



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

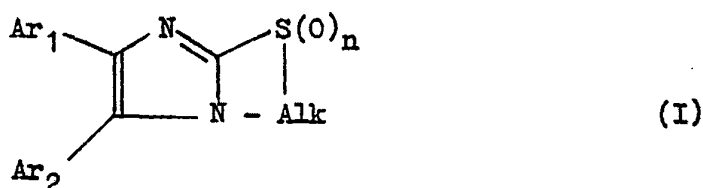
19 ES	NUMERO 78296	10 A1
20	FECHA DE PRESENTACION - 5 MAR. 1978	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77703	7 de julio de 1.977	LUXEMBURGO
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 235/28 // A61K 31/38, 31	415
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,3-DEAZACICLOPENT-2-ENO/2,1-b7-(1-TIA-3-AZA-CICLOALCANOS).		
71 SOLICITANTE (ES)		
CIBA-GEIGY, AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Richard Gösche., Dr. Pier Giorgio Ferrini.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

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

5



10

donde 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 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.

15

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.

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.

25

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, al

quilo inferior-sulfonilo o nitro. Sustituyentes en el resto pirídilo 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 varias 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 antiexsudativo. Especialmente los compuestos insaturados muestran también en el ensayo de artritis con adjuvans [Pharmacology 2 (1969) 288] en la rata en 25 una dosis peroral de 10 - 30 mg/kg un destacado efecto. 30

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

5 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 μg 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.

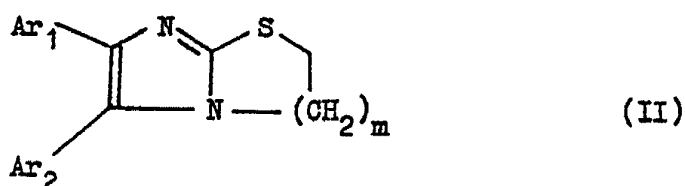
Los nuevos compuestos muestran, adicionalmente, en el ensayo de edema de Pertussis (Agents and Actions, vol. 6, 613, 1976) con 5 - 50 mg/kg en la rata un efecto reforzador.

15 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.

20 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 alquileo 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 alquileo inferior sin ramificar, y n representa especialmente 0, pero también 1 ó 2, y sus sales.

30 La invención se refiere sin embargo especialmente tam

bién a los compuestos de fórmula II

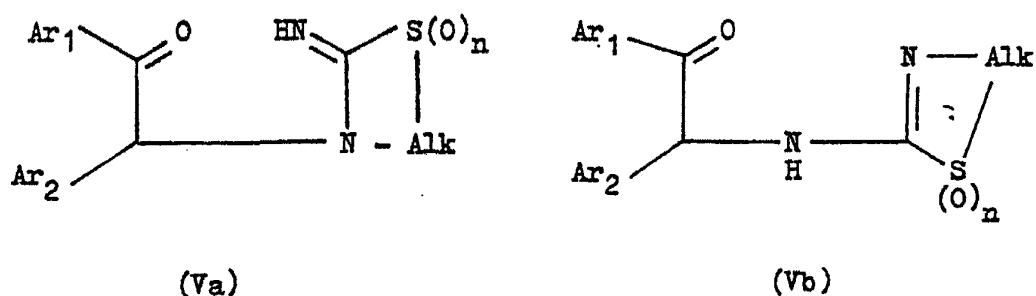


10 donde Ar_1 y Ar_2 , independientes entre sí, significan un resto fenilo, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi o halógeno, especialmente cloro y m es, en primer lugar, 1, además, también 2, y sus sales.

En especial se refiere la invención a los nuevos compuestos descritos en los ejemplos.

Los nuevos compuestos se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I, se pueden obtener también si en los compuestos de fórmula Va ó bien Vb



25 o en sus tautómeros, se cierra el anillo y, si se desea, en los compuestos en caso dado obtenidos donde n es 0, el tía-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 presente procedimiento se separa en los distintos isómeros.

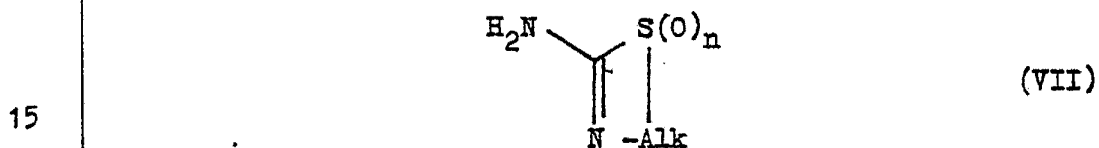
30 El cierre del anillo se efectúa bajo condiciones di-

sociadoras de agua, tal como por calentamiento, por ejemplo, de unos 50° hasta unos 150°, preferentemente en presencia de un disolvente, tal como acetonitrilo o de un alcohol, por ejemplo, metanol o etanol.

