

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11 NUMERO	10 AI
21	484 033	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	10.9.79	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
77703	7.7.77	Luxemburgo.

17 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D417/04/A61K31/38,31/415	471 458

64 TITULO DE LA INVENCION
Procedimiento para la obtención de 1,3-diazaciclopent-2-eno [2,1-b] (1-tia-3-aza-cicloalcanos).

71 SOLICITANTE (S)
Ciba-Geigy, AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea. Suiza.

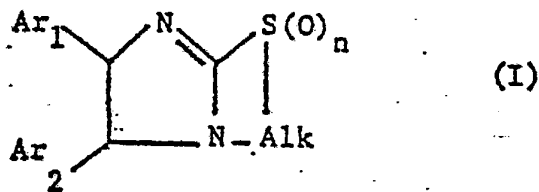
72 INVENTOR (ES)
Dr. Richard Göschke y Dr. Pier Giorgio Ferrini.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

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

5



10

en la que, Alk significa alquileo inferior, que separa el 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, 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

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

20

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, alquilo inferior-sulfonilo o nitro. Sustituyentes en el resto piridilo o tienilo son, preferentemente, alquilo inferior, halógeno o 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
10 n-heptilo.

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 o 1,4-pentileno.

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

Halógeno es aquel con el número atómico hasta 35 y está por fluor o bromo, preferentemente por cloro.
20

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

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos inhibidores de la inflamación y antireumáticos, 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
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 terpen-
30 tina [Helv. Physiol. Acta 26 (1969) 287] en la rata en admi-

nistración peroral de una dosis de 30 hasta 100 mg/kg donde muestran un efecto antiinflamatorio o bien anti-exsudativo. Especialmente los compuestos insaturados muestran tambien en el ensayo de artritis con adjuvans [Pharmacology 2 (1969) 288] en la rata en una dosis peroral de 10 - 30 mg/kg un destacado efecto.

Los nuevos compuestos tambien 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 inhibidor de los nuevos preparados sobre la sintetasis 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 emolia pulmonar mortal en los conejos [Pharmacology 14 (1976) 522] en dosis perorales de 0,03 - 3 mg/kg.

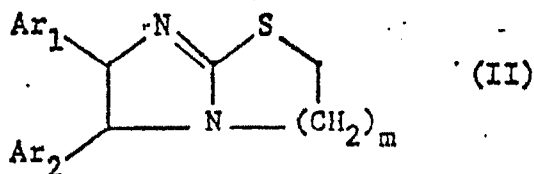
Los nuevos compuestos muestran, adicionalmente, en el ensayo de edema de Pertussis (Agents and Actions, vol. 6, 613, 1976) con 5-50 mg/kg en la rata un efecto reforzador.

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 Ar₁ y Ar₂, independientes entre sí, significan un resto fenilo, en caso dado susti-

tuido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o trifluor
metilo, un resto piridilo, tal como un resto 2-, 3- ó 4-piridi
lo, ó tienilo, especialmente un resto 2-tienilo, Alk significa
un resto alquileo inferior que enlaza el átomo de azufre y
5 el átomo de nitrógeno entre sí a través de 2 - 3 átomos de car-
bono, en primer lugar, un resto alquileo inferior sin ramifi-
car, y n represente especialmente 0, pero también 1 ó 2, y sus
sales.

La invención se refiere en primer lu-
10 gar, a los compuestos de fórmula II

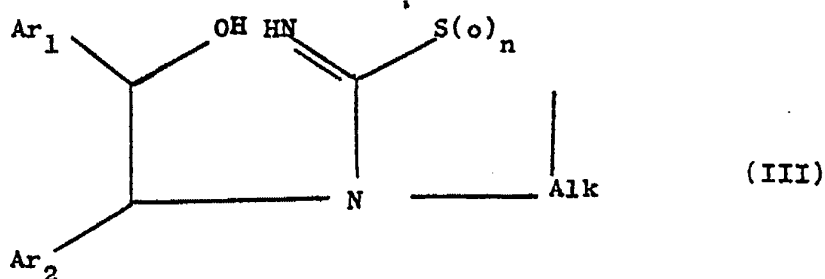


15 donde Ar₁ y Ar₂ independientes entre sí, significan un resto
fenilo, en caso dado sustituido por alcoxi inferior, tal como
metoxi o halógeno, especialmente cloro, y m es, en primer lu-
gar 1, además, también 2, y sus sales.

