

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



(10) A1

(11) ES	NUMERO 462.445
(22)	FECHA DE PRESENTACION 17-9-77

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
727.184	27-9-76	EE. UU.
825.612	18-8-77	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2,3-DIHI~~DR~~DI
MIDAZO/2,1-b/TIAZOLES"

(71) SOLICITANTE (S)

SMITHKLINE CORPORATION

BENDER
CASE 1-2

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101,
Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)

Paul Elliot Bender

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.921)

20 JUN. 1978

UTILISESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

UNE A. 4 MOD. 3105

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

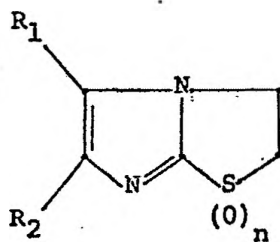
MCG.

= = = = =

Esta invención se refiere a nuevos 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazoles que tienen, en las posiciones 5 y 6, grupos fenilo, por lo menos uno de los cuales está substituido. Estos compuestos tienen actividad antiartrítica y se usan particularmente en el tratamiento de artritis reumatoide.

Los compuestos de esta invención están representados por la siguiente fórmula:

FORMULA I



en donde:

R_1 y R_2 , que son iguales o diferentes, son fenilo

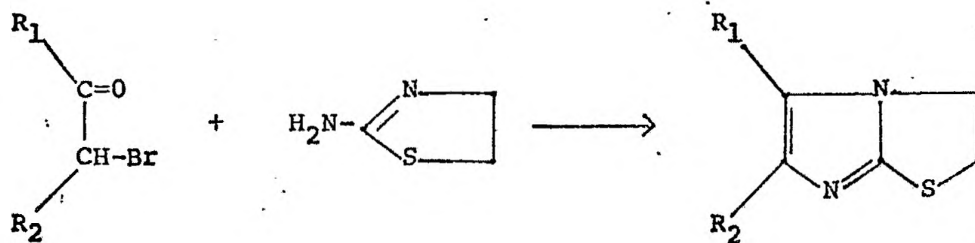
opcionalmente substituido por alcoxi inferior, alquilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior, cloro, fluor, bromo, 2,2,2-trifluoroetoxi, aliloxi, hidroxii, alcanoiloxi inferior, 3,4-metilendioxi, trifluorometilo, amino, N-alcanoflamino inferior, di-N,N-alquilamino inferior, N-alcanofilo inferior-N-alquilo inferior-amino, 4-alcoxi inferior-3-halógeno o 4-alcoxi inferior-3-alquilo inferior, por lo menos uno de los grupos R_1 y R_2 siendo dicho fenilo substituido, o uno de los grupos R_1 y R_2 es 3,4-dialcoxi inferior-fenilo, y n es 0, 1 o 2, o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos particulares de esta invención están representados por la fórmula I, en donde R_1 y R_2 son alcoxifenilo inferior y en donde los grupos alcoxi inferior están, cada uno, en la posición para.

Un compuesto ventajoso de esta invención es el compuesto de la fórmula I en el cual R_1 y R_2 son p-metoxifenilo, dicho compuesto siendo 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol.

Otros compuestos ventajosos de esta invención son compuestos de la fórmula I, en donde R_1 y R_2 son ambos, p-etoxifenilo, p-fluorofenilo o p-metiltiofenilo. También, se prefieren compuestos de la fórmula I en los cuales n es 0 o 1, particularmente cuando R_1 y R_2 son los grupos fenilo substituidos, ventajosos, anteriormente indicados.

Los compuestos de esta invención se preparan median
te los siguientes procedimientos:



De conformidad con el procedimiento anterior, se hace reaccionar una alfa-bromo-desoxibenzofina con 2-amino-5-dihidrotiazol. La reacción se realiza preferiblemente en un solvente orgánico polar, anhidro, tal como acetonitrilo o dimetilformamida, o un alcohol inferior tal como metanol o una mezcla de los mismos, realizada preferiblemente en acetonitrilo o dimetilformamida, a temperatura ambiente, en presencia de una base agregada, tal como carbonato de potasio o trietilamina.

Alternativamente, los compuestos de esta invención se preparan por alquilación de un 4,5-difenil-2-mercaptoimidazol con un 1,2-dihalogenuro de etileno en dimetilformamida u otro solvente polar, preferiblemente a la temperatura de reflujo y en presencia de una base pobremente nucleofílica, tal como carbonato de potasio, o alternativamente, aproximadamente la temperatura ambiente en presencia de hidruro de potasio. Los 4,5-difenil-2-mercaptoimidazoles requeridos se preparan condensando una benzofina con tiourea en un solvente polar de alto punto de ebullición, tal como dimetilformamida

o hexanol, similarmente al procedimiento descrito por P. M. Kochergin, Zhur. Obshchei Khim., 31:1093 (1961), Chem. Abstr., 55:23503f. Los compuestos de esta invención en los cuales el sustituyente fenilo en R_1 o R_2 es alquilo inferior-tio, alquilo inferior-sulfinilo, N-alcanilo inferior-amino, 3,4-metilendioxi, 4-alcoxi inferior-3-halógeno o 4-alcoxi inferior-3-alquilo inferior, se preparan mediante este procedimiento alternativo.

Los compuestos de sulfóxido, es decir, los compuestos de la fórmula I en los cuales n es 1, se preparan por oxidación de los 5,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazoles, preferiblemente con peryodato de sodio, en metanol acuoso-cloruro de metileno, de conformidad con el procedimiento de N. J. Leonard y C.R. Johnson, J. Org. Chem., 27:282 (1962), o con un equivalente ya sea de peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico, tal como ácido meta-cloroperbenzóico.

Los compuestos de sulfona, es decir, los compuestos de la fórmula I, en donde n es 2, se obtienen por oxidación de los correspondientes 5,6-difenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazoles o su derivado de sulfóxido con exceso de ácido metacloroperbenzóico en un solvente halogenado, o con exceso de peróxido de hidrógeno al 30% en acetona.

Alternativamente, los compuestos de sulfóxido y sulfona se preparan por oxidación de los 2-amino-4,5-dihidrotiazoles, usando los agentes de oxidación anteriormente

indicados, para dar compuestos de S-óxido y S-dióxido y después reacción con las alfa-bromodesoxibenzoínas.

Otros métodos de preparación que pueden ser preferibles para algunos de los compuestos de esta invención, se ilustran en los ejemplos. Por ejemplo, los compuestos hidroxifenílicos pueden prepararse por desmetilación de los correspondientes compuestos metoxifenílicos.

Algunos de los compuestos de la fórmula I se preparan convenientemente de otros compuestos de la fórmula I. Los compuestos alcanoiloxi inferior y aliloxi fenílicos se preparan acilando o alquilando los correspondientes compuestos hidroxifenílicos. Los compuestos aminofenílicos se preparan por hidrólisis de los compuestos alcanoil inferior-aminofenílicos. Los compuestos N-alcanoil inferior-N-alquilo inferior-aminofenílicos se preparan alquilando los compuestos N-alcanoil inferior-aminofenílicos, y los compuestos N,N-dialquilo inferior-aminofenílicos se preparan mediante hidrólisis de los compuestos N-alcanoil inferior-N-alquilo inferior-aminofenílicos, seguida por alquilación de los compuestos N-alquilo inferior-aminofenílicos resultantes.

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, se forman con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes o moderadamente fuertes, mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la base se hace reaccionar con un ácido orgánico o inorgánico en

un solvente miscible, acuoso, tal como etanol, con aislamiento de la sal por separación del solvente o en un solvente no miscible, acuoso, cuando el ácido es soluble en el mismo, tal como éter etílico o cloroformo, con la sal deseada separándose directamente o aislándose por separación del solvente. Son ilustraciones de las sales que se incluyen en esta invención, las sales maleato, fumarato, lactato, oxalato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, tartrato, citrato, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato y nitrato.