5 Los productos de partida se pueden obtener si, en forma en si conocida, un compuesto de fórmula VI



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula VII



o uno de sus tautómeros.

20 Hidroxi esterificado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxi 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 ó ácido p-bromobencenosulfónico.

25 Si esta reacción se efectúa también bajo condiciones disociadoras de agua, por ejemplo, bajo calentamiento en un disolvente, tal como acetonitrilo o en un alcohol, se puede obtener el compuesto de partida de fórmula Va ó bien Vb in situ,

30

que cierra el anillo bajo estas condiciones de reacción.

La oxidación del tia-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 benzoico 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 ó 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-amino-benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, aminosalicílico, embónico o nicotínico, así como ácido metansulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, benzenosulfónico, 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 bien los compuestos libres.

Los nuevos compuestos se pueden presentar como mezclas de isómeros, tales como racematos o mezclas de diastereo-isómeros, 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 antípodos 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 aisla ventajosamente el antípoda farmacológicamente más eficaz o el isómero puro menos tóxico, especialmente el antípoda activo más eficaz o menos tóxico.

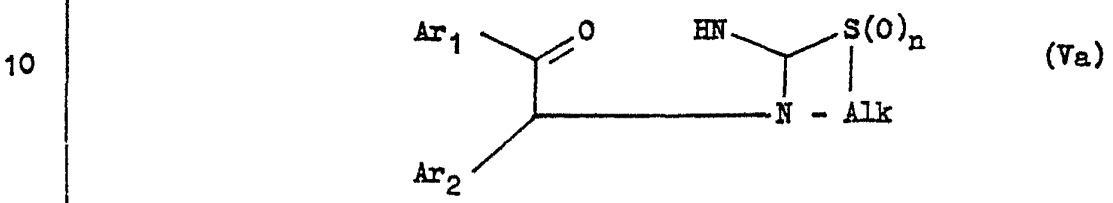
Las reacciones de arriba se efectúan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o medios catalíticos, si es necesario a temperatura más alta o más baja, en recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

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

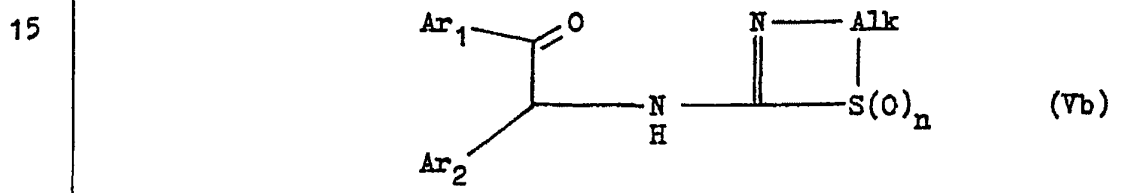
emplear los productos de partida en forma de derivados o formar-
los durante la reacción.

Preferentemente se emplean aquellos productos de par-
tida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que
5 se obtengan los compuestos señalados al principio como especial-
mente preferentes.

La invención se refiere también a los compuestos que
se obtienen como productos intermedios de fórmulas Va o bien Vb



o bien



o sus tautómeros, donde Alk significa alquileo inferior que
20 separa el tia-átomo del aza-átomo por 2 - 4 átomos de carbono,
Ar₁ y Ar₂, independientes entre sí, significan fenilo, piridi-
lo o tienilo, en caso dado sustituidos, y n es 0, 1 ó 2, y sus
sales. En las disposiciones de ensayo biológicas arriba mencio-
nadas tienen aproximadamente la misma eficacia como los compues-
25 tos dihidro de fórmula I y se pueden emplear como antiinflamato-
rios, por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumática.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pue-
den emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados far-
macéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia ac-
30 tiva 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 maní, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o agentes de adsorción, colorantes, sazonzantes, 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, diso-

lución 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 mezcla de 5 g de α -bromo-desoxianisocina, 3 g de 2-aminotiazolina y 30 cc de etanol se hierve durante 4 horas a 60°, después durante 2 horas bajo reflujo y, a continuación, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Los cristales que así se precipitan se separan por succión y se lavan ulteriormente con etanol y dietiléter. Se obtiene así el 5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol en bruto. P.f. después de recristalizar en tolueno-éter de petróleo, 152-154°.

