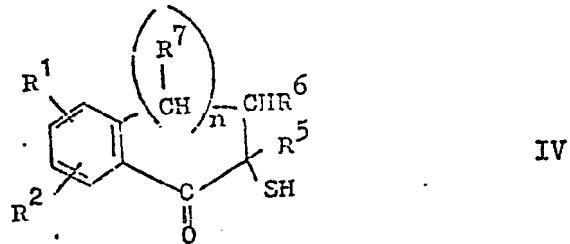
5



10

en que R^3 y R^4 tienen los significados señalados; o b) compuestos de la fórmula general IV

15



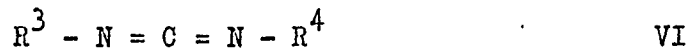
20

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula V

25



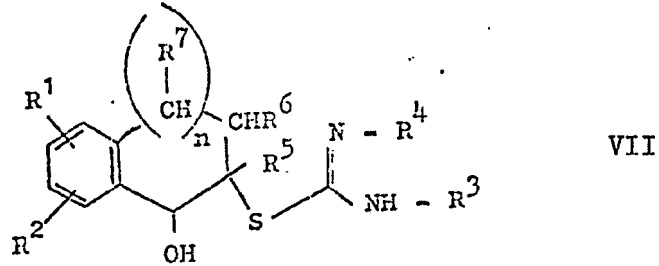
o con correspondientes carbodiimidas de la fórmula general VI



5

teniendo R^1 a R^7 y n en significados señalados y representando Hal cloro o bromo, o c) compuestos de la fórmula general VII

10



15

en la que R^1 a R^7 tienen el significado señalado, son tratados con un agente oxidante, y eventualmente los compuestos de la fórmula general I obtenidos según a) hasta c), son transformados con ácidos orgánicos o inorgánicos en sus sales por adición de ácido, o sales obtenidas de los compuestos de la fórmula general I son transformadas con bases en los compuestos básicos libres de la fórmula I.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª que se caracteriza por el hecho de que se prepara clorhi-

25

22127

drato o bromhidrato de 6-cloro-3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina.

5 3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a que se caracteriza por el hecho de que se prepara clorhidrato o bromhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina.

10 4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a que se caracteriza por el hecho de que se prepara bromhidrato de 9-cloro-6a-hidroxi-4,5-dihidro-3H-indano- $\overline{1',2'}$:4,5- $\overline{7}$ -tiazolidino- $\overline{3,2-a}$ -pirimidina.

15 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a que se caracteriza por el hecho de que se prepara bromhidrato de 3-alil-2-alilimino-6-cloro-3a-hidroxi-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina.

20 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a que se caracteriza por el hecho de que se prepara bromhidrato de 8-cloro-5a-hidroxi-3,4-dihidro-3,3-dimetil-3H-indano- $\overline{2,1-b}$ -imidazo- $\overline{1,2-d}$ -tiazolidina.

25 7^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a que se caracteriza por el hecho de que se prepara bromhidrato de 3a-hidroxi-3-metil-2-metilimino-indano- $\overline{2,1-b}$ -tiazolidina.

8^a.- Procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos para el tratamiento de la obesidad y de las perturbaciones del metabolismo de las grasas; que

se caracteriza por el hecho de que un compuesto según reivindicación 1ª, eventualmente con excipientes y/o estabilizadores farmacéuticos, se lleva a una forma de administración adecuada para fines terapéuticos.

5

9ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIAZOLIDINA.

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

10

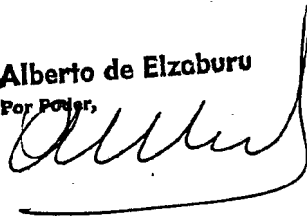
Esta Memoria consta de sesenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29.DIC.1977

P.A.

15

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



20

25

22127

MPB.-