Los materiales de partida de alfa-bromodesoxibenzoína en el procedimiento anteriormente descrito, son conocidos en la técnica o se preparan mediante bromación de las desoxibenzoínas. Las desoxibenzoínas son conocidas en la técnica o se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar un benzonitrilo sustituido con un cloruro de bencilmagnesio sustituido. También, las desoxibenzoínas pueden prepararse por reducción de benzoínas, por ejemplo, usando estaño y ácido clorhídrico. Los métodos para la preparación de benzoínas y desoxibenzoínas son bien conocidos en la técnica, véase por ejemplo "Organic Reactions" (Reacciones Orgánicas), Vol. IV, Capítulo 5 "The Synthesis of Benzoin" ("La Síntesis de Benzoinas") (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1948).

Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de artritis. Esta actividad es demostrada por los siguientes procedimientos de prueba.

La inhibición de poliartritis artificialmente inducida, en ratas, según se mide mediante la reducción de edema de la garra de la rata, se produce por medio de compuestos de esta invención a dosis diarias de aproximadamente 12.5-100 mg/kg, oralmente. En este procedimiento de prueba, la artritis inducida, en ratas, se produce por medio de una sola inyección intradérmica de 0.75 mg de Mycobacterium butyricum suspendidos en aceite de parafina blanca, a la planta de la garra posterior izquierda. La garra inyectada se inflama (se incrementa su volumen) y alcanza un tamaño máximo en 3 a 5 días (lesión primaria). Los animales exhiben una disminución en la ganancia de peso del cuerpo durante el período inicial. La artritis artificial o inducida (lesión secundaria) ocurre después de aproximadamente 10 días, y está caracterizada por inflamación de la pata posterior derecha, no inyectada, disminución en el peso del cuerpo, e incremento adicional en el volumen de la pata posterior izquierda, inyectada. Los compuestos de prueba se administran diariamente, empezando el día de la inyección del inductor de artritis, durante 17 días después, excluyendo los días 4, 5, 11 y 12. La actividad antiartrítica es mostrada por la habilidad para proteger a los animales contra el desarrollo tanto de lesiones primarias como secundarias de la artritis artificial o inducida.

En la prueba de edema de garra de rata inducido por

carragenano, se produce actividad anti-inflamatoria por medio de los compuestos de esta invención a dosis de aproximadamente 25 a 100 mg/kg, oralmente.

Además, los compuestos que tienen actividad inmunoregulatora proveen beneficio para el tratamiento de artritis reumatoide. Stiller y otros, Annals of Internal Medicine 82:405-410 (1975), Froland y otros, Scandinavian J. Immunol. 3:223-228 (1974) y The Lancet, Enero 11, 1975, página 111. Se ha encontrado que los compuestos de esta invención, particularmente un compuesto preferido de esta invención, 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol, demuestran la habilidad para regular la inmunidad mediada de las células como se muestra en los procedimientos tales como el procedimiento de prueba de sensibilidad al contacto inducida por oxazolona en donde se mide la garra del ratón. Este procedimiento es descrito por Griswold y otros, Cellular Immunology 11:198-204 (1974). En contraste con los agentes anti-inflamatorios, tales como la indometacina, y los agentes inmunosupresores, tales como metotrexato y ciclofosfamida, los cuales inhiben, ambos, la respuesta inducida por oxazolona, este compuesto preferido, a dosis de aproximadamente 12.5 a 100 mg/kg, oralmente, no sólo no inhibe, sino que mejora la respuesta inducida por la oxazolona.

Debido al perfil farmacológico de este compuesto preferido, es decir, la actividad anti-inflamatoria, antiar-

trítica e inmunorreguladora, se espera que este compuesto comparta la actividad en el hombre, de los agentes anti-inflamatorios monoesteroidales (aspirina), drogas inductoras de remisión (tiomalato de oro y sodio) e inmunomoduladores (levamisol).

Además de tener utilidad en la artritis reumatoide, los agentes inmunorreguladores tienen utilidad potencial en otras enfermedades en las cuales es un compromiso la inmunidad mediada por las células. Son ejemplos de tales enfermedades, el lupus eritematoso sistémico y la tiroiditis autoinmune (Stiller y otros, anteriormente citado). También, las enfermedades tales como la dermatitis atópica, la ulceración aftosa recurrente, e infecciones de tracto respiratorio superior, recurrentes, en niños e influenza, cáncer de pulmón y pecho, granulocitopenia transitoria y reacciones alérgicas de la piel, han sido tratadas con éxito con levamisol que es un agente que restaura las respuestas inmunes mediadas por las células, dañadas /Symoens y otros, Journal of the Reticuloendothelial Society, 21:175-221 (1977) /.

Algunos de los compuestos de esta invención, por ejemplo aquellos compuestos de la fórmula I en donde R_1 y R_2 son ambos o-metoxifenilo (o-anisilo), m-metoxifenilo (m-anisilo), p-butoxifenilo, p-tolilo, p-trifluorometilfenilo o p-acetamidofenilo, demuestran, principalmente, actividad en la prueba para la actividad inmunorreguladora, es decir, mejo-

ran la respuesta inducida por la oxazolona. Otros de los compuestos de esta invención, por ejemplo, aquellos en los cuales R_1 y R_2 son ambos p-clorofenilo o 3,4-metilendioxifenilo, demuestran, principalmente, actividad en la prueba para la inhibición de la poliartritis inducida artificialmente, en ratas. Además, otros compuestos tales como el compuesto preferido, 5,6-bis-(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, demuestran actividad en ambos procedimientos de prueba y también en la prueba de edema de garra de rata inducido por carragenano. También, los compuestos de la fórmula I en donde R_1 y R_2 son ambos p-etoxifenilo, p-fluorofenilo o p-metiltiofenilo, demuestran actividad en los procedimientos de prueba tanto de poliartritis artificialmente inducida como de la oxazolona. Aunque todos estos compuestos son útiles en el tratamiento de artritis, los compuestos que tienen actividad en ambas pruebas son particularmente ventajosos para el tratamiento de la artritis.

Los compuestos de esta invención se administran en forma de dosis convencionales, preparadas combinando un compuesto de la fórmula I, en una cantidad suficiente para producir actividad antiartrítica con vehículos farmacéuticos normales de conformidad con los procedimientos convencionales. Estos procedimientos pueden involucrar mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada. Las composiciones farmacéu

ticas resultantes son también objetos de esta invención.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, ya sea un sólido o líquido. Son ilustraciones de vehículos sólidos, lactosa, terra-alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Son ilustraciones de vehículos líquidos, jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, agua y similares. Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir un material retardador bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solos o con una cera.

Puede emplearse una amplia variedad de formas farmacéuticas. De tal manera, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede tabletearse, colocarse en una cápsula de gelatina dura o en forma de polvo o píldora, o en la forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero será preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación tendrá la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina suave, líquido inyectable estéril, tal como una ampolleta o suspensión líquida no acuosa.

Para obtener una forma de dosis soluble en agua, estable, se disuelve una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable, preferiblemente el sulfato, de un compuesto de la fórmula I, en una solución acuosa de un ácido orgánico

o inorgánico, tal como una solución 0.3 molar de ácido succínico o, preferiblemente, ácido cítrico. Además del sulfato, son ilustraciones de otras sales solubles en agua, metan sulfonato, fosfato y clorhidrato.