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

Los nuevos compuestos se pueden obte-
ner según métodos en sí conocidos.

25 Así los nuevos compuestos se pueden
obtener por cierre de anillo en un compuesto de fórmula

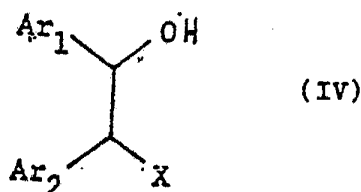


30

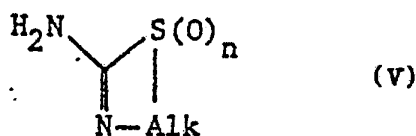
por tratamiento ácido, y si se desea, en los compuestos en caso
dado obtenidos donde n es 0, el tia-átomo se oxida al grupo sul-
finilo o sulfonilo, y/o, si se desea, los compuestos libres ob-
tenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en
5 los compuestos libres y/o una mezcla de isómeros obtenida se-
gún el presente procedimiento se separa en los distintos isóme-
ros.

El cierre del anillo se efectua bajo
condiciones disociadoras de agua, tal como por calentamiento,
10 por ejemplo, de unos 50° hasta unos 150°, preferentemente en
presencia de un disolvente, tal como acetonitrilo o de un al-
cohol, por ejemplo, metanol o etanol.

Los productos de partida se pueden
obtener si, en forma en sí conocida, se hace reaccionar un
15 compuesto de fórmula IV



20 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula V



25 en la que X significa halógeno.

Si esta reacción se efectua tambien
bajo condiciones disociadoras de agua, por ejemplo, bajo calen-
tamiento en un disolvente, tal como acetonitrilo o en un al-
30 cokol, se puede obtener el compuesto de partida de fórmula III

in situ, que se 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 benzoicos, 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 efectua 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, propionico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, fenilacético, benzoico, 4-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 o las sales, según sentido y finalidad, en caso
5 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 diastereoisómeros, o en forma de los isómeros puros,
10 tales como componentes ópticamente activos. La separación de las mezclas de isómeros obtenidas en los isómeros puros se puede realizar en forma en sí conocida. Los racematos se pueden separar en los antípodas ópticamente activos, por ejemplo, a base de las diferencias físico-químicas, tales como, por
15 ejemplo, aquellas de la solubilidad, de su sales diastereomeras, 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
20 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
25 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
30 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.

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.

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 disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico 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 prefe-

rentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose preparar estas, 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 desean, 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

14,3 g de 2-[N-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-hidroxi-etil)-amino-tiazolina se disuelven en 24,3 cc de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se pone alcalina con solución 2-n de sosa y se extrae con éster acético. Las fases orgánicas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Del residuo se obtiene, por recristalización en tolueno-éter de petróleo el 5,6-trans-di-(p-metoxifenil)-2,3,5,6-tetrahidro-4H-imidazol [2,1-b] tiazol del

p.f. 125 - 126°.

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

5 45 g de brom-desoxi-anisoina se suspenden en 170 cc de acetonitrilo. La suspensión se mezcla con 23 cc de N-etil-diisopropilamina y con 15,4 g de 2-aminotiazolina, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, se separa por succión y el producto succionado se lava ulteriormente con poco éster acético. Se obtiene así la 2-[N-(1,2-bis-p-metoxi-10 fenil-2-oxo-etil)-amino]-tiazolina o bien la 2-imino-3-(1,2-bis-p-metoxi-fenil-2-oxo-etil)-tiazolina del p.f. 95 - 98°.

