



ESPAÑA

| | | | | |
|-----------------------|----|----|----------|-------|
| 19 ES | 21 | 22 | 11 | 10 A1 |
| NUMERO | | | 5298 | |
| FECHA DE PRESENTACION | | | 22-11-78 | |

PATENTE DE INVENCION *FE 1-11-79*

| | | |
|-----------------|----------|---------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| 77/35305 | 24-11-77 | Francia |
| 78/29414 | 16-10-78 | II II |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D; A61K | |

| |
|---|
| 54 TITULO DE LA INVENCION |
| "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE TIAZOL" |

| |
|--------------------|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| SYNTHELABO SET 17 |

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 1, avenue de Villars, 75341 Paris Cedex 07, Francia |

| |
|---------------------|
| 72 INVENTOR (ES) |
| Dennis, Claude Bigg |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| |
|--|
| 74 REPRESENTANTE |
| D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.392) |

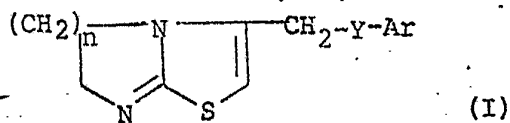
MCG.

1

La presente invención se refiere a derivados de tiazol, sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5

Los compuestos de la invención responden a la fórmula:



10

en la que

15

n es 1 ó 2; Y representa O, S o SO₂; y Ar es un radical fenilo, naftilo o fenilo que lleva uno o varios sustituyentes elegidos del grupo que consta de átomos de halógeno, NO₂, CF₃, radicales fenilo, alcoholo, alcoxi, alcoholtio, hidroxialcoholo, alquenilo, acilo, benzoilo y benciloxi, teniendo los radicales acilo y alcoholo, rectilíneos o ramificados, de 1 a 4 átomos de carbono, teniendo los radicales alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono.

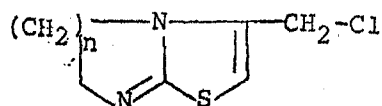
20

Los compuestos preferidos de la invención son aquellos para los que n es 1, y el radical Ar es un fenilo o un fenilo que lleva un sustituyente en posición orto.

25

Según la invención, los compuestos de la invención se preparan por reacción entre un compuesto:

1



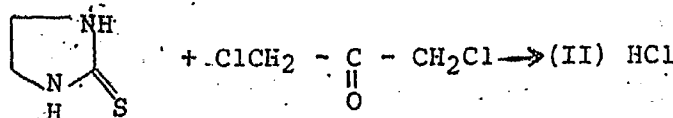
5

y un compuesto ArYH (III)

teniendo n e Y las definiciones antes dadas.

El compuesto de fórmula (II) en el que n es 1 es nuevo, y se obtiene por reacción entre imidazolintiona-2 y dicloro-1,3-acetona, según el esquema de reacción:

10



15

Los compuestos para los que Y es SO₂ se pueden obtener por oxidación del compuesto correspondiente en el que Y es S. La oxidación se puede efectuar con ayuda de agua oxigenada. La condensación entre los compuestos (II) y (III) se efectúa en presencia de una base tal como NaOH, y en un disolvente apropiado. Son particularmente ventajosos los disolventes apróticos dipolares tales como el sulfóxido de dimetilo (SODM).

20

La temperatura es la temperatura ambiente o una temperatura más elevada.

25

El compuesto (III) se puede utilizar en exceso de 1 a 10 en relación al compuesto (II).

1 Los compuestos de la invención son sicótrópos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

Los análisis y espectros IR y de RMN confirman la estructura de los compuestos.

5 Preparación de los compuestos de partida

1. Clorhidrato de clorometil-3-dihidro-5,6-imidazo -
-[2,1-b]-tiazol (II)

Se añaden de una vez 102 g (1 mol) de imidazolidina-2-tiona a una solución de 127 g (1 mol) de dicloro-
10 -1,3-acetona en 200 ml de n-butanol, y luego se calienta la suspensión a la temperatura de reflujo. Se obtiene una solución clara. Se forma un precipitado blanco al cabo de aproximadamente 30 min. Tras 4 horas de reflujo se deja en
15 friar la mezcla de reacción, se filtra el precipitado, y luego se lava sucesivamente con etanol, dimetilcetona y óxido de etilo.