Preferiblemente, cada unidad de dosis contendrá el ingrediente activo en una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

El método para producir actividad antiartrítica por administración interna a un animal, de un compuesto de la fórmula I, es también objeto de esta invención. El compuesto de la fórmula I se administra en una cantidad suficiente para producir actividad antiartrítica. La ruta de administración puede ser oral o parenteral. El régimen de dosis diario será preferiblemente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 600 mg. Cuando el método se realiza según se describió anteriormente, se produce actividad antiartrítica.

Todo experto en la técnica reconocerá que para determinar las cantidades de ingrediente activo en las composiciones reivindicadas y usadas en los métodos reivindicados, debe considerarse la actividad del ingrediente químico así como el tamaño del animal huésped.

Los términos "alquilo inferior" y "alcoxi inferior" usados aquí denotan grupos que tienen preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos siguientes no son limitativos, sino

que son ilustrativos de la invención.

EJEMPLO 1

(a) Se suspendieron 180 g de desoxi-p-anisofina en un litro de benceno (previamente secado destilando 400 ml de 1400 ml). Se agregaron 113 g de bromo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se purgó después con nitrógeno durante 15 minutos y se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó con 100 ml de cloruro de metileno y 200 ml de éter para dar alfa-bromo-desoxi-p-anisofina.

(b) Se agregaron 10.2 g de 2-amino-4,5-dihidrotiazol en 50 ml de metanol, a una solución agitada de 33.5 g de alfa-bromo-desoxi-p-anisofina en 200 ml de acetonitrilo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 a 3 días a temperatura ambiente, la solución se evaporó al vacío. El residuo se dividió entre 200 ml de cloruro de metileno y solución acuosa al 10% de carbonato de sodio. La solución orgánica se lavó dos veces con solución acuosa y saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó dos veces en acetonitrilo para dar 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 154.5-156.5°C.

A una solución de la base anteriormente preparada, en 3 partes de cloruro de metileno y 1 parte de etanol abso-

luto, se le agregó una cantidad equimolar de ácido bromhídrico en etanol absoluto. La mezcla se separó del solvente y el residuo se recristalizó en etanol al 95%, conteniendo una pequeña cantidad de ácido bromhídrico al 48%, para dar bromhidrato de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 205°C.

Alternativa y preferiblemente, se preparó 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, mediante el siguiente procedimiento.

(c) Una suspensión de 145 g (0.433 moles) de alfa-bromodesoxi-p-anisoína, 88.36 g (0.865 moles) de 2-amino-4,5-dihidrotiazol finamente pulverizado, y 179.5 g (1.3 moles) de carbonato de potasio pulverizado en un litro de acetonitrilo secado a tamíz, bajo nitrógeno, se agitó a 25°C durante 3 días. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se trató con cloruro de metileno y carbonato de sodio acuoso al 5%. La fase orgánica se separó, se lavó una vez con carbonato de sodio acuoso al 10%, 3 veces con agua, se secó sobre carbonato de potasio, se filtró y se evaporó al vacío. Una solución del residuo disuelto en cloruro de metileno se trató con carbón vegetal, se filtró, y se agregó hexano. El precipitado se filtró y se recristalizó en cloruro de metileno para dar 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol.

Este producto se prepara también mediante el siguiente procedimiento alternativo.

(d) Una suspensión de 108.8 g (0.4 moles) de p-anisofina y 60.8g (0.8 moles) de tiourea en 500 ml de 1-hexanol, se calentó a reflujo con agitación, con separación azeotrópica continua de agua. Resultó una solución anaranjada clara que se llevó a reflujo durante 2.5 horas y después se dejó enfriar a 25°C. La suspensión se filtró, y los cristales se lavaron con éter. El licor madre depositó una segunda cosecha que se combinó con la primera, se calentó en etanol, se enfrió y se filtró, para dar 4,5-bis(p-anisil)-2-mercaptoimidazol, p.f. 270°C.

Una mezcla de 4 g (0.0128 moles) del mercaptoimidazol anteriormente preparado, 2,4 g (0.0128 moles) de 1,2-dibromoetano y 2.65 g (0.0192 moles) de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida secada a tamiz, se calentó bajo nitrógeno a reflujo, con agitación magnética durante 3 horas. Después de enfriamiento, se agregaron 550 ml de agua y el pH se llevó a 11 con solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se disolvió en cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó ocho veces con agua, se secó sobre carbonato de potasio, se filtró, se decoloró dos veces con carbón vegetal y se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó en acetoni-trilo, cloroformo-hexano, cloruro de metileno-hexano y metanol acuoso, para dar 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]tiazol.

EJEMPLO 2

Se añadieron gota a gota 30 g de bromo a 40 g de p,p'-dimetildesoxibenzoína en 250 ml de benceno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, el solvente se separó al vacío y el sólido resultante se disolvió en hexano-benceno, se trató con carbón activado, se filtró, y se enfrió para dar p,p'-dimetil-alfa-bromodesoxibenzoína, p.f. 96-97°C.

Se agitaron a temperatura ambiente, durante 24 horas, 10 g de p,p'-dimetil-alfa-bromodesoxibenzoína y 3.4 g de 2-amino-4,5-dihidrotiazol en 60 ml de acetonitrilo. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con éter, se secó y se recristalizó en etanol para dar bromhidrato de 5,6-bis(p-tolil)2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 258-260°C.

EJEMPLO 3

Se agregaron gota a gota 6.33 g (0.04 moles) de bromo a 10 g (0.038 moles) de p,p'-diclorodesoxibenzoína en 100 ml de benceno, agitados a temperatura ambiente. Después de 25 minutos, el solvente se separó a presión reducida. La cristalización del residuo en etanol dió p,p'-dicloro-alfa-bromodesoxibenzoína.

Una solución de 10 g (0.03 moles) de la alfa-bromo-desoxibenzoína anteriormente preparada y 3.1 g (0.03 moles) de 2-amino-4,5-dihidrotiazol en acetonitrilo, se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se enfrió y el precipitado se separó por filtración. La recristalización en metanol dió el bromhidrato de 5,6-bis(p-clorofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 289-290°C.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 300 g (1.39 moles) de ácido p-bromofenilacético y 663.8 g (5.58 moles) de cloruro de tionilo se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo se separó al vacío. Una mezcla agitada de este residuo, 436.5 g (2.78 moles) de bromobenceno (destilado) y un litro de cloruro de metileno secado en tamiz, bajo atmósfera de nitrógeno, se trató en porciones con 222.4 g (1.67 moles) de cloruro de aluminio. La mezcla se llevó a reflujo durante 75 minutos, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó lentamente a ácido clorhídrico acuoso. Se agregó más cloruro de metileno, y la capa orgánica se lavó con carbonato de sodio acuoso y diluido, dos veces con agua, se secó sobre carbonato de potasio y se evaporó al vacío. El residuo se recristalizó en cloruro de metileno-hexano para dar p,p'-dibromodesoxibenzoína, p.f. 131-137°C.

A 52.2 g (0.147 moles) de p,p'-dibromodesoxibenzoína en 500 ml de benceno, se les agregaron 23.56 g (0.147 moles) de bromo gota a gota. La solución se agitó durante 1 hora y se evaporó al vacío. El material se recrystalizó en benceno-hexano para dar alfa,p,p'-tribromodesoxibenzoína.

Una mezcla de 22.21 g (0.0507 moles) de alfa,p,p'-tribromodesoxibenzoína, 10.36 g (0.101 moles) de 2-amino-4,5-dihidrotiazol y 21.02 g (0.152 moles) de carbonato de potasio, se agitó durante 3 días en 150 ml de acetonitrilo bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. La filtración de esta mezcla dió un sólido que se lavó con agua y se secó al aire.

