

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Concedido el Registro de acuerdo con el artículo 14 del Reglamento del Registro de la Propiedad Industrial, que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO
(21) 474.229
(22) FECHA DE PRESENTACION
16-10-1978

(10) AI



ESPAÑA

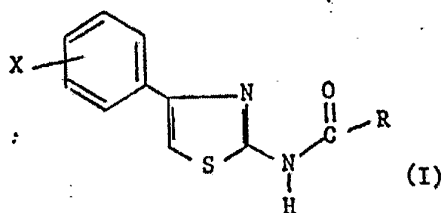
20 FEB. 1979

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
77/31687	19-10-1977	Francia
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(63) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO.FD;AGAK	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE FENIL-4-AMINO-2-TIAZOL"		
(71) SOLICITANTE (S)		
PIERRE FABRE S.A. (JPD/RH(108))		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
125, rue de la Paisanderie, Paris 16ème, Francia		
(72) INVENTOR (ES)		
Henri COUSSE y Gilbert NOUZIN		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-70.046)		

jga

La presente invención, realizada en el Centro de Investigaciones Pierre FABRE, se refiere a un procedimiento de preparación de los derivados que responden a la fórmula general I:



10

en la cual:

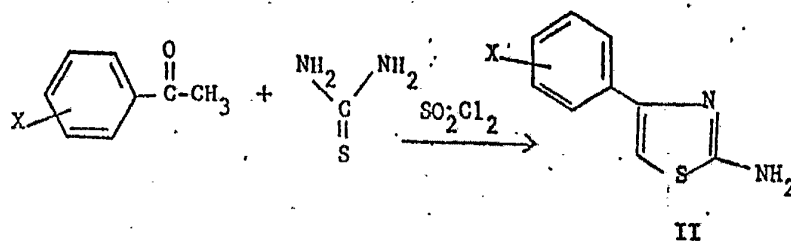
X representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alcoholo inferior, o un alcoxi;

15

R representa un grupo halógeno-alcoxi, por ejemplo:  $-O-C(Cl)_3$ ,  $-O-CH_2-C(Cl)_3$ , un alcoholo, un arilo sustituido o no, piridilo o ariloxi.

El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I se caracteriza por el hecho de que se condensa un compuesto de fórmula general II preparado según R.M. DODSON, Am. Soc. 68, 871 (1946); 67, 2242, (1945) :

25

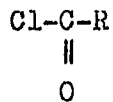


en la cual:

30

X tiene el significado dado a propósito de la

fórmula general I, con un cloruro de fórmula general III:



en la cual:

5 R tiene el significado dado a propósito de la fórmula general I.

La presente invención se refiere igualmente a la aplicación de los compuestos de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento, como medicamentos dotados de actividad inmunoestimulante, útiles en el tratamiento de la poliartritis reumatoide y en la inmunoterapia anticancerosa.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitar, bien entendido, el alcance de la misma.

15

Ejemplo 1:

Fenil-4-amino-2-tiazol (F 1653)

Se mezclan cuidadosamente 360 g (3 moles) de acetofenona y 455 g (6 moles) de tiourea, y se añaden después en pequeñas fracciones, 264 ml (3,3 moles) de cloruro de sulfúrico. La reacción es exotérmica y la adición del cloruro de sulfúrico dura 2 horas.

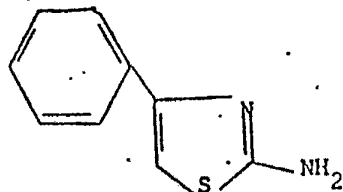
25 El medio de reacción se licúa y posteriormente se convierte en una masa, llevándose entonces a 105°C durante 3 horas.

Se deja volver a la temperatura ambiente, se lava con acetona y se filtra a continuación. Los cristales obtenidos se recristalizan en 3 litros de agua hirviendo. Se recupera el clorhidrato de la amina, que se trata con

30

una solución de amoníaco hasta pH 12.

Se recuperan, después de filtración y secado,  
412 g de base. Rendimiento, 78%.



Fórmula empírica:  $C_9H_8N_2S$

Peso molecular: 176,24

Cristales blancos; punto de fusión:  $150^{\circ}C$

Cromatografía en capa delgada:

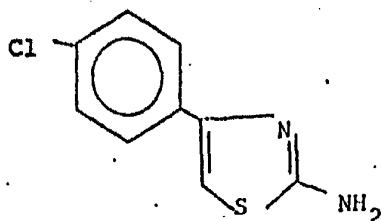
- 15
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
  - disolvente: ácido acético-dioxano-benceno:  
2-8-90
  - revelado: ultravioleta y yodo
  - $R_f$  : 0,34

20 Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 1% en etanol  
y al 20% en dimetil-pirrolidona.