En forma análoga se obtiene:

15 la 2-[N-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-amino-5-metil-tiazolina o bien 2-imino-5-metil-3-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-tiazolina o sus tautómeros.

la 2-[N-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-amino-4-metil-tiazolina o bien 2-imino-4-metil-3-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-tiazolina o sus tautómeros,

20 la 2-[N-(1,2-bis-fenil-2-oxo-etil)-amino-tiazolina o bien 2-imino-3-(1,2-bis-fenil-2-oxo-etil)-tiazolina o sus tautómeros del p.f. 121 - 123°, 6

la 2-[N-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-amino-5,6-dihidro-4H-tiazina o bien 2-imino-e-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-5,6-dihidro-4H-tiazina o sus tautómeros.

25 31,5 g de 2-[N-(1,2-bis-p-metoxifenil-2-oxo-etil)-amino-tiazolina o su isómero se disuelven en 350 cc de metanol y, en porciones, se mezcla con 4,26 g de hidruro de borosodio. La suspensión se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, después se separa por succión y se lava ulteriormente con metanol. Se obtiene así la 2-[N-(1,2-bis-p-meto-30

xi-fenil-2-hidroxi-etil)-amino-tiazolina del p.f. 185 - 187°.

Partiendo de los correspondientes compuestos de tiazolina se pueden obtener en forma análoga los compuestos siguientes:

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

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

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

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

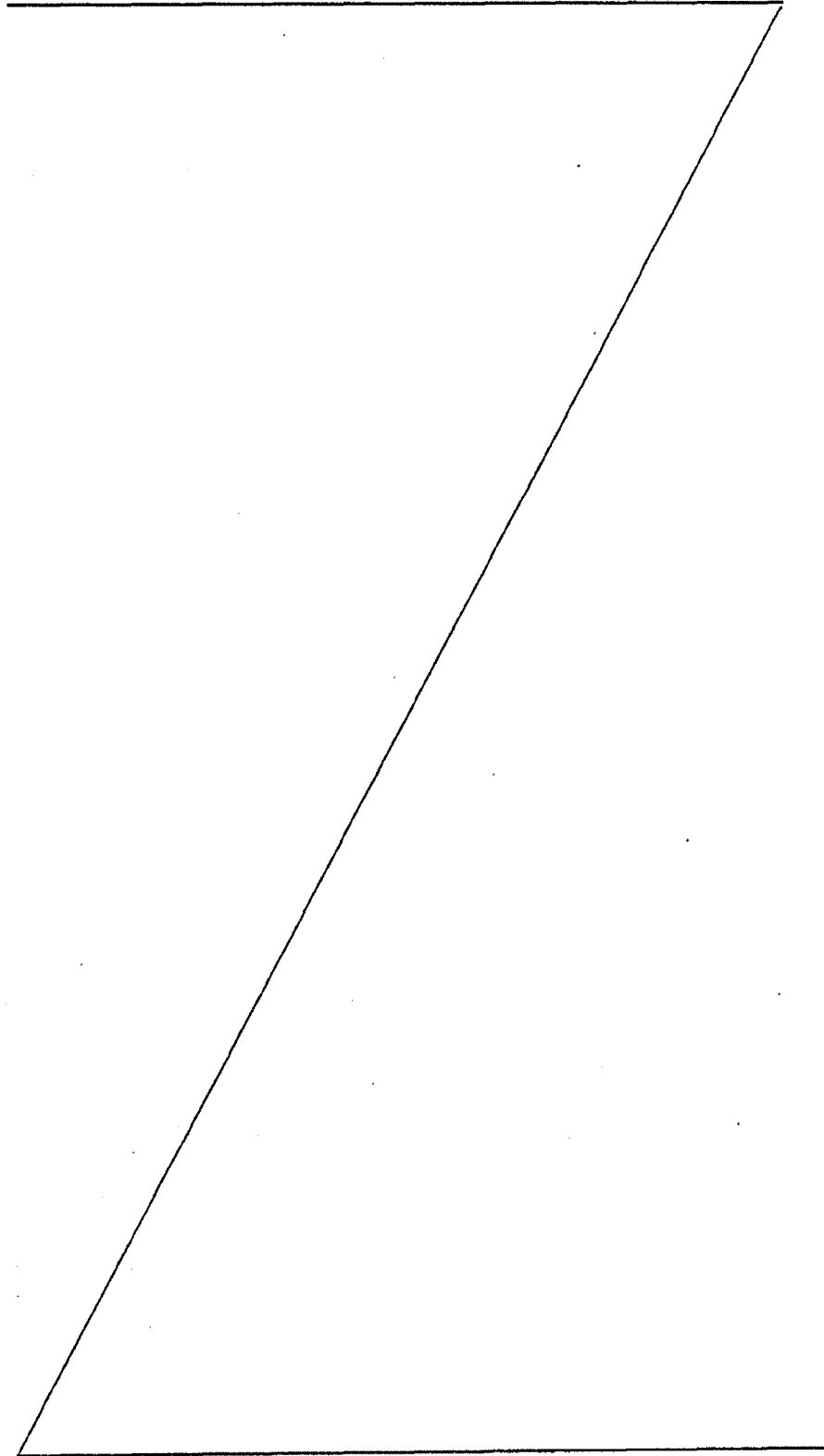
En forma análoga se puede obtener el 5,6-difenil-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo [2,1-b] tiazol, p.f. 15 110 - 113° (punto de sinterización 103°).