El 37% de este sólido se agitó en 100 ml de metanol bajo una atmósfera inerte, y se agregaron gota a gota 8.9 g de una solución al 45.1% de ácido clorhídrico metanólico. La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se evaporó al vacío. El sólido residual se disolvió en metanol caliente, se trató con carbón vegetal, se filtró, se trató con agua, se ajustó a un pH de 11 con hidróxido de sodio acuoso, se enfrió y se filtró para dar 5,6-bis(p-bromofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 208-210°C.

EJEMPLO 5

Mediante el procedimiento del ejemplo 1, usando en lugar de la desoxi-p-anisoína, los siguientes:

3'-metil-2-(p-tolil)acetofenona

2'-metil-2-(p-tolil)acetofenona

2'-metil-2-(m-tolil)acetofenona

4'-cloro-2-(o-clorofenil)acetofenona

4'-cloro-2-(p-metoxifenil)acetofenona.

los productos son, respectivamente:

6-(m-tolil)-5-(p-tolil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b-tiazol

6-(o-tolil)-5-(p-tolil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b-tiazol

6-(o-tolil)-5-(m-tolil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b-tiazol

5-(o-clorofenil)-6-(p-clorofenil)-2,3-dihidroimidazo-
/2,1-b-tiazol

6-(p-clorofenil)-5-(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b-tiazol.

EJEMPLO 6

Las siguientes benzoínas substituidas:

p,p'-diisopropilbenzoína

m,m'-dibromobenzoína

m,m'-diclorobenzoína

o,o'-diclorobenzoína

se redujeron mediante el procedimiento del ejemplo 11 para dar las correspondientes desoxibenzoínas.

Usando estas desoxibenzoínas como materiales de partida en el procedimiento del ejemplo 1(a) y las bromodesoxi-

benzoínas resultantes en el procedimiento del ejemplo 1(c), los productos son, respectivamente:

5,6-bis(p-isopropilfenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b̄/tiazol

5,6-bis(m-bromofenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b̄/tiazol

5,6-bis(m-clorofenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b̄/tiazol

5,6-bis(o-clorofenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b̄/tiazol.

EJEMPLO 7

Se agregaron 11.2 g (0.07 moles) de bromo en 65 ml de benceno, gota a gota, a un lodo en benceno (65 ml) de 16.3 g (0.07 moles) de p,p-difluorodesoxibenzoína agitada a 0°C. El solvente se separó después a presión reducida para dar p,p'-difluoro-alfa-bromodesoxibenzoína.

Un lodo de 14.3 g (0.07 moles) de p,p-difluoro-alfa-bromodesoxibenzoína, 11.2 g (0.06 moles) de 2-amino-4,5-dihidrotiazol y 18.6 g (0.12 moles) de carbonato de sodio en acetonitrilo (150 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó después con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se separó a presión reducida para dar 5,6-bis(p-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b̄/tiazol, p.f. 159-160°C. Este se disolvió después en etanol y se agregó ácido clorhídrico etéreo. La solución se enfrió y los cristales

resultantes se separaron para dar clorhidrato de 5,6-bis-(p-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 280-282°C.

EJEMPLO 8

Mediante el procedimiento del ejemplo 11, se reduce p,p-dietilbenzoína con estaño y ácido clorhídrico para dar p,p'-dietildesoxibenzoína. La bromación de esta desoxibenzoína mediante el procedimiento del ejemplo 1(a) da p,p'-dietil-alfa-bromodesoxibenzoína.

Una mezcla de p,p'-dietil-alfa-bromodesoxibenzoína, 2-amino-4,5-dihidrotiazol, carbonato de potasio y acetonitrilo, se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. El tratamiento como en el ejemplo 1(c) da 5,6-bis(p-etilfenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol.

Mediante el mismo método, usando como materiales de partida las siguientes benzoínas:

p,p-di-sec-butilbenzoína

p,p'-dipropoxibenzoína

los productos son, respectivamente:

5,6-bis(p-sec-butilfenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol

5,6-bis(p-propoxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol.

EJEMPLO 9

A una solución de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en 3 partes de cloruro de metileno y 1 parte de etanol absoluto, se le agrega una solución conteniendo una cantidad equimolar de ácido sulfúrico disuelta en etanol absoluto. La mezcla se separa del solvente y el residuo se recristaliza en etanol absoluto-éter conteniendo una pequeña cantidad de ácido sulfúrico agregado, para dar sulfato de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 268-273°C. (descomposición).

EJEMPLO 10

A una solución de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en etanol absoluto, se le agrega una solución conteniendo una cantidad equimolar de ácido tartárico disuelto en etanol. La mezcla se separa del solvente para dar tartrato de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 193-200°C.

Mediante el mismo procedimiento, usando ácido metansulfónico en lugar de ácido tartárico, se prepara la sal metansulfonato.

De la misma manera, usando ácido fosfórico, se prepara fosfato de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-

tiazol.

EJEMPLO 11

Los siguientes son procedimientos generales para la preparación de los materiales de partida de benzofina en los procedimientos para preparar compuestos de esta invención.

Se llevaron a reflujo 0.36 moles de benzaldehído en 150 ml de una mezcla de etanol-agua 1:1 con cianuro de potasio (0.07 moles) hasta que no fue ya evidente el progreso de la reacción, por ejemplo, mediante cromatografía en capa delgada o cromatografía en fase de gas-líquido. La mezcla de reacción se diluyó con agua a 400 ml y se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener la benzofina cruda que se purificó por destilación o recristalización.

Se disolvieron 0.075 moles de benzofina en 80 ml de alcohol y se agregaron 20 g de estaño (20 mallas). La mezcla se calentó moderadamente y se agregó una solución conteniendo 28 ml de ácido clorhídrico concentrado, 0.8 g de sulfato cúprico anhidro y 0.5 ml de agua. La mezcla de reacción se llevó a reflujo hasta que la cromatografía en capa delgada no determinó ya la presencia de un material de partida. El estaño granulado se separó por filtración y el filtrado se

evaporó a un aceite que se diluyó con agua a 400 ml y se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó con solución acuosa al 5% de carbonato de sodio (45 ml x 3), con agua (45 ml x 2) y con salmuera; se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó para obtener desoxibenzofina.

EJEMPLO 12

Se disolvieron 5.2 g (0.020 moles) de p,p'-dietoxidesoxibenzofina en 80 ml de tetracloruro de carbono y se agregó lentamente una cantidad equivalente de bromo (1 ml) en 30 ml de tetracloruro de carbono. Siempre que la reacción pareció proceder lentamente, se aceleró por irradiación mediante una lámpara solar de 275W. Después de que se completó la adición de bromo, la solución se dejó bajo agitación por 30 minutos más y el solvente se evaporó a presión reducida para dar p,p'-dietoxi-alfa-bromodesoxibenzofina.

Mediante el procedimiento del ejemplo 1, se hizo reaccionar la bromodesoxibenzofina anteriormente preparada, con 2-amino-4,5-dihidrotiazol y carbonato de potasio en acetonitrilo, para dar 5,6-bis(p-etoxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (sulfato, p.f. 214-215°C).

EJEMPLO 13

Se redujo o-anisoína a desoxi-o-anisoína mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 11.

Mediante el procedimiento del ejemplo 12, se bromó desoxi-o-anisoína para dar alfa-bromodesoxi-o-anisoína y ésta se hizo reaccionar con 2-amino-4,5-dihidrotiazol mediante el procedimiento del ejemplo 1(c) para dar 5,6-bis(o-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (bromhidrato, p.f. 238-240°C).