Partiendo de los correspondientes productos de partida se puede obtener también la mezcla de isómeros 5(6)-(3-piridil)-6(5)-fenil-imidazo[2,1-b]dihidrotiazol del p.f. 150 - 151°.

Ejemplo 2

Una mezcla de 60 g de N-etil-diisopropilamina, 70 g de 2-aminodihidrotiazol, 150 g de α -bromodesoxianisocina y 800 cc de acetonitrilo se agita durante 48 horas a temperatura ambiente. La 5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazolina que aquí se forma se separa por succión y se lava ulteriormente con acetonitrilo. Mediante evaporación del filtrado y distribución del residuo así liberado del disolvente entre acetato de etilo y agua se obtienen otros 50 g de producto en bruto. Mediante recristalización del producto en bruto en to-

lueno se obtiene el 5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol del p.f. 152 - 154°.

Ejemplo 3

2 g de 5,6-di-p-metoxifenil-2,3-dihidro-4H-imidazo-
5 -[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
10 evaporación de las fases orgánicas lavadas con agua y secadas
sobre sulfato sódico se obtiene por recristalización el sulfó-
xido del 5,6-di-p-metoxifenil-imidazol[2,1-b]2,3-dihidro-tia-
zol del p.f. 176 - 177°.

Ejemplo 4

0,5 g de 5,6-di-p-metoxifenil-2,3-dihidro-4H-imida-
15 zol[2,1-b]tiazol se suspenden en 1,5 cc de ácido acético gla-
cial 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
20 fases orgánicas se lavan con lejía sódica 1-n hasta que los ex-
tractos se mantengan básicos, después se lavan neutro con agua
y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El resi-
duo se cristaliza en éster acético y se recristaliza en éster
acético-éter de petróleo. Se obtiene así la 5,6-di-p-metoxi-
25 -fenil-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol-sulfona del p.f. 186 -
187°.

Ejemplo 5

35 g de 2-[1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil]-amino-
tiazolina (véase el ejemplo 7) se mantienen junto con 250 cc
30 de isopropanol u 1 cc de ácido bromhídrico (al 48 %) durante 2

horas bajo reflujo. Mediante enfriamiento en el baño de hielo y separación por succión del producto se obtiene el 5,5-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol del p.f. 155-156°.

5 De la lejía madre se puede obtener el hidrobromuro del 5,6-di-(p-metoxifenil)-imidazo[2,1-b]dihidro-tiazol, p.f. 200 - 210°.

Ejemplo 6

10 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 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 15 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.

Ejemplo 7

Preparados farmacéuticos conteniendo:

20

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

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

25 Ejemplo 8

Tabletas conteniendo:

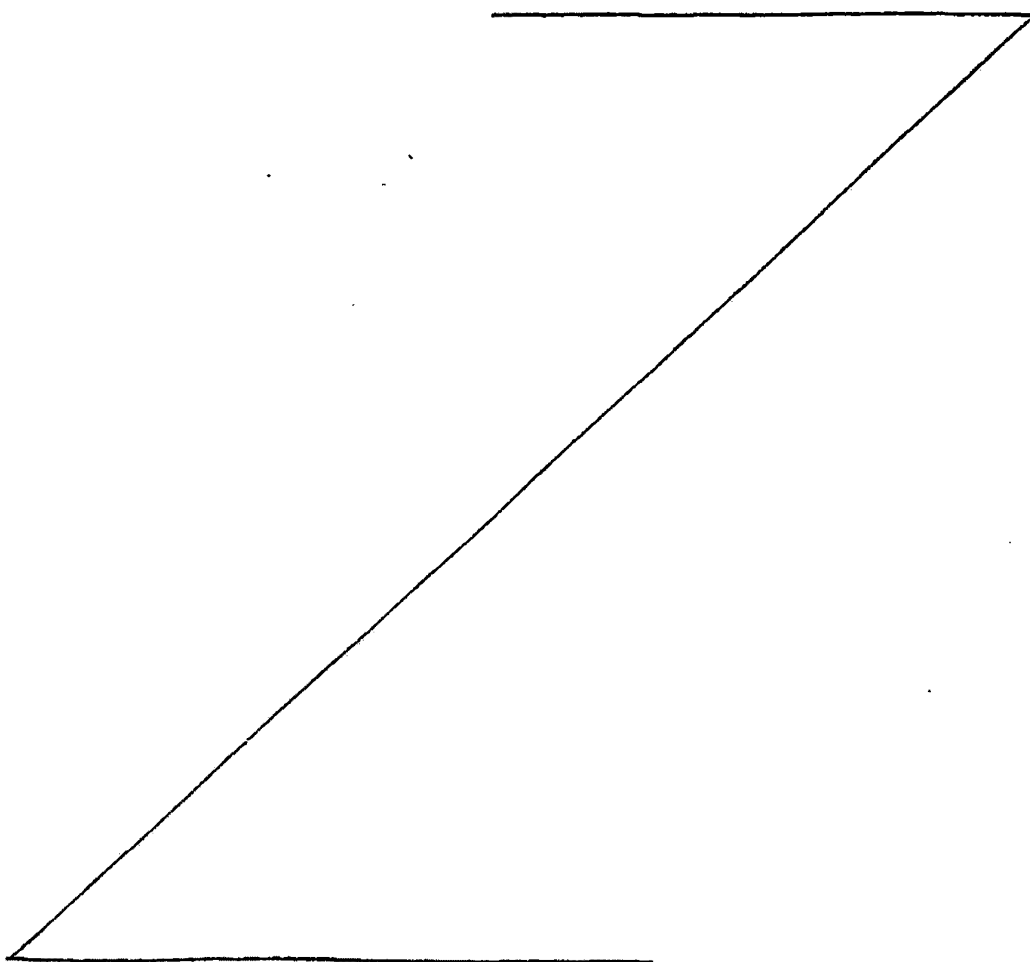
30

5,6-di-(p-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]dihidrotiazol	100 mg
Dihidrato de calcio	150 mg
Sacarosa	20 mg
Fécula	10 mg

Talco	5 mg
Acido esteárico	3 mg

5 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 esteárico, se tamiza y se prensa a tabletas.

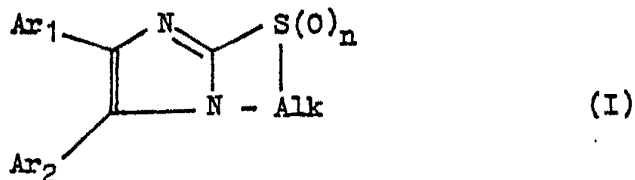
10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



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

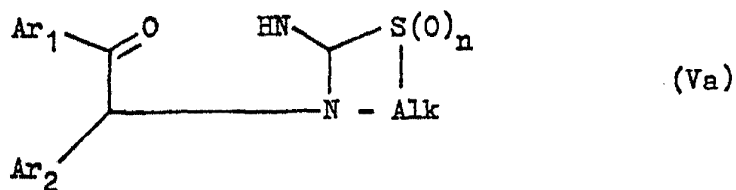
5



10

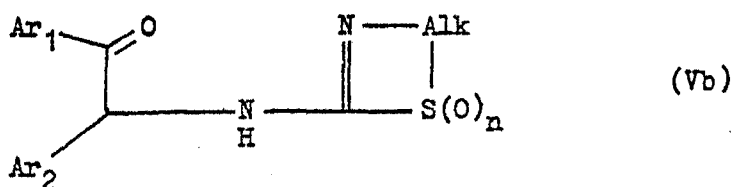
donde Alk significa alquileo inferior que separa el tia-átomo del aza-átomo por 2 - 4 átomos de carbono, Ar₁ y Ar₂, independientes entre sí significan fenilo, piridilo o tienilo, en caso dado sustituido, y n es 0, 1 ó 2, bajo la condición de que como mínimo uno de los restos Ar₁ y Ar₂ sea distinto a fenilo cuando Alk significa etileno, y sus sales, caracterizado porque en compuestos de fórmulas Va ó bien Vb

15



20

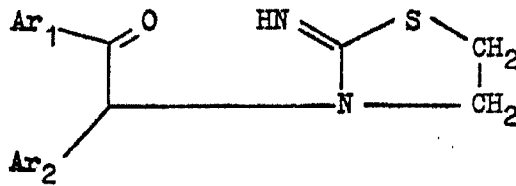
o bien



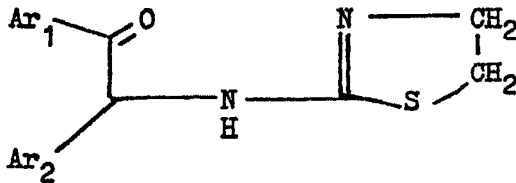
25

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 distin

30



5 o bien



10

donde Ar₁ y Ar₂, en cada caso, significan un resto fenilo sustituido por alcoxi inferior, tal como metoxi, o halógeno, especialmente cloro.

15

5ª.- Procedimiento para la obtención de 1,3-diazacyclopent-2-eno[2,1-b](1-tia-3-aza-cicloalcanos), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 17 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid - 5 MAR. 1979

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y FOMBO
e. d. Firmado: J. Suarez