Los cristales blancos obtenidos funden a 229-
-231°C, con descomposición.

2. Clorhidrato de clorometil-3-dihidro-6,7-[5H]-tiazolo-
20 -[3,2-a]-pirimidina

Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución de dicloro-1,3-acetona (12,7 g - 0,1 moles) y tetrahi-
dro-1,4,5,6-pirimidin-tiol (11,6 g - 0,1 moles) en n-butanol (50 ml). Se filtra el precipitado beige que se forma
25 cuando se enfría, y se recristaliza en etanol.

1 El compuesto obtenido funde a 219-221°C con des-
composición.

EJEMPLO 1: Clorhidrato de fenoximetil-3-dihidro-5,6-imida-
zo-[2,1-b]-tiazol. (Y = O, n = 1, Ar = C₆H₅)

5 Enfriando y agitando, se añaden por porciones en
10 min 42,2 g (0,2 moles) del compuesto (III), antes obte-
nido, a una solución enfriada de fenóxido sódico [solución
preparada a partir de 37,6 g (0,4 moles) de fenol y 24 g
(0,6 moles) de NaOH], en una mezcla de 250 ml de SODM y 50
ml de agua.

15 Se agita la mezcla de reacción durante la noche
a temperatura ambiente, se vierte en agua (500 ml) y se so-
mete a extracción 4 veces con 250 ml de acetato de etilo.
Se lavan los extractos con 1 litro de una solución N/10 de
NH₄OH y 4 veces con 1 litro de agua, y luego se secan so-
bre MgSO₄. Tras evaporación se obtiene un aceite pardo que
se solidifica. Se recoge el sólido en una mezcla de eta-
nol/cloroformo, y se trata con una mezcla de éter/ácido
20 clorhídrico. Se filtra el precipitado formado, se le lava
con acetona y éter, y se le hace recristalizar con una mez-
cla etanol/heptano. Se obtiene el compuesto en forma de
cristales blancos que funden a 203-4°C.

EJEMPLO 2: Clorhidrato de feniltiometil-3-dihidro-5,6-imidi-
dazo-[2,1-b]-tiazol. (Y = S, n = 1, Ar = C₆H₅)

25 Se añade una solución de clorhidrato de clorome-

1 -til-3-dihidro-5,6-imidazo-2,1-b-tiazol (10,55 g, 0,05 moles), en una mezcla 50/50 de SODM y agua, a una solución enfriada de tiofenol (5,5 g, 0,05 moles), SODM (75 ml), agua (15 ml) y NaOH (4 g, 0,1 moles). Se agita la mezcla
 5 de reacción toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno, se vierte en agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Se lavan los extractos con agua, se secan sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora. Se recoge el aceite naranja en etanol, y se trata con una mezcla de Et_2O/HCl . Se obtiene el
 10 clorhidrato buscado, que se recristaliza con alcohol isopropílico. Se obtienen cristales blancos. Pf = 196-7°C.

EJEMPLO 3: Clorhidrato de (metil-2-fenoximetil)-3-dihidro-5,6-imidazo-2,1-b-tiazol. (Y = O, n = 1, Ar = $2-CH_3-C_6H_4$)

15 Se añade clorhidrato de clorometil-3-dihidro-5,6-imidazo-2,1-b-tiazol (5,28 g, 0,025 moles), en porciones, a una solución de o-cresol (5,4 g, 0,05 moles) en una mezcla 75/15 de SODM/agua que contiene sosa (3,0 g, 0,075 moles), durante 5-10 min, enfriando. Se agita la mezcla
 20 de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se hace básica con ayuda de NH_4OH y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos con NH_4OH y agua, y luego se secan sobre $MgSO_4$ y se evapora. Se recoge el aceite obtenido con etanol, y se trata con Et_2O/HCl . Se recristalizan los cristales blancos obtenidos, con una mezcla EtOH/EtOAc. Pf =

25

1 -215-7°C (descomposición).