Mediante el mismo procedimiento, usando m-anisoína se preparó 5,6-bis(m-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (bromhidrato, p.f. 212-213°C).

EJEMPLO 14

Se mezclaron las siguientes benzoínas (0.020 moles):

m,m'-dimetilbenzoína

m,m'-difluorobenzoína

bis(3-fluoro-4-metoxi)benzoína

bis(4-metoxi-3-metil)benzoína

con 0.040 moles de tiourea y se llevaron a reflujo en 40 ml de dimetilformamida durante 2.5 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en agua helada. El precipitado se filtró y se recristalizó en isopropanol para dar, respectivamente:

4,5-bis(m-tolil)-2-mercaptoimidazol

4,5-bis(m-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol

4,5-bis(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol

4,5-bis(4-metoxi-3-metilfenil)-2-mercaptoimidazol.

Se disolvieron 0.007 moles de los mercaptoimidazoles, anteriormente preparados, en 50 ml de dimetilformamida y se agregaron 0.010 moles de bromuro de 2-cloroetilo. La solución se llevó a reflujo durante 1.5 horas, se dejó enfriar, se agregaron 0.010 moles de carbonato de potasio anhidro y la mezcla resultante se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada y el precipitado se filtró y se recristalizó para dar:

5,6-bis(m-tolil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol,

p.f. 118-119°C

5,6-bis(m-fluorofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol,

p.f. 145.5-146.5°C

5,6-bis(3-fluoro-4-metoxifenil)-2,3-dihidroimidazo-

[2,1-b]tiazol, p.f. 185-187°C

5,6-bis(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3-dihidroimidazo-

[2,1-b]tiazol (perclorato, p.f. 221-222°C).

EJEMPLO 15

Se agitaron 38.15 g (0.23 moles) de ácido p-metoxifenilacético en 200 ml de cloruro de tionilo hasta que no fue

ya notable el desprendimiento de ácido clorhídrico. El exceso de ácido clorhídrico se separó a presión reducida y el cloruro de ácido residual se destiló a 140-50°/10 mm de Hg. Se agregó lentamente una solución en cloruro de metileno (200 ml) del cloruro de ácido, a 500 ml de benceno conteniendo 100 g de cloruro de aluminio. La temperatura de reacción se controló mediante enfriamiento intermitente en un baño de hielo. Después de reacción durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató lentamente con 100 ml de agua y la capa orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó a un aceite. La p'-metoxidesoxibenzoína se aisló mediante destilación al vacío a 150-165°C/2.5 mm de Hg.

La desoxibenzoína (0.02 moles) se disolvió en 80 ml de tetracloruro de carbono y se agregó lentamente una cantidad equivalente de bromo (1 ml) en 30 ml de tetracloruro de carbono. Siempre que la reacción pareció proceder lentamente, se aceleró mediante irradiación con una lámpara solar. Después de que se completó la adición de bromo, la solución se agitó durante 30 minutos más y el solvente se evaporó a presión reducida para dar p'-metoxi-alfa-bromodesoxibenzoína.

La reacción de p'-metoxi-alfa-bromodesoxibenzoína anteriormente preparada, con 2-amino-4,5-dihidrotiazol mediante el procedimiento del ejemplo 1(c), da 5-(p-anisil)-6-fenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (bromhidrato, p.f.228-231°C).

EJEMPLO 16

Se disolvieron 5 g (0.023 moles) de p-hidroxidesoxibenzofina en 40 ml de solución acuosa 5 normal de carbonato de sodio. La solución se trató con 10 ml de sulfato de dimetilo gota a gota. El pH de la solución se supervisó y se mantuvo por arriba de 9 mediante la adición de carbonato de sodio según fue necesario. El precipitado se filtró y se recristalizó en metanol para dar p-metoxidesoxibenzofina. Mediante el procedimiento del ejemplo 12, esta desoxibenzofina se bromó y se trató con 2-amino-4,5-dihidrotiazol para dar 6-(p-anisil)-5-fenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (bromhidrato, p.f. 273-274°C).

EJEMPLO 17

Una solución de 50 g (0.199 moles) de tribromuro de boro en 200 ml de cloruro de metileno secado en tamíz, se agregó gota a gota a una mezcla de 39.92 g (0.118 moles) de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol y 500 ml de cloruro de metileno seco a -60°C, bajo nitrógeno, con agitación. Después de agitar la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se agregaron gota a gota 250 ml de agua y la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de agua. El producto crudo se filtró y se recristalizó en metanol-éter para dar

bromhidrato de 5,6-bis(p-hidroxifenil)-2,3-dihidroimidazo-
2,1-b/tiazol, p.f. 341-350°C (descomposición)

EJEMPLO 18

Se disolvieron 2.5 g (8 milimoles) de 5,6-bis(p-hi-
droxifenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol en 25 ml de piri-
dina y se agregaron 5 ml de anhídrido acético. La solución
se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se vertió
en una mezcla de hielo y 25 ml de ácido clorhídrico diluido.
El precipitado se filtró después de aproximadamente 25 a 30
minutos, y se cromatografió sobre sílice eluyendo con éter
para dar 5,6-bis(p-acetoxifenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b-
tiazol, p.f. 172-173°C.

EJEMPLO 19

El tratamiento de 5.9 g de p,p'-dihidrodesoxiben-
zoína con 6.5 ml de yoduro de n-butilo y 7.5 g de carbonato
de potasio, seguido por tratamiento secuencial con 2.1 g de
hidruro de sodio y 5 ml de yoduro, produjo bis(p-butoxi)des-
oxibenzoína que se purificó mediante recristalización en
metanol.

La desoxibenzoína anteriormente preparada se bromó
mediante el procedimiento del ejemplo 12, y la p,p'-dibutoxi-

alfa-bromodesoxibenzoína resultante se hizo reaccionar con 2-amino-4,5-dihidrotiazol y carbonato de potasio en acetoni trilo, mediante el procedimiento del ejemplo 1 para dar 5,6-bis(p-butoxifenil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol (sulfato, p.f. 149-151°C.

EJEMPLO 20

Una solución de 10 g (0.03 moles) de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol en 294 ml de metanol y 147 ml de cloruro de metileno, se agregó gota a gota, con agitación, a 60 ml de una solución acuosa de 7.1 g (0.03 moles) de peryodato de sodio a 0°C. La mezcla se agitó después durante varios días a temperatura ambiente. La mezcla se trató con un volumen igual de agua y se extrajo varias veces con cloruro de metileno. El extracto se concentró y se cromatografió sobre una columna seca de alúmina y se reveló con una mezcla 1:1 (volumen) de cloroformo y acetato de etilo. El producto se extrajo de la alúmina con metanol, y la solución metanólica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó para dar 1-óxido de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol. p.f. 190-191°C.

EJEMPLO 21

A una solución de 8 g (0.0238 moles) de 5,6-bis-(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en 80 ml de cloruro de metileno y 80 ml de etanol, se le agregó gota a gota, con agitación, una solución de 18.4 g de ácido m-cloroperbenzóico al 85% (0.091 moles) en 160 ml de etanol. La mezcla se agitó a 47°C durante 2 horas, y después se filtró. El material sólido obtenido se lavó con etanol y se purificó mediante cromatografía en columna seca sobre alúmina eluida con tetrahidrofurano, y después se recristalizó en acetoni-trilo para dar 1,1-dióxido de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 231-232°C.