EJEMPLO 2

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 20 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 agua, se suspende en agua y se descompone con lejía 25 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.

30 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 cuan-

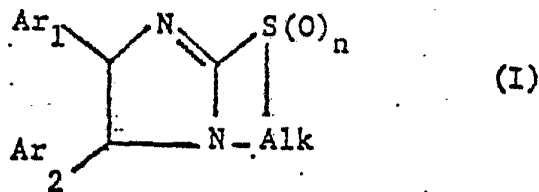
to no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 1,3-diazaciclopent-2-eno/ 2,1-b / (1-tia-3-aza-cicloalcanos) de fórmula general:

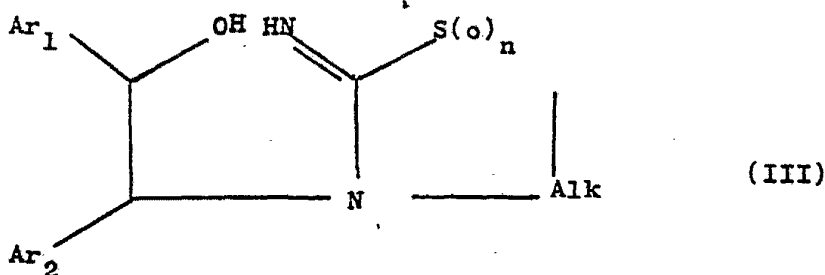
5



10

en la que uno de los restos Ar₁ y Ar₂ es fenilo y el otro es p-clorofenilo o Ar₁ y Ar₂ significan p-metoxifenilo, Alk significa 1,2-propileno y n significa 0, y sus sales, caracterizado porque comprende ciclar un compuesto de fórmula

15



20

por tratamiento ácido, y en caso deseado, en los compuestos obtenidos, en los que n es 0, se oxida el átomo tia a un grupo sulfinilo o sulfonilo, y/o, en caso deseado, un compuesto obtenido en estado libre se transforma en una sal o una sal obtenida se transforma en el compuesto libre y/o una mezcla isómera obtenida según el procedimiento se separa en los isómeros individuales.