

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

19	ES	11	NUMERO	471458	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	7-7-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		77703	7 de julio de 1977		LUXEMBURGO

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

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,3-DIAZACICLOPENT-2-ENO \bar{Z} , 1-b7-(1-TIA-3-AZA-CICLOALCANOS).

71	SOLICITANTE (S)
	CIBA-GEIGY, AG.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

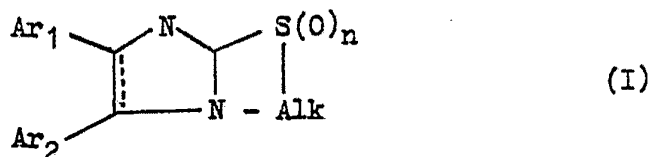
72	INVENTOR (ES)
	Dr. Richard GÜschke., Pier Giorgio Ferrini.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a nuevos compuestos tiazocicos bicíclicos, especialmente a 1,3-diaza-ciclopent-2-eno[2,1-b] (1-tia-3-aza-cicloalcanos) de fórmula general (I)

5



10

15

cuyo anillo 1,3-diaza-ciclopent-2-eno puede llevar un ulterior enlace doble, Alk significa alquileo inferior, que separa el tia-átomo del aza-átomo por 2 - 4 átomos de carbono, Ar₁ y Ar₂ independientes entre sí significan fenilo, piridilo o tieno, en caso dado sustituidos, y n es 0, 1 ó 2, bajo la condición de que como mínimo uno de los restos Ar₁ y Ar₂ sea diferente a fenilo cuando Alk signifique etileno y el anillo 1,3-diaza-ciclopent-2-eno sea un anillo imidazolilo, y sus sales. así como a procedimientos para su obtención, además, a los preparados farmacéuticos conteniendo estos compuestos y su empleo, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos.

20

Los restos y compuestos designados en relación con la presente descripción con "inferiores" contienen preferentemente 7 y, en primer lugar, hasta 4 átomos de carbono.

25

El alquileo inferior Alk está preferentemente sin ramificar, pero también puede ser alquileo inferior ramificado con 2 - 4 átomos de carbono en la cadena entre el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno.

El piridilo es un 2-, 3- ó 4-piridilo y el tienilo un 3- ó, especialmente, 2-tienilo.

30

El fenilo, piridilo o tienilo sustituido está sustituido, por ejemplo, una, dos o también varias veces. Los sustituyentes, especialmente en el resto fenilo, son, entre otros,

alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior-sulfonilo o nitro. Sustituyentes en el resto piridilo o tienilo son, preferentemente, alquilo inferior, halógeno ó trifluormetilo.

5 Tanto anteriormente como a continuación, las expresiones generales pueden tener los siguientes significados:

Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo ó terc.-butilo, además, n-pentilo, n-hexilo, isohexilo o n-heptilo.

10 Alquileno inferior es etileno, así como 1,3-propileno, 1,4-butileno, pero también puede ser 1,2-propileno, 1,2- ó 2,3-butileno, 1,3- ó 2,4-pentileno ó 1,4-pentileno.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi ó terc.butiloxi.

15 Halógeno es aquél con el número atómico hasta 35 y está por fluor ó bromo, preferentemente por cloro.

Alquilo inferior-sulfonilo está, por ejemplo, por metilsulfonilo, etilsulfonilo ó n-propilsulfonilo.

20 Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos inhibidores de la inflamación y antirreumáticos, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en el ensayo de edema de pata con caolina (Helv. Physiol. Acta 25 (1967) 156) en la rata en una dosis administrada peroralmente a partir de unos 10 mg/kg o en el ensayo de pleuritis con terpentina [Helv. Physiol. Acta 26 (1969) 287] en la rata en administración peroral de una dosis de 30 hasta 100 mg/kg donde muestran un efecto antiinflamatorio o bien anti-exsudativo. Especialmente los compuestos insaturados muestran también en el ensayo de artritis con adyuvans [Pharmacology 2 (1969) 288] en la rata en

25

30

una dosis peroral de 10 - 30 mg/kg un destacado efecto.