EJEMPLO 22

Una mezcla agitada de 90 g (0.276 moles) de p,p'-diacetamidobenzofina y 42 g (0.553 moles) de tiourea en 700 ml de hexanol, se llevó a reflujo con separación azeotrópica y continua de agua durante 3.5 horas, bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente durante la noche, el precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo, se suspendió en metanol frío, se filtró de nuevo, se lavó con metanol y éter de petróleo, y se secó al aire para dar 4,5-bis-(p-acetamidofenil)-2-mercaptoimidazol, p.f. 368-382°C (descomposición).

Una mezcla de 10 g (0.027 moles) de 4,5-bis(p-acetamidofenil)-2-mercaptoimidazol y 4.9 g (0.034 moles) de bromuro de 2-cloroetilo en 80 ml de dimetilformamida secada en tamiz, se llevó a reflujo con agitación, bajo nitrógeno, durante 75 minutos. Se agregaron 3.8 g (0.027 moles) de carbonato de potasio y la suspensión se llevó a reflujo durante 2 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en 650 ml de agua. La goma que se formó se filtró y se cristalizó en 50 ml de metanol caliente. Los cristales se lavaron con metanol frío y éter, y se secaron al aire para dar 5,6-bis(p-acetamidofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 285-290°C.

EJEMPLO 23

Una suspensión de 25 g (0.064 moles) de 5,6-bis(p-acetamidofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, preparado como en el ejemplo 22, en 250 ml de ácido clorhídrico 6 normal, se llevó a reflujo con agitación bajo nitrógeno, durante 1.75 horas. Esta solución se enfrió, se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso al 10% y se filtró. El precipitado se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se recrystalizó en acetonitrilo con carbón vegetal para dar 5,6-bis(p-aminofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 205-206.5°C.

EJEMPLO 24

Una mezcla agitada de 3.2 g (0.0104 moles) de 5,6-bis(p-aminofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, 4.8 g (0.026 moles) de anhídrido pivalico y 3.18 g (0.031 moles) de ácido pivalico, se llevó a reflujo a 195-210°C bajo nitrógeno, durante 75 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en cloroformo caliente. Esta solución se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5% y agua, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo se recrystalizó en metanol-éter y después en cloroformo para dar 5,6-bis(p-pivalamidofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 210-215°C.

EJEMPLO 25

Una mezcla de 10 g (0.0256 moles) de bromhidrato de 5,6-bis(p-hidroxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, 7.42 g (0.0614 moles) de bromuro de alilo y 3.69 g de hidru-ro de sodio (dispersión al 50% en aceite, 0.0768 moles) en 100 ml de dimetilformamida secada al tamiz, se calentó a 60-75°C durante 1 hora, con agitación, bajo nitrógeno. La sus-pensión se vertió en 500 ml de agua. La mezcla se ajustó a un pH de 11 con hidróxido de sodio acuoso al 10% y se extra-jo tres veces con cloruro de metileno. La solución orgánica

se lavó con agua, se secó sobre carbonato de potasio, se evaporó, y el residuo se trituró con éter de petróleo para dar un sólido cristalino. Este sólido se cromatografió sobre alúmina eluyendo con una mezcla de éter, cloruro de metileno, éter de petróleo (1:1:1) y la fracción mayor se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en cloruro de metileno y hexano para dar 5,6-bis(p-aliloxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol, p.f. 135-137.5°C.

EJEMPLO 26

Una solución agitada de 52.6 g (0.312 moles) de cloruro de trifluorometansulfonilo (recientemente destilado) en 65 ml de cloruro de metileno (destilado de hidruro de calcio) a -58°C, se trató gota a gota con una mezcla de 32.6 g (0.322 moles) de trietilamina (secado sobre hidróxido de potasio) y 32.2 g (0.322 moles) de trifluoroetanol (recientemente destilado) bajo nitrógeno, y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. La solución en cloruro de metileno se lavó una vez con ácido clorhídrico al 5% y tres veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se destiló. El trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo se recogió, p.e. 92-93°C.

A una suspensión agitada de 6.14 g de hidruro de sodio [dispersión al 50% en aceite, (0.128 moles)] en 150 ml

de tetrahidrofurano (destilado de hidruro de litio y aluminio) a 0°C bajo nitrógeno, se le agregaron 10 g (0.0256 moles) de bromhidrato de 5,6-bis(p-hidroxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol. Después de 30 minutos, se agregaron gota a gota 17.82 g (0.0768 moles) de trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la suspensión se agregó en porciones a 500 ml de agua helada bajo nitrógeno, y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre carbonato de potasio y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en cloruro de metileno-hexano para dar 5,6-bis(p-2,2,2-trifluoroetoxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 163-164°C.

EJEMPLO 27

Una solución de 15 g (0.042 moles) de ácido p,p-bis(trifluorometil)-alfa-fenilcinámico y 60 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno, se llevó a reflujo durante 2 horas. Los materiales volátiles se separaron a presión reducida y el residuo se disolvió en 50 ml de acetona. La solución en acetona se agregó gota a gota, con agitación, a una solución de 2.7 g (0.042 moles) de azida de sodio en agua (20 ml) a 10-15°C. Después de 1 hora, la solución fría se ex

trajo con benceno, el extracto bencénico se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y la solución de azida de ácido se llevó a reflujo durante 30 minutos. El benceno se separó a presión reducida y el isocianato ácido residual se trató con 75 ml de una solución 2:1 de ácido acético-agua a 65°C, durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se recristalizó en etanol para dar p,p'-di(trifluorometil)-desoxibenzoína, p.f. 113-115°C.

Una solución de 6.2 g (0.039 moles) de bromo en 20 ml de benceno, se agregó gota a gota a 8.3 g (0.025 moles) de p,p'-di(trifluorometil)desoxibenzoína en benceno (100 ml). Se usó una lámpara infrarroja inicialmente para inducir la bromación. Después de 20 minutos, se separó el solvente a presión reducida para dar p,p'-di(trifluorometil)-alfa-bromodesoxibenzoína, p.f. 59-60°C (en hexano).

La bromodesoxibenzoína se disolvió en acetonitrilo (100 ml), 2,6 g (0.025 moles) de 2-amino-4,5-dihidrotiazol y se agregaron 7 g (0.05 moles) de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. El solvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en cloroformo (300 ml). La solución clorofórmica se lavó con agua, se secó sobre carbonato de potasio y el solvente se separó a presión reducida para dar 6-hidroxi-5,6-bis(p-trifluorometilfenil)-2,3,4,6-tetrahidroimidazol[2,1-b]-

tiazol, p.f. 175-177°C.

Una solución de 2.9 g (6.7 milimoles) de 6-hidroxi-5,6-bis(p-trifluorometilfenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo-[2,1-b]tiazol en tolueno (200 ml) se llevó a reflujo con destilación azeotrópica continua del agua resultante. El solvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol y se trató con ácido bromhídrico acuoso al 48%. La solución se evaporó a sequedad y se trató con 40 ml de benceno caliente. La filtración del sólido y el secado dieron bromhidrato de 5,6-bis(4-trifluorometilfenil)-2,3-dihidroimidazo-[2,1-b]tiazol, p.f. 314-315°C.

EJEMPLO 28

Se agregaron 42.8 g (0.32 moles) de cloruro de aluminio en porciones, a una solución de 45.9 g (0.2 moles) de cloruro de homoveratrilo y 25 ml de benceno en 300 ml de cloruro de metileno. La mezcla se llevó después a reflujo durante 1.5 horas, se enfrió y se vertió en una mezcla constituida de 300 ml de hielo, 100 ml de agua y 225 ml de ácido clorhídrico concentrado. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el solvente se separó a presión reducida para dar un aceite. La cromatografía (2x) sobre alúmina (ace-

tato de etilo) seguida por tratamiento con éter dió 3',4'-dimetoxidesoxibenzofina, p.f. 80-81°C.