EJEMPLO 4: Clorhidrato de (benzoil-2-fenoximetil)-3-dihidro-5,6-imidazo- $\sqrt{2,1-b}$ -tiazol. (Y = O, n = 1, Ar = 2-C₆H₅CO-C₆H₄)

5 Se añade gota a gota, en 40 min, una solución de clorhidrato de (clorometil-3-dihidro-5,6-imidazo- $\sqrt{2,1-b}$ -tiazol (5,28 g, 0,025 moles) en una mezcla 50/10 de SODM/agua, a una solución de NaOH (3,0 g, 0,075 moles) y orto-hidroxibenzofenona (9,98 g, 0,05 moles) en una mezcla
10 25/15 de SODM/agua, a 75-80°C. Se mantiene esta temperatura durante media hora tras el final de la adición del compuesto clorado. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos con amoníaco diluido y agua, y luego se secan sobre MgSO₄. Se
15 evapora y se trata con una mezcla éter/HCl. Se obtiene un sólido amarillo que se recristaliza. Pf = 205-6°C.

EJEMPLO 5: Fenilsulfonilmetil-3-dihidro-5,6-imidazo- $\sqrt{2,1-b}$ -tiazol. (Y = SO₂, n = 1, Ar = C₆H₅)

20 Se añade peróxido de hidrógeno (18,4 ml de agua oxigenada de 110 volúmenes, 0,09 moles) a una solución del compuesto del ejemplo 1 (4,5 g, 0,018 moles) en ácido acético (50 ml), agitando y enfriando en baño de hielo. Se agita la solución límpida durante 16 horas a temperatura ambiente, y luego se lleva a reflujo durante 4 horas; se
25 deja enfriar y se concentra bajo presión reducida. Se dilu

1 ye la solución con agua, se alcaliniza con KOH y se extrae con CHCl_3 . Se evaporan los extractos secados sobre MgSO_4 . Se obtiene un sólido blanco que se recristaliza con acetona. Pf = 168-169,5°C.

5 EJEMPLO 6: Clorhidrato de fenoximetil-3-dihidro-6,7- $\overline{5H}$ -
-tiazolo- $\overline{3,2-a}$ -pirimidina. (Y = 0, n = 2, Ar
= C_6H_5)

Se añade en porciones clorhidrato de clorometil-
-3-dihidro-6,7- $\overline{5H}$ -tiazolo- $\overline{3,2-a}$ -pirimidina (4,5 g,
10 0,02 moles) a una mezcla de fenol (3,76 g, 0,04 moles),
NaOH (1,76 g, 0,044 moles), SODM (60 ml) y agua (12 ml),
con agitación. Tras 24 h a temperatura ambiente, se diluye
la mezcla de reacción con agua, se alcaliniza y se extrae
con EtOAc. Se lavan los extractos con potasa acuosa y agua.

15 Se seca sobre MgSO_4 y se evapora. Se obtiene un
aceite amarillo que se disuelve en etanol y se trata con
una mezcla de éter/HCl. Se obtiene un sólido amarillo que
se recristaliza en una mezcla de alcohol isopropílico/éter
de petróleo. Pf = 203-5°C.

20 En la tabla siguiente se representan los compues
tos de la invención preparados a título de ejemplos.

TABLA I

| Compuesto nº | Y | Ar | Sal o base | Pf, °C | n |
|--------------|--------|---------------|--------------------------|-------------|---|
| 1 (ej. 2) | S | C_6H_5 | HCl | 196-7 | 1 |
| 2 | S | $4-ClC_6H_4$ | base | 77,8-78,5 | 1 |
| 3 | O | $2-MeOC_6H_4$ | hemi-oxalato 1 H_2O | 171-2,5 | 1 |
| 4 | O | $4-ClC_6H_4$ | HCl | 216-8 | 1 |
| 5 (ej. 1) | S | C_6H_5 | HCl | 203-4 | 1 |
| 6 | O | $4-MeOC_6H_4$ | HCl | 198-9 | 1 |
| 7 (ej. 5) | SO_2 | C_6H_5 | base | 168-9,5 | 1 |
| 8 | O | $3-MeOC_6H_4$ | HCl [⊗] | 205-6,5 | 1 |
| 9 | O | $3-ClC_6H_4$ | HCl | 229-31 | 1 |
| 10 (ej. 3) | O | $2-MeC_6H_4$ | HCl | 215-7 | 1 |
| 11 | O | $2-ClC_6H_4$ | HCl | 227-8,5 | 1 |
| 12 | O | $4-MeC_6H_4$ | HCl | 223,5-224,5 | 1 |
| 13 | O | $3-MeC_6H_4$ | HCl [⊗] | 206-7,5 | 1 |