Los nuevos compuestos también tienen eficacia analgética, como se puede demostrar en el ensayo de fenil-p-benzoquinona en el ratón (Proc. Soc. Exp. Biol. 95 (1957) 729) en dosis de 30 hasta 100 mg/kg, en administración peroral.

Además es de mencionar el efecto inhibitor de los nuevos preparados sobre la síntesis de prostaglandina [Prostaglandins, 7 (1974) 123] in vitro en concentraciones de 0,05 - 20 μ g/cc. Muestran, además, un valioso efecto antitrombótico, esto es, una protección de embolia pulmonar mortal en los conejos [Pharmacology 14 (1976) 522] en dosis perorales de 0,03 - 3 mg/kg.

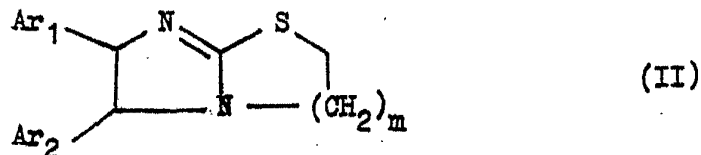
Los compuestos tetrahidro muestran, adicionalmente, en el ensayo de edema de Pertussis (Agents and Actions, vol. 6, 613, 1976) con 5 - 50 mg/kg en la rata un efecto reforzador.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto como antiflogísticos, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades reumáticas y otras ligadas con inflamaciones, especialmente artritis reumática o como analgéticos, por ejemplo, para el tratamiento de estados dolorosos.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde Ar_1 y Ar_2 , independientes entre sí, significan un resto fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluormetilo, un resto piridilo, tal como un resto 2-, 3- ó 4-piridilo, ó tienilo, especialmente un resto 2-tienilo, Alk significa un resto alquilenico inferior que enlaza el átomo de azufre y el átomo de nitrógeno entre sí a través de 2 - 3 átomos de carbono, en primer lugar, un resto alquilenico inferior sin ramificar, y n representa especialmente 0, pero también 1 ó 2, y sus sales.

La invención se refiere, en primer lugar, a los com-
puestos de fórmula II

5

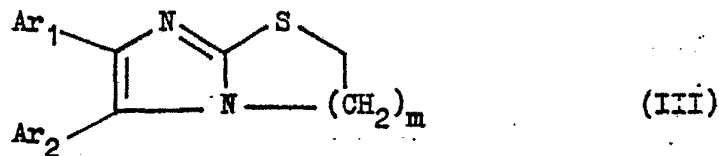


10

donde Ar_1 y Ar_2 independientes entre sí, significan un resto
fenilo, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como
metoxi ó halógeno, especialmente cloro, y m es, en primer lu-
gar, 1, además, también 2, y sus sales.

La invención se refiere sin embargo especialmente
también a los compuestos de fórmula III

15



20

donde Ar_1 y Ar_2 , independientes entre sí, significan un resto
fenilo, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como
metoxi o halógeno, especialmente cloro y m es, en primer lugar
1, además, también 2, y sus sales.

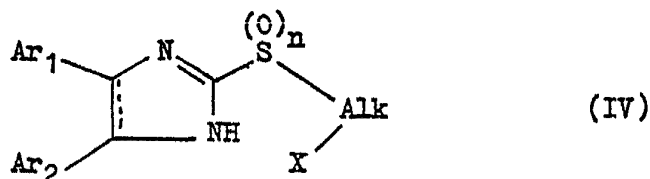
En especial se refiere la invención a los nuevos com-
puestos descritos en los ejemplos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener según méto-
dos en sí conocidos.

25

Así se puede, por ejemplo, en los compuestos de fór-
mula IV

30



donde X significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, cerar el anillo y, si se desea, en los compuestos en caso dado obtenidos, donde n es 0, oxidar el tiazol al grupo sulfinilo o sulfonilo, y/o, si se desea, transformar los compuestos libres obtenidos en sus sales ó las sales obtenidas en los compuestos libres y/o una mezcla de isómeros, obtenida según el presente procedimiento, separar en los distintos isómeros.

Hidroxil esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxil esterificado con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo, hidrácido halogenado, especialmente ácido clorhídrico, ó ácido sulfúrico, ó con un ácido orgánico fuerte, tal como con un ácido alcano inferior-sulfónico, por ejemplo, ácido metan- ó etansulfónico, ó un ácido bencenosulfónico, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico o ácido p-bromobencenosulfónico.

El cierre de anillo se efectúa preferentemente bajo condiciones disociadoras de ácido. Aquí se trabaja, en primer lugar, en un disolvente de bajo punto de ebullición, tal como dimetilformamida o acetona, en un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol, si se desea, en presencia de una base, por ejemplo, de una base inorgánica, tal como de un hidruro, hidróxido o carbonato alcalino o alcalino-térreo, en primer lugar, hidruro sódico, hidróxido sódico o carbonato sódico, o en una base orgánica, preferentemente en una base de nitrógeno, tal como trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, dimetil-isopropilamina o piridina.

Los productos de partida se pueden obtener si un compuesto diaza-2-mercapto correspondiente se hace reaccionar con

un dihidroxialquileo, donde como mínimo uno de los dos grupos hidroxilo está reactivamente esterificado, en caso dado el grupo mercapto se oxida al grupo sulfinilo o sulfonilo y, a continuación, si es necesario, el segundo grupo hidroxilo se esterifica en forma reactiva. Los grupos hidroxilo esterificados, capaces de reacción corresponden a los arriba mencionados, asimismo las condiciones de la condensación. En esta reacción, especialmente cuando ambos grupos hidroxilo están reactivamente esterificados, se pueden obtener los productos de partida de fórmula IV in situ, que en la misma reacción se cierran al anillo.

La oxidación del tio-átomo al grupo sulfinilo o sulfonilo se puede realizar en forma conocida, por ejemplo, con peróxidos, tales como peróxido de hidrógeno, o perácidos, por ejemplo, uno de los perácidos benzóicos, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o un ulterior grupo carboxilo, tales como el perácido benzóico mismo o el monoperácido ftálico, de un ácido alcanpercarboxílico, tal como ácido peracético, ó de un periodato, tal como periodato sódico. Esta reacción se efectúa en la mayoría de los casos a temperaturas bajas en un disolvente, tal como ácido acético glacial o acetona.

Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de sales de adición de ácido, especialmente de sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, por ejemplo, con ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos o sulfónicos orgánicos, tales como alifáticos, cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos o heterocíclico-alifáticos, por ejemplo, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico,

ascórbico, maléico, fenilacético, benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, embónico o nicotínico, así como ácido metansulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico o ciclohexilsulfamínico. Las sales de esta clase se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos libres con los ácidos o con resinas intercambiadoras de aniones adecuadas.

Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres ó las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales o bién los compuestos libres.

Los nuevos compuestos se pueden presentar como mezclas de isómeros, tales como racematos o mezclas de diastereoisómeros, o en forma de los isómeros puros, tales como componentes ópticamente activos. La separación de las mezclas de isómeros obtenidas en los isómeros puros se puede realizar en forma en si conocida. Los racematos se pueden separar en los antípoda ópticamente activos, por ejemplo, a base de las diferencias físico-químicas, tales como, por ejemplo, aquellas de la solubilidad, de sus sales diastereómeras, o por cristalización fraccionada de un disolvente ópticamente activo, o por cromatografía, especialmente cromatografía de capa delgada en un material soporte ópticamente activo. Aquí se aísla ventajosamente el antípoda farmacológicamente más eficaz o el isómero puro menos tóxico, especialmente el antípoda activo más eficaz o menos tóxico.

Las reacciones de arriba se efectúan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de

condensación y/o medios catalíticos, si es necesario a temperatura más alta o más baja, en recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

5 El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales un compuesto que se obtiene como producto intermedio se emplea como producto de partida y se realizan las restantes etapas del procedimiento con éste, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además se pueden emplear los productos de partida en forma de derivados o formarlos durante la reacción.

10 Preferentemente se emplean aquellos productos de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos señalados al principio como especialmente preferentes.

15 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto o en mezcla con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la administración enteral o parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicerina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maíz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgrega-

20

25

30

ción, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente activos se pueden emplear en forma de preparados inyectables, por ejemplo, por vía intravenosa, o de soluciones inyectables. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose preparar éstas, por ejemplo, de preparados liofilizados que contengan la sustancia activa sola o junto con excipiente, por ejemplo, manita, antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los preparados farmacéuticos, que si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización y contienen desde un 0,1 % hasta un 100 %, especialmente de un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de sustancia activa. La dosis individual para un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso asciende entre 0,1 hasta 0,75 g, la dosis diaria entre 0,2 y 1,0 g.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

Una suspensión de 7 cc de 1,2-dibromoetano, 7 g de carbonato sódico y 55 cc de isopropanol se agita a temperatura ambiente y, en el transcurso de una hora se mezcla con la sus-

5 pensión de 4,7 g de 4,5-difenil-imidazolidin-2-tiona en 110 cc de lejía sódica al 1,5 %. La mezcla de reacción se hierve durante 7 horas bajo reflujo, después se retiran el isopropanol y el dibromoetano en el evaporador rotativo y la suspensión
10 que queda se extrae con tolueno. El extracto toluénico se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Después de separar las impurezas apolares con acetato de etilo se eluye el
15 cis-5,6-difenil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]tiazol con una mezcla de acetato de etilo:metanol 99:1 como aceite incoloro. Este cristaliza espontáneamente a cristales blancos del p.f. 110 - 113° (punto de sinterización 103°).

Ejemplo 2

15 Una suspensión de 3,5 cc de 1,2-dibromoetano, 3,5 g de carbonato sódico y 30 cc de isopropanol se mezcla bajo agitación a temperatura ambiente durante una hora con la suspensión de 3 g de 4,5-di-anisil-2-mercapto-imidazol en 50 cc de lejía sódica al 1,5 %. La mezcla de reacción se hierve durante 6 horas al reflujo, después se retiran el isopropanol y el
20 dibromo-etano en el evaporador rotativo y la suspensión que queda se mezcla con 10 cc de lejía potásica al 20 % y se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se seca con sulfato sódico y se evapora. Del residuo se obtiene después de recrystalizar en tolueno-éter de petróleo el 5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol del p.f. 152 - 154°. Su hidrobromuro funde a 200 - 206°.

Ejemplo 3

30 14,8 g de 4,5-di-(p-metoxi-fenil)-2- β -hidroxietil-mercapto-imidazol se disuelven en 50 cc de piridina absoluta y, bajo agitación, se gotea a unos -5° de temperatura interior

a una solución de 15,8 g de sulfocloruro bencénico en 60 cc de piridina absoluta. A continuación se sigue agitando durante 60 horas a 0°. La mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae con diclorometano. Los extractos diclorometánicos lavados 3 veces con agua y reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El aceite viscoso se cristaliza en tolueno-éter de petróleo. El 5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol, así obtenido, tiene el p.f. de 152 - 154°.

El producto de partida se puede obtener, por ejemplo, como sigue:

2,5 g de sodio se disuelven en 220 cc de etanol. A esto se agregan 45 g de 4,5-dianisil-imidazolin-2-tiona. Se obtiene una suspensión. En el transcurso de 2 minutos se gottea a esto, a temperatura ambiente (agitación) 15,7 cc de 2-cloroetanol. Se agita durante 1 hora a 60° y se sigue bajo reflujo durante 4 horas. A continuación se evapora la suspensión débil hasta sequedad. El residuo se purifica en acetona/agua.

Ejemplo 4

A una solución de 23 g de sulfocloruro p-toluénico en 80 cc de piridina se agrega a 0°, bajo agitación, la solución de 20 g de 2-(hidroxi-etil-tio)-4(5)-3'-piridil-5(4)-fenil-imidazol. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a 0°, se vierte sobre hielo-agua y se extrae con éter. De los extractos etéricos se obtiene, después de lavar con agua y secar sobre sulfato sódico, un residuo de evaporación que, después de cromatografiar sobre gel de sílice con tolueno y éster acético y después de recrystalizar las fracciones correspondientes en éster acético, da la mezcla de isómeros 5(6)-(3-pi-

ridil)-6(5)-fenil-imidazo[2,1-b]-dihidro-tiazol como cristales blancos del p.f. 150 - 151°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

10,8 g de bencil-piridil(3)-cetona se agitan junto
5 con 40 cc de piridina y una solución de 8 g de hidrocloreuro de hidroxilamina en 15 cc de piridina durante 6 horas a 100°. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo/agua y se sigue agitando durante 15 minutos. Los cristales precipitados se separan por succión, se lavan con agua y se secan en alto vacío.
10 Se obtiene la bencil-piridil(3)-ceton-oxima del p.f. 122-126°.

A una solución agitada a -10° de 8,5 g de bencil-piridil(3)-ceton-oxima en 20 cc de piridina se gotea en el transcurso de 5 minutos la solución de 7,7 g de cloruro p-toluenosulfónico en 15 cc de piridina. La mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas en la nevera y después se vierte sobre hielo/agua. Después de agitar durante largo tiempo y frotar solidifica el aceite precipitado a cristales. Estos se separan por succión, se lavan con agua y se secan en alto vacío. Se obtienen 11,6 g de un producto en bruto del p.f. 87 - 92° que según el cromatograma de capa delgada sin embargo aún contiene educto. Se emplea directamente en la siguiente etapa.
15

11,6 g del producto en bruto (bencil-piridil(3)-ceton-oxim-p-toluenosulfoéster) se suspenden en 90 cc de etanol absoluto y a 0° se gotea, bajo agitación, la solución de 3,7 g de terc.butilato potásico en 30 cc de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0°. La suspensión se succiona y el filtrado se emplea directamente a continuación en la siguiente etapa.
25

3,6 g de tiocianato sódico se disuelven en 60 cc de etanol y se mezcla con 4,5 cc de ácido clorhídrico concentrado.
30

La suspensión se separa por succión y el filtrado se mantiene junto con la solución alcohólica de la α -aminobencil-piridil(3)-cetona obtenida durante 18 horas bajo reflujo. Después de enfriar se puede separar de la mezcla de reacción, por succión, 5 2,8 g de 4-fenil-5-piridil(3)-2-mercapto-imidazol en bruto. El filtrado contiene ulteriores cantidades del producto. Después de recrystalizar en dimetilformamida-agua funde éste a 290-300°.

0,8 g de sodio se disuelven en 200 cc de etanol. La solución se mezcla con 8 g de 1-fenil-5-piridil(3)-2-mercapto-10 imidazol y se calienta al reflujo. Después de haberse formado una solución clara se gotean 2,3 cc de 2-cloroetanol y la mezcla de reacción se hierve durante 16 horas bajo reflujo. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se reparte entre agua y éster acético. Las fases orgánicas se lavan con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se evapora. Como residuo 15 se obtiene 2-(2-hidroxi-etil-tio)-4(5)-3'-piridil-5(4)-fenil-imidazol. Este funde, después de recrystalizar en éster acético/etanol, a 157-159°C.

En forma análoga, partiendo de los productos de partida correspondientes, se pueden obtener los compuestos siguientes:

20 el 5,6-di-(p-metil-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]tiazol,

25 el 5,6-di-(p-cloro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-tiazol,

el 5,6-di-(m-cloro-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-tiazol,

el 5,6-di-(p-metoxi-fenil)-3-metil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]tiazol, ó

30 la 6,7-di-(p-metoxi-fenil)-2,3,4,5,6,7-hexahidro-imidazo[2,1-b]-

tiazina,

el 5-fenil-6-p-clorofenil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-tiazol,

5

el 6-fenil-5-p-clorofenil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-tiazol,

el 5,6-di-(p-metoxifenil)-2-metil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-tiazol, ó

el 5,6-di-(p-metoxifenil-3-metil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]-tiazol.

10

Ejemplo 5

2 g de 5,6-di-p-metoxifenil-2,3-dihidro-4H-imidazo[2,1-b]-tiazol se suspenden en 33 cc de etanol y, en el transcurso de 5 minutos se mezcla con 7,91 cc de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción se mantiene durante 90 minutos bajo reflujo, se enfría, se vierte sobre 200 cc de agua de hielo y se extrae con éster acético. Del residuo de evaporación de las fases orgánicas lavadas con agua y secadas sobre sulfato sódico se obtiene por recristalización el sulfóxido del 5,6-di-p-metoxifenil-imidazo[2,1-b]-2,3-dihidro-tiazol del p.f. 176 - 177°.

15

20

Ejemplo 6

0,69 g de sodio se disuelven en 60 cc de etanol y se mezcla con 9,36 g de 2-mercapto-4,5-di-p-metoxifenil-imidazol, La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se mezcla con 3,1 g de 3-cloro-1-propanol, se mantiene durante 2 horas bajo reflujo, se enfría, se filtra claro y se evapora hasta sequedad. El residuo, el 2-(3-hidroxi-propil-tio)-4,5-di-p-metoxifenil-imidazol se mantiene en 50 cc de cloruro tionílico durante 30 minutos bajo reflujo. El cloruro tionílico en exceso se evapora, se expulsa por separación por destilación de 100

25

30

cc de cloroformo aún añadido y el residuo se mantiene junto con 100 cc de etanol y 50 cc de lejía potásica al 40 % durante 4 horas bajo reflujo. Después se evapora la mezcla de reacción en el evaporador rotativo, se mezcla con agua de hielo y se extrae con éster acético. Las fases orgánicas se lavan con agua, se seca y evapora. El residuo se cromatografía con tolueno:éster acético 1:1 sobre gel de sílice. Mediante recristalización de las fracciones correspondientes en acetona se obtiene la 6,7-di-p-metoxifenil-2,3,4,5-tetrahidro-imidazo[2,1-b](1,3)-tiazina del p.f. 189 - 191°.

En forma análoga se obtiene el di-(p-metoxi-fenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[2,1-b]tiazol del p.f. 125 - 126°.

Ejemplo 7

Análogo al ejemplo 9 se prepara del 2-mercapto-4,5-di-p-clorofenil-imidazol con 2-cloroetanol el 2-(2-hidroxi-etil-tio)-4,5-di-p-clorofenil-imidazol del p.f. 197 - 199° y de éste, por ciclización con cloruro tionílico el 5,6-di-p-clorofenil-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol del p.f. 199 - 204°.

En forma análoga se puede preparar también el 5,6-di-p-metoxifenil-4H-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol.

Ejemplo 8

0,5 g de 5,6-di-p-metoxifenil-2,3-dihidro-4H-imidazol[2,1-b]tiazol se suspenden en 1,5 cc de ácido acético glacial y se mezcla con 0,9 cc de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción se agita durante 7 horas a 60°, después se vierte sobre agua-hielo y se extrae con éster acético. Las fases orgánicas se lavan con lejía sódica 1-n hasta que los extractos se mantengan básicos, después se lavan neutro con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se cristaliza en éster acético y se recristaliza en é-

terter acético-éter de petróleo. Se obtiene así la 5,6-di-p-metoxi-fenil-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol-sulfona del p.f. 186 - 187°.

Ejemplo 9

5 A una suspensión de 11,8 g de 5,6-di-p-anisil-2,3,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[2,1-b]tiazol en 30 cc de agua se agregan 17 cc de ácido clorhídrico 1-n y 5 g de ácido N-bencenosulfonil-L(+)-glutamínico. La mezcla se disuelve por calentamiento y por enfriamiento se hace cristalizar. El L(+)-glutamato
10 del L-5,6-di-p-anisil-2,3,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[2,1-b]tiazol N-benceno-sulfonilo se separa por succión, se lava con poca agua, se suspende en agua y se descompone con lejía sódica diluida. De esto se extrae con acetato de etilo el L-5,6-di-p-anisil-2,3,5,6-tetrahidro-4H-imidazo[2,1-b]tiazol.

15 Ejemplo 10

Preparados farmacéuticos conteniendo:

5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol	50 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Lactosa	100 mg

20 Los componentes se tamizan, se mezclan bien y la mezcla se llena en cápsulas de gelatina.

Ejemplo 11

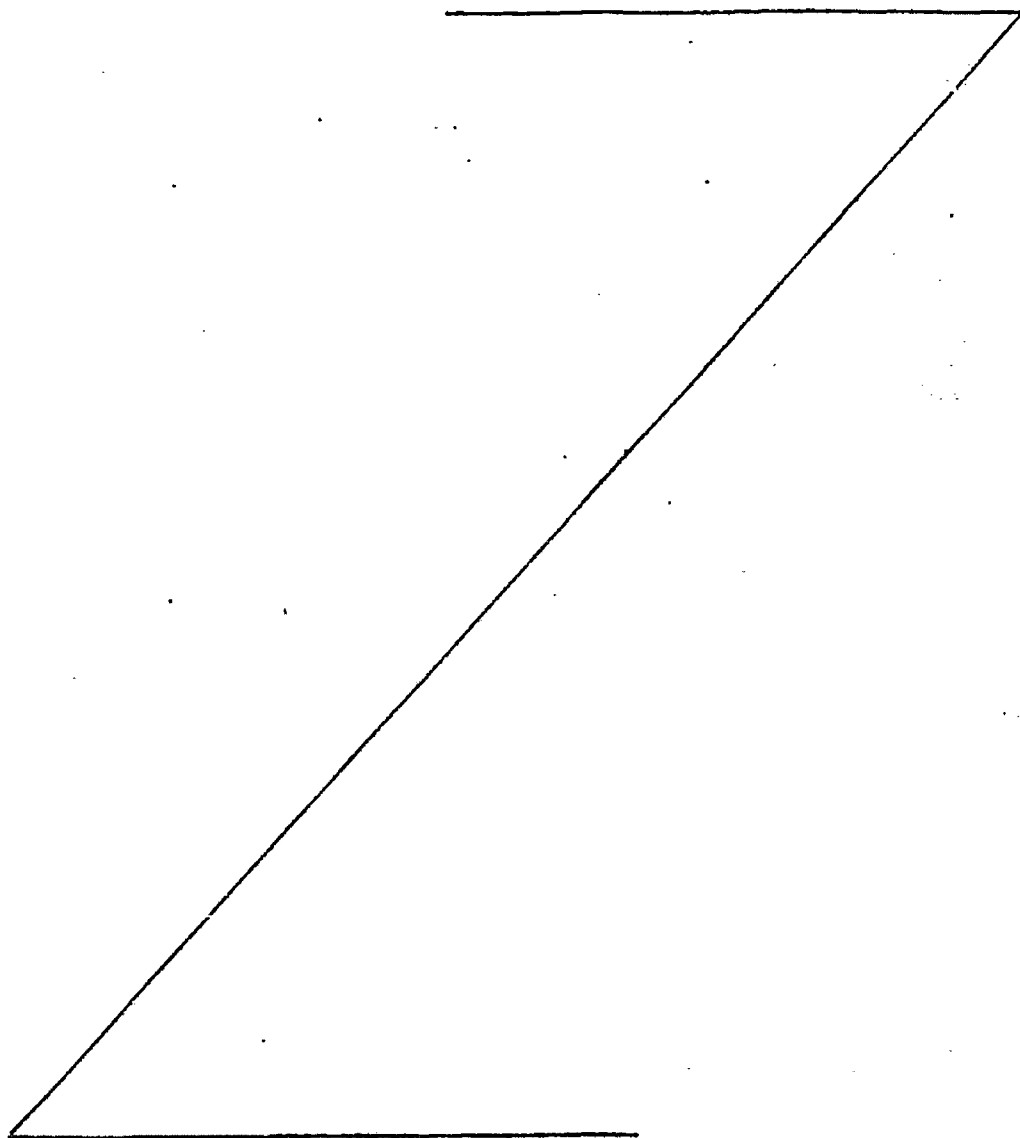
Tabletas conteniendo:

5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol	100 mg
25 Dihidrato de calcio	150 mg
Sacarosa	20 mg
Fécula	10 mg
Talco	5 mg
Acido esteárico	3 mg

30 La sacarosa, el dihidrato de calcio y la sustancia

activa se mezclan y se granula con una solución de gelatina al 10 %. El granulado húmedo se tamiza, se seca, se mezcla con la fécula, el talco y el ácido estearico, se tamiza y se prensa a tabletas.

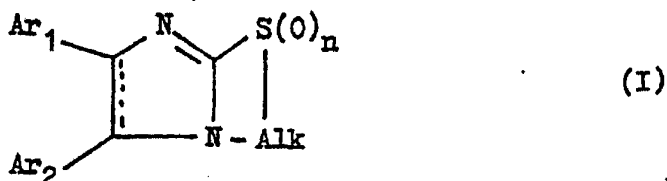
- 5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de 1,3-diazaciclo-pent-2-eno [2,1-b] (1-tia-3-aza-cicloalcanos) de fórmula general I

5

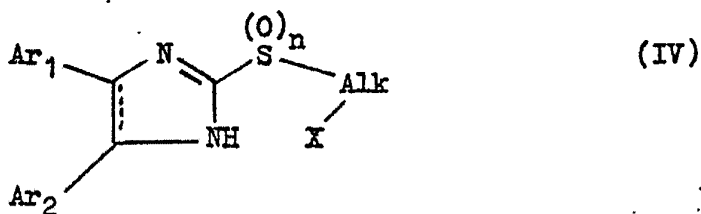


10

cuyo anillo 1,3-diaza-ciclo-pent-2-eno puede llevar un ulterior enlace doble, Alk significa alquileno inferior que separa el tia-átomo del aza-átomo por 2 - 4 átomos de carbono, Ar₁ y Ar₂ independientes entre si significan fenilo, piridilo o tienilo, en caso dado sustituido, y n es 0, 1 ó 2, bajo la condición de que como mínimo uno de los restos Ar₁ y Ar₂ sea distinto a fenilo cuando Alk significa etileno y el anillo 1,3-diaza-ciclo-pent-2-eno es un anillo imidazólico, y sus sales, caracterizado porque en los compuestos de fórmula IV

15

20



25

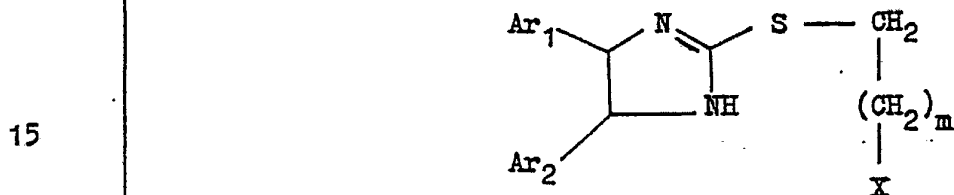
donde X representa un grupo hidróxi esterificado, capaz de reacción, se cierra el anillo y, si se desea, en los compuestos en caso dado obtenidos, donde n es 0, el tia-átomo se oxida al grupo sulfinilo o sulfonilo, y/o, si se desea, los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales, o las sales obtenidas en los compuestos libres, y/o una mezcla de isómeros obtenida según el procedimiento de la invención se separa en los dis-

30

tintos isómeros.

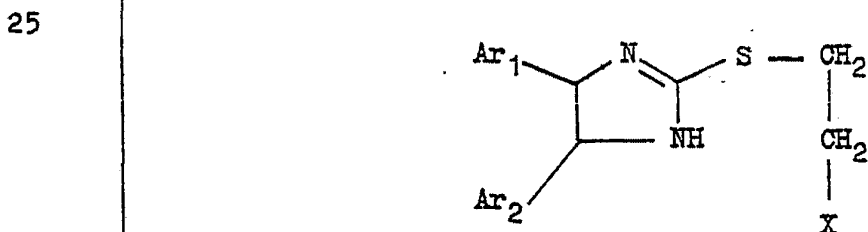
5 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se cierra el anillo en los compuestos de fórmula VI donde Ar₁ y Ar₂, independientes entre sí, representan un resto fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluorometilo, un resto piridilo o tienilo, Alk significa un resto alquileo inferior que une el átomo de azufre y al átomo de nitrógeno a través de 2 - 3 átomos de carbono y n representa 0, 1 ó 2, y sus sales.

10 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se cierra el anillo en los compuestos de fórmula



20 donde Ar₁ y Ar₂, independientes entre sí, significan un resto fenilo, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, o halógeno, especialmente cloro, m es en primer lugar 1, además también 2 y X significa un grupo hidroxí esterificado capaz de reacción.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque se cierra el anillo en un compuesto de fórmula



clopent-2-eno[2,1-b](1-tia-3-aza-cicloalcanos), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid

-- 5 MAR. 1978

CIBA-GEIGY, AG.

J. M. GOMEZ/ACEBO Y POMBO
p.p. Firmado/Alejandro Calle López