Se agregaron 15.4 g (0.06 moles) de 3',4'-dimetoxidesoxibenzofina en 50 ml de dimetilformamida a una solución de 7.8 g (0.07 moles) de cloruro de trimetilsililo y 14.6 g (0.14 moles) de trietilamina en dimetilformamida (25 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 11 horas, se enfrió y se diluyó con éter de petróleo (200 ml). Este se extrajo sucesivamente con bicarbonato de sodio al 5%, ácido clorhídrico 1.5 normal y bicarbonato de sodio al 5%, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de filtración, el solvente se separó a presión reducida para dar el éter enólico. Este se disolvió en tetracloruro de carbono (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregaron después gota a gota 5.8 g (0.036 moles) de bromo en 40 ml de tetracloruro de carbono, y los materiales volátiles se separaron a presión reducida para dar como residuo 3',4'-dimetoxi-alfa-bromodesoxibenzofina. Esta se disolvió en 40 ml de acetonitrilo y se agregaron 0.5 g (0.9 moles) de carbonato de sodio y 4.6 g (0.045 moles) de 2-amino-4,5-dihidrotiazol. Después de agitar durante la noche, el sólido amarillo resultante se recogió y se lavó con agua. Se disolvió en un mínimo de dimetilformamida, se enfrió, se filtró, y los cristales se lavaron con éter para dar 5-(3,4-dimetoxifenil)-6-fenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 176-177.5°C. La base libre se disolvió en etanol y se trató

con ácido bromhídrico acuoso al 48% para dar bromhidrato de 5-(3,4-dimetoxifenil)-6-fenil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol, p.f. 244-245°C.

EJEMPLO 29

Una solución de 6.7 g (0.02 moles) de 3,4-dimeto-xi-alfa-bromodesoxibenzofina y 9.2 g (0.09 moles) de 2-amino 4,5-dihidrotiazol en acetonitrilo (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se agregó ácido bromhídrico acuoso al 48% para dar, después de enfriamiento, bromhidrato de 5-fenil-6-(3,4-dimetoxifenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]-tiazol, p.f. 221-223°C.

EJEMPLO 30

Una solución hexanólica (300 ml) de 15 g (0.2 moles) de tiourea y 29.3 g (0.1 moles) de p,p'-di(metiltio)-benzofina, se llevó a reflujo durante 3 horas con separación azeotrópica y continua de agua. La solución se enfrió después a 0°C y los cristales amarillos resultantes se separaron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron al aire para dar 4,5-bis(p-metiltiofenil)-2-mercaptoimidazol, p.f. 280°C.

Una mezcla de 19.5 g (0.06 moles) de 4,5-bis-(p-

metiltiofenil)-2-mercaptoimidazol, 10.7 g (0.06 moles) de 1,2-dibromoetano y 7.9 g (0.06 moles) de carbonato de potasio en dimetilformamida (250 ml) se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se vertió después en un litro de agua helada y el precipitado amarillo se recogió y se lavó con agua. Este material se disolvió después en cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se separó a presión reducida. El residuo se trató después con cloroformo-éter y los cristales blancos de 5,6-bis(p-metiltiofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol se recogieron. Este se disolvió en metanol y se trató con ácido bromhídrico acuoso. La filtración y recristalización en metanol dieron bromhidrato de 5,6-bis(p-metiltiofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 270°C.

EJEMPLO 31

Una solución hexanólica (170 ml) de 10.9 g (0.036 moles) de piperofina y 5.5 g (0.072 moles) de tiourea, se llevó a reflujo durante 4 horas, con separación azeotrópica y continua de agua. La mezcla se enfrió a 0°C y el sólido se recogió, se lavó con éter y se secó. La recristalización en dimetilformamida dió 4,5-bis(3,4-metilendioxifenil)-2-mercaptoimidazol, p.f. 282-283°C.

Un lodo de 3.5 g (0.01 moles) de 4,5-bis(3,4-meti-

lendioxfenil)-2-mercaptoimidazol, 2 g (0.01 moles) de 1,2-dibromoetano y 2 g (0.014 moles) de carbonato de potasio en dimetilformamida (45 ml) se llevó a reflujo durante 2.5 horas y después se vertió en 500 ml de agua helada. El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó. La cromatografía (alúmina/cloroformo) dió 5,6-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol. Este se disolvió en metanol y se trató con ácido bromhídrico acuoso. El solvente se separó y el residuo se recristalizó en metanol para dar bromhidrato de 5,6-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 278-280°C.

EJEMPLO 32

Una mezcla agitada de 18.6 g (0.047 moles) de 5,6-bis(p-acetamidofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol en 185 ml de dimetilformamida secada en tamiz, a -10°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, se trató con 6.8 g de hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite, 0.142 moles) y se dejó calentar. Después de 1 hora a 25°C, la solución se enfrió a 5°C y se agregó una solución de 11.4 g (0.105 moles) de bromoetano en 10 ml de dimetilformamida seca, y la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas y se enfrió por adición, en gotas, de esta mezcla a un litro de agua helada con

agitación bajo nitrógeno. La suspensión resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 250 ml) y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió sobre alúmina, eluyendo con acetato de etilo y cloroformo (2:1). El solvente se evaporó al vacío y el material se recristalizó en acetato de etilo para dar el hemihidrato de 5,6-bis(p-N-etilacetamidofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, p.f. 170.5-171.5°C.

EJEMPLO 33

Una mezcla de 5.4 g (0.012 moles) del hemihidrato de 5,6-bis(p-N-etil-acetamidofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol y 80 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 normal, se llevó a reflujo bajo nitrógeno con agitación, durante 3 horas, se enfrió y se alcalinizó con una solución al 10% de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar 5,6-bis(p-N-etilaminofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol.

Una solución agitada de 3.64 g (0.01 moles) de 5,6-bis(p-N-etilaminofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, 20 ml de metanol y 2.84 g (0.02 moles) de yodometano, se calienta en un recipiente sellado, a 100°C. Después de

24 horas, el solvente se evapora al vacío y el residuo se trata con solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y la fase orgánica se seca sobre carbonato de potasio anhidro, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se cromatografía sobre alúmina y se eluye con cloroformo y cloruro de metileno (1:1) para dar, después de evaporación del solvente al vacío, 5,6-bis(p-N-metil-N-etilaminofenil)-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol.

EJEMPLO 34

Una solución clorofórmica (400 ml) de 42 g (85%, 37.5 g, 0.21 moles) de ácido meta-cloroperbenzóico, se agregó gota a gota a un lodo de 30.4 g (0.1 moles) de p,p'-di(metiltio)benzoína en cloroformo (500 ml) mantenido a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se filtró. La solución se lavó con carbonato de sodio acuoso al 5% (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el solvente se separó a presión reducida para dar p,p'-di(metilsulfinil)benzoína.

Una solución hexanólica (150 ml) de 9 g (0.12 moles) de tiourea y 20 g (0.06 moles) de p,p'-di(metilsulfinil)benzoína, se llevó a reflujo durante 3 horas con separación azeotrópica y continua de agua. La solución se enfrió y el precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol,

después éter, y se secó al aire. La recristalización en un mínimo de metanol caliente dió 4,5-bis(p-metilsulfinilfenil)-2-mercaptoimidazol, p.f. 261-262°C.

Una suspensión en aceite mineral (3 g) de 0.64 g (15.9 milimoles) de hidruro de potasio, se cubrió con 20 ml de dimetilformamida anhidra y se enfrió con agitación a 0°C. Una solución de 3g (7.9 milimoles) de 4,5-bis(p-metilsulfinilfenil)-2-mercaptoimidazol en 20 ml de dimetilformamida, se añadió seguida, después de 15 minutos, por la adición de 1.5 g (7.9 milimoles) de 1,2-dibromometano en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se mantuvo fría durante la noche, se calentó a temperatura ambiente y se vertió en 600 ml de agua helada. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se separó a presión reducida. La cromatografía en columna seca (alúmina, cloroformo) dió 5,6-bis(p-metilsulfinilfenil)-2,3-dihidroimidazol/2,1-b/tiazol.

EJEMPLO 35

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazol/2,1-b/tiazol	50 mg
estearato de magnesio	5 mg
lactosa	100 mg

Los ingredientes anteriores se tamizan, se mezclan y se llenan con ellos cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO 36

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol	100 mg
dihidrato de sulfato de calcio	150 mg
sacarosa	20 mg
almidón	10 mg
talco	5 mg
ácido esteárico	3 mg

La sacarosa, el dihidrato de sulfato de calcio y el 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol, se mezclan y granulan con solución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, se tamizan y se comprimen a una tableta.

EJEMPLO 37

<u>Ingredientes</u>	<u>Cantidades</u>
sulfato de 5,6-bis(p-anisil)-2,3-dihidroimidazo/2,1-b/tiazol	50 mg
estearato de magnesio	5 mg
lactosa	75 mg

Los ingredientes anteriores se tamizan, se mezclan y se llenan con ellos cápsulas de gelatina dura.

1

Similarmente, los otros compuestos de la fórmula I pueden formularse a composiciones farmacéuticas mediante los procedimientos de los ejemplos 35 a 37.

5

Estas composiciones farmacéuticas se administran oralmente a un individuo necesitado de actividad antiartrítica, dentro de las escalas de dosis anteriormente dadas.

10

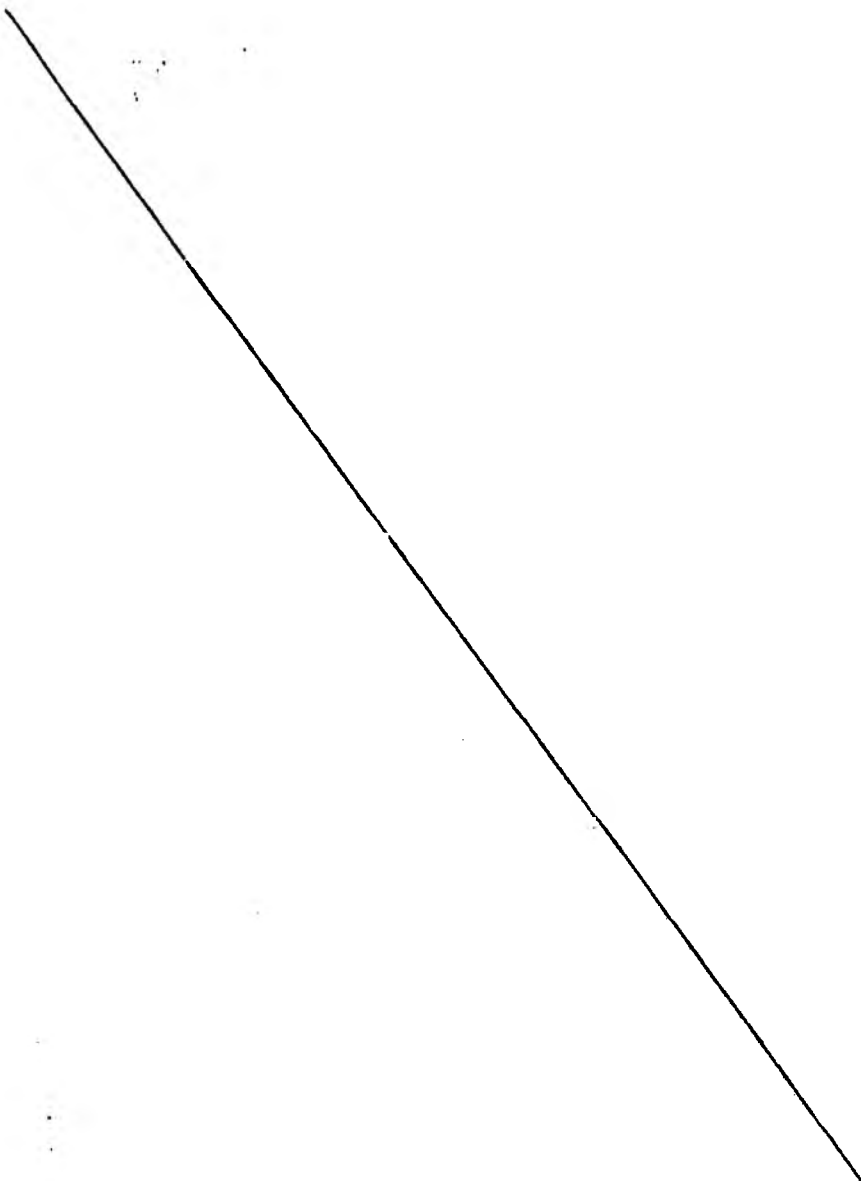
15

20

25

30

130378



1

REIVINDICACIONES

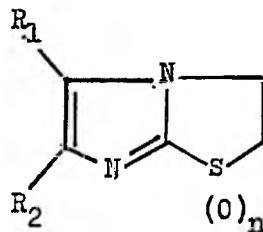
5

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.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazoles de la fórmula:

15

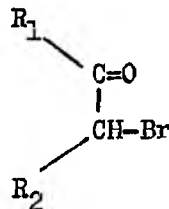
FORMULA I

20

en donde R_1 y R_2 , que son iguales o diferentes, son fenilo opcionalmente substituido por alcoxi inferior, alquilo inferior, cloro, fluor, bromo, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, siendo por lo menos uno de los grupos R_1 y R_2 dicho fenilo substituido, o uno de los grupos R_1 y R_2 es 3,4-dialcoxi inferior-fenilo; y n es 0, 1 o 2, o una sal adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, que

25 comprende hacer reaccionar una alfa-bromodesoxibenzofina de la fórmula:

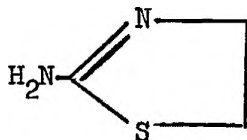
25



30

130378

1 en donde R_1 y R_2 , son como se han descrito en la Fórmula I, con 2-amino-4,5-dihidrotiazol de la fórmula:



y opcionalmente convertir el producto a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

10 2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que la reacción se realiza en un solvente orgánico polar, anhidro, a temperatura ambiente, en presencia de una base agregada.

15 3ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que la reacción se realiza en acetonitrilo o dimetilformamida a temperatura ambiente, en presencia de carbonato de potasio.

4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que R_1 y R_2 son ambos p-metoxifenilo, p-etoxifenilo o p-fluorofenilo, y n es 0 o 1.

20 5ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que R_1 y R_2 son ambos p-metoxifenilo y n es 0.

6ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en el que n es 1 o 2.

25 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que n es 1.

8ª.- Un procedimiento para la preparación de nuevos 2,3-dihidroimidazo [2,1-b]tiazoles.

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

1

Esta Memoria consta de CUARENTA Y NUEVE hojas escritas a máquina por una sola cara.

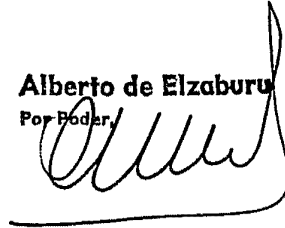
Madrid, 04.AER.1978

P.A.

5

Alberto de Elzaburu

Por Poderes



10

15

20

25

30

130378

VAL