| Compuesto nº | Y | Ar | Sal o base | Pf, °C | n |
|--------------|---|--|------------------|----------------|---|
| 14 | 0 | 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃ | HCl | 234-5 | 1 |
| 15 | 0 | 2-alilC ₆ H ₄ | HCl | 206,5-207,5 | 1 |
| 16 | 0 | 2-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ | HCl ^z | descomposición | 1 |
| 17 | 0 | 2-HOCH ₂ C ₆ H ₄ | HCl | 195-6,5 | 1 |
| 18 | 0 | 2-BrC ₆ H ₄ | HCl | 207,5-208,5 | 1 |
| 19 | S | 2-MeOC ₆ H ₄ | HCl | 217-9 | 1 |
| 20 | 0 | 2-FC ₆ H ₄ | HCl | 229,5-230,5 | 1 |
| 21 | 0 | 2-CF ₃ C ₆ H ₄ | HCl | 202-3 | 1 |
| 22 | 0 | 2-iPrC ₆ H ₄ | HCl | 214-5 | 1 |
| 23 | 0 | 2-MeSC ₆ H ₄ | HCl | 215,5-216,5 | 1 |
| 24 | 0 | 2-EtOC ₆ H ₄ | HCl | 184,5-185,5 | 1 |
| 25 | 0 | 2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ | HCl | 234-6 | 1 |
| 26 | 0 | 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ | HCl | 239-40 | 1 |
| 27 (ej. 4) | 0 | 2-FenCOC ₆ H ₄ | HCl | 205-6 | 1 |
| 28 | S | C ₆ H ₅ | Hemioxalato | 198-9 | 2 |

| Compuesto nº | Y | Ar | Sal o base | Pf, °C | n |
|--------------|---|------------------------|------------------|-----------|---|
| 29 (ej. 6) | 0 | C_6H_5 | HCl | 203-5 | 2 |
| 30 | 0 | 1-naftil | HCl | 194-6 | 1 |
| 31 | 0 | $2-C_6H_5-C_6H_4$ | HCl | 234-6 | 1 |
| 32 | 0 | $2-Cl-4-NO_2-C_6H_3$ | HCl | 206-7 | 1 |
| 33 | 0 | $2,6-Cl_2-C_6H_3$ | HCl [*] | 206-8 | 1 |
| 34 | 0 | $4-F-C_6H_4$ | HCl | 218-9 | 1 |
| 35 | 0 | $3,4-di Cl-C_6H_3$ | HCl | 248,5-250 | 1 |
| 36 | 0 | $3-CF_3-C_6H_4$ | HCl | 216-7 | 1 |
| 37 | 0 | $2,6-diCH_3-C_6H_3$ | HCl | 272,5-274 | 1 |
| 38 | 0 | $4-C_6H_5-C_6H_4$ | HCl | 244,5-246 | 1 |
| 39 | 0 | $2-C_6H_5CH_2O-C_6H_4$ | HCl | 222-4 | 1 |

* Sal parcialmente hidratada

1 Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos que han puesto en evidencia sus propiedades sicótropas.

5 La toxicidad de los compuestos se ha determinado en ratones, por vía intraperitoneal. La DL 50 va de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg.

10 Por otra parte, se ha estudiado la acción de las drogas sobre las puntas punto-genículo-occipitales en el síndrome reserpínico en gatos curarizados, con el fin de poner en evidencia las propiedades antidepresivas de los compuestos.

15 En gatos se registra una actividad específica a nivel del puente, del núcleo genual lateral y del córtex occipital, que han sido llamados puntas ponto-genículo-occipitales (P.G.O.).

Esta actividad espontánea (puntas P.G.O.) que aparece en el ciclo vigilia-sueño, puede ser inducida por la reserpina, agente farmacológico que disminuye la proporción de monoaminas cerebrales.