Ejemplo 2:

25 Para-cloro-fenil-4-amino-2-tiazol (F 1654)

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo  
1, pero utilizando la paracloroacetofenona, se obtiene el  
producto de fórmula:



5

Fórmula empírica:  $C_9H_7ClN_2S$

Peso molecular: 210,67

10 Cristales: amarillos

Punto de fusión: 166 a 167°C

Cromatografía en capa delgada:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno:  
15 2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,3

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 15% en etanol.

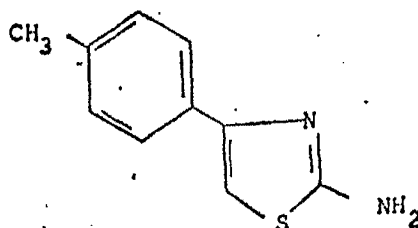
20

Ejemplo 3:

Para-metil-fenil-4-amino-2-tiazol

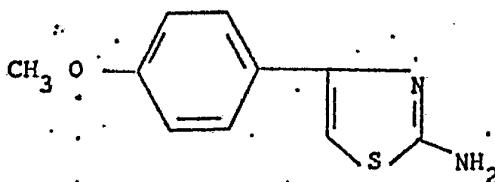
De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la parametilacetofenona, se obtiene el producto de fórmula:

25



Ejemplo 4:Para-metoxi-fenil-4-amino-2-tiazol

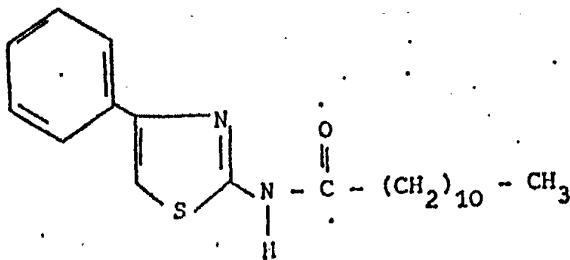
De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, pero utilizando la para-metoxi-acetofenona, se obtiene el producto de fórmula:

Ejemplo 5:Fenil-4-laurilamino-2-tiazol (F 1655)

A una suspensión de 35,2 g (0,2 moles) de fenil-4-amino-2-tiazol y 20 g (aproximadamente 0,2 moles) de trietilamina en 500 ml de cloroformo, se añaden bajo agitación intensa 55,6 g de cloruro de laurilo.

La agitación se mantiene durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se trata la fase orgánica con una solución de ácido clorhídrico (N) y se lava luego con agua secándose después sobre sulfato de sodio.

Se filtra y se evapora hasta sequedad, y después de recristalización en etanol se recupera, 38,5 g (rendimiento, 53%) de producto de fórmula:



5

Fórmula empírica:  $C_{21}H_{30}N_2OS$

Peso molecular: 358,55

10 Cristales: blancos

Punto de fusión: 138-139°C

Cromatografía en capa delgada:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno:  
2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,64

15

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 25% en DMA y en metil-pirrolidona.

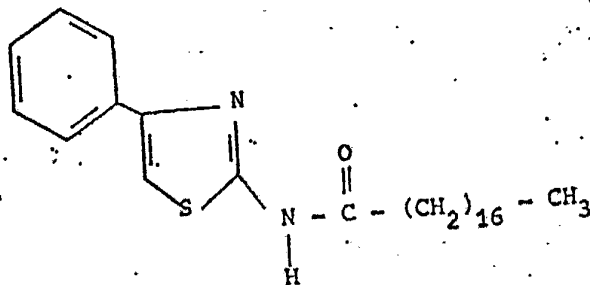
20

Ejemplo 6:

Fenil-4-estearamido-2-tiazol (F 1656)

25

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, pero utilizando el cloruro de estearilo, se obtiene el producto de fórmula:



5

Fórmula empírica:  $C_{27}H_{42}N_2OS$

Peso molecular: 442,71

10 Cristales: amarillos

Punto de fusión:  $137^{\circ}C$

Cromatografía en capa delgada:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno
- 15 2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,70

Solubilidades: insoluble en agua, soluble en DMA al 20%,  
en metil-pirrolidona al 20%.

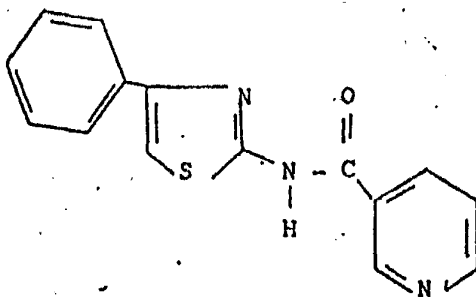
20

Ejemplo 7:

N(fenil-4-tiazolil-2)-nicotinamida (F 1684)

25

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, pero utilizando el cloruro de nicotinilo, se obtiene el producto de fórmula:



5

Fórmula empírica:  $C_{15}H_{11}N_3OS$

Peso molecular: 281,26

10 Cristales: amarillos

Punto de fusión: 224-225°C

Cromatografía en capa delgada:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno  
2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,32

15

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 5% en la metil-pirrolidona y al 5% en DMA.

20

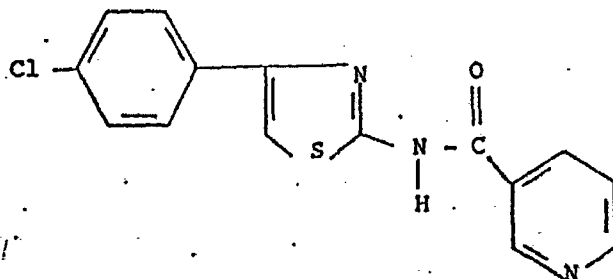
Ejemplo 8:

N(para-cloro-fenil-4-tiazolil-2)-nicotinamida (F 1685)

25

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 5, pero utilizando el cloruro de nicotinoilo y el para-clorofenil-4-amino-2-tiazol, se obtiene el producto de fórmula:

5

10 Fórmula empírica:  $C_{15}H_{10}ClN_3OS$ 

Peso molecular: 315,78

Cristales: amarillos

Punto de fusión: 263-264°C

Cromatografía en capa delgada:

15

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno  
2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,48

20

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 20% en DMA,  
soluble al 20% en metil-pirrolidona.

Ejemplo 9:

25

Fenil-4-(triclora-2'-2'-2'-etoxicarboxamido)-2-tiazol (F  
1686)

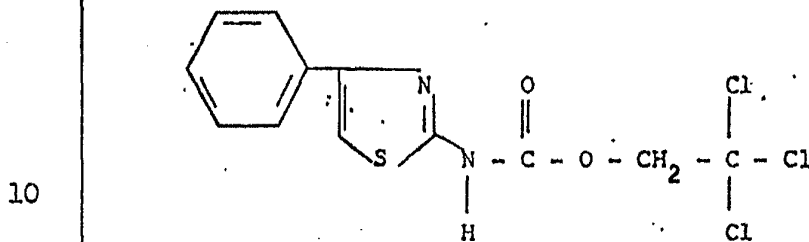
A una solución de 35,2 g de fenil-4-amino-2-tiazol en 150 ml de acetona, se añaden 20 g de bicarbonato.

30

A continuación, con agitación intensa, se adicionan lentamente 42 g de cloroformiato de  $\alpha, \alpha, \alpha$ -tricloro-

roetilo.

Se mantiene la agitación una noche a la temperatura ambiente. Se filtra y se evapora hasta sequedad, y la masa residual se recristaliza en una mezcla alcohol-agua 50/50. Se recuperan 32 g (55%) de producto de fórmula:



Fórmula empírica:  $C_{12}H_9Cl_2N_2O_2S$

Peso molecular: 351,64

15 Cristales: blancos

Punto de fusión: 126°C

Cromatografía en capa delgada:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno  
2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,61

20

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 3% en etanol, al 25% en DMA y al 20% en metil-pirrolidona.

25

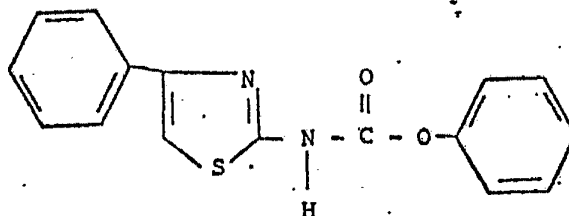
Ejemplo 10:

Fenil-4-fenoxi-carbamoil-2-tiazol (F 1659)

30

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 11, pero utilizando el cloroformiato de fenilo, se ob-

tiene el producto de fórmula:



Fórmula empírica:  $C_{16}H_{12}N_2O_2S$

10 Peso molecular: 296,35

Cristales: blancos

Punto de fusión: 220°C

Cromatografía en capa delgada:

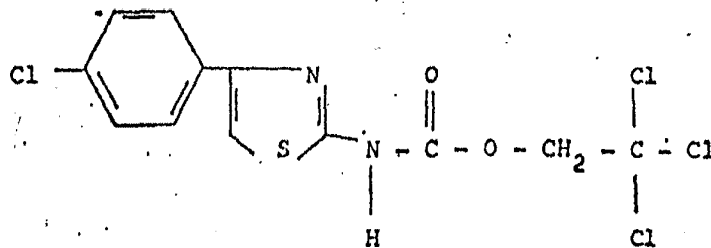
- 15
- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
  - disolvente: ácido acético-dioxano-benceno  
2-8-90
  - revelado: ultravioleta y yodo
  - Rf: 0,73

20 Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 4% en DMA y al 3% en metil-pirrolidona.

Ejemplo 11:

25 Paraclorofenil-4-(triclora-2'-2'-2'-etoxicarbamido)-2-tiazol (F 1660)

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 11, pero utilizando el paraclorofenil-4-amino-2-tiazol y el cloroformiato de  $\alpha, \alpha, \alpha$ -tricloraetilo, se obtiene el producto de fórmula:



Fórmula empírica:  $C_{12}H_{18}Cl_4N_2O_2S$

Peso molecular: 386,08

10 Cristales: color beige

Punto de fusión: 200°C

Cromatografía en capa delgada:

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck
- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno:  
15 2-8-90
- revelado: ultravioleta y yodo
- Rf: 0,75

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 20% en DMA y  
en metil-pirrolidona.

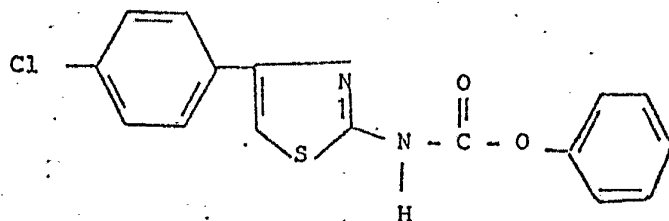
20

Ejemplo 12:

Para-clorofenil-4-fenoxi-carbamoil-2-tiazol (F 1687)

25 De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 11, pero utilizando el paraclorofenil-4-amino-2-tiazol y el cloroformiato de fenilo, se obtiene el producto de fórmula:

5



10

Fórmula empírica:  $C_{16}H_{13}ClN_2O_2S$

Peso molecular: 330,79

Cristales: blancos

Punto de fusión: 249-250°C

Cromatografía en capa delgada:

15

- soporte: gel de sílice 60 F 254 Merck

- disolvente: ácido acético-dioxano-benceno  
2-8-90

- revelado: ultravioleta y yodo

- Rf: 0,71

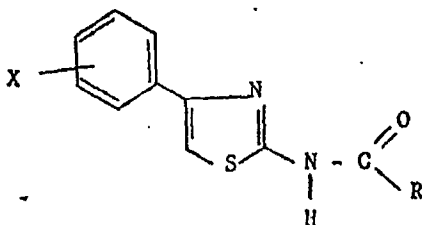
20

Solubilidades: insoluble en agua, soluble al 5% en DMA y  
al 5% en metil-pirrolidona.

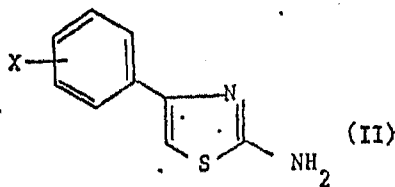
REIVINDICACIONES

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 de preparación de derivados de fenil-4-amino-2-tiazol que responden a la fórmula general I:



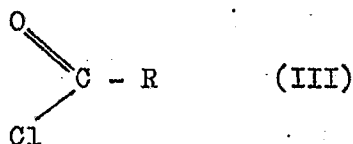
20 en la cual: X representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un alcoholo inferior, un alcoxi; R representa un grupo halógeno-alcoxi, por ejemplo:  $-O-C-Cl_3$ ;  $-O-CH_2-C-Cl_3$ ; un anillo sustituido o no, piridilo, ariloxi, caracterizado por el hecho de que se condensa un fenil-4-amino-2-tiazol de fórmula II:



30

31108

en la cual X tiene el significado dado anteriormente, con un cloruro de fórmula III:



5 en la cual R tiene el significado dado anteriormente.

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el tiazol de fórmula II es el fenil-4-amino-2-tiazol.

10 3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el tiazol de fórmula II es el paraclorofenil-4-amino-2-tiazol.

4a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el tiazol de fórmula II es el parametilfenil-4-amino-2-tiazol.

15 5a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el tiazol de fórmula II es el parametoxifenil-4-amino-2-tiazol.

6a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado por el hecho de que el cloruro de fórmula III es el cloruro de laurilo.

7a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado por el hecho de que el cloruro de fórmula III es el cloruro de estearilo.

25 8a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado por el hecho de que el cloruro de fórmula III es el cloruro de nicotinilo.

9a.- Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1a a 5a, caracterizado por el hecho de que el cloruro de fórmula III es el cloroformiato de  $\alpha, \alpha, \alpha$ -triclouroetilo.

30

10ª.- Un procedimiento de acuerdo con las reivin-  
dicaciones 1ª a 5ª, caracterizado por el hecho de que el  
cloruro de fórmula III es el cloroformiato de fenilo.

5 11ª.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERI-  
VADOS DE FENIL-4-AMINO-2-TIAZOL".

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

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

Madrid, 03. NOV. 1978

P.A.

**Alberto de Elizabur**  
Por Poder.