20 Esta actividad electroencefalográfica, modulada por mecanismos de neuronas bajo control de neurotransmisores sinápticos, constituye por tanto un ensayo farmacológico para el estudio de la acción central de las drogas.

25 Todas las experiencias se realizan de manera aguda, con gatos de ambos sexos, de 2 a 3 kg.

1 Antes del principio de la preparación quirúrgica, efectuada bajo narcosis con éter, el animal recibe una inyección intraperitoneal de 0,75 mg/kg i.p. de reserpina.

5 El gato es intubado, para permitir una ventilación artificial.

 Se inyecta un anestésico local (xilocaína al 2%) a nivel de los puntos de presión y de las incisiones.

10 Se disponen cánulas a nivel de la vena femoral, para inyección de los productos e infusión de un agente curarizador, trietyoduro de gallamina (Flaxédil[®]), y de la arteria femoral para registro de la presión arterial.

 Se fijan electrodos monopolares a nivel cortical, y se sitúan electrodos bipolares coaxiales, estereotáxicamente, a nivel de los núcleos genuales laterales.

15 El animal curarizado y ventilado artificialmente es mantenido a temperatura constante durante la totalidad de la experiencia.

20 El electroencefalograma, electrocardiograma y presión arterial se registran con ayuda de un polígrafo: Grass modelo 79 D.

 Se inyectan dosis crecientes (0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 mg/kg) de los productos a estudiar, por vía intravenosa, cada 30 minutos, 4 h 30 tras la administración de la reserpina.

25 El número de puntas P.G.O. se contabiliza automá

1 -ticamente por períodos de 10 minutos, y se expresa como
tanto por ciento por períodos de 30 minutos, tomando como
referencia (100%) el valor obtenido en los 30 minutos de
control.

5 La dosis eficaz que reduce en 50% (DE 50) el nú-
mero de puntas P.G.O. se calcula con ayuda de una curva de
regresión semilogarítmica.

Los resultados se presentan en la tabla (II) ad-
junta.

10

TABLA II

| Compuesto nº | P.G.O. DE 50 (mg/kg, i.v., gato) |
|--------------|----------------------------------|
| 3 | 0,4 |
| 5 | 0,4 |
| 6 | 1,2 |
| 8 | 1 |
| 9 | 1 |
| 10 | 0,3 |
| 11 | 0,24 |
| 12 | 0,8 |
| 18 | 0,14 |
| 21 | 0,2 |
| 24 | 0,5 |
| 31 | 0,24 |

15

20

25

1 Los resultados de los ensayos precedentes muestran que los compuestos de la invención actúan sobre el sistema nervioso central, y son útiles para el tratamiento de las alteraciones del humor y sus síntomas asociados.

5 Los compuestos de la invención se pueden presentar en cualquier forma apropiada para administración por vía oral, parenteral, endorrectal, por ejemplo en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones para beber o inyectar, etc., con cualquier excipiente apropiado.

10

La posología cotidiana puede ir de 10 a 100 mg.

15

20

25

13118

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

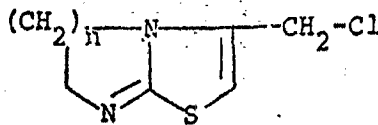
1ª.- Procedimiento para preparar derivados de tiazol que responden a la fórmula (I):



en la que n es 1 ó 2, Y representa O, S o SO₂, y Ar es un radical fenilo, naftilo o fenilo que lleva uno o varios sustituyentes elegidos del grupo que consta de átomos de halógeno, NO₂, CF₃, radicales fenilo, alcoholo, alcoxi, alcohilito, hidroxialcoholo, alquenilo, acilo, benzoilo y benciloxi, teniendo los radicales acilo y alcoholo, rectilíneos o ramificados, de 1 a 4 átomos de carbono, y teniendo los radicales alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, así como sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto II:

25

27118



5 con un compuesto $ArYH$ (III), teniendo Ar e Y los significados dados anteriormente.

2ª.- Procedimiento para preparar derivados de tiazol.

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

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

Madrid, 07.MAY1979

P.A.

15
Fernando de Elizaburu
Por Poder

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fernando de Elizaburu', is written over the typed name and 'Por Poder'.

20

25

27118

F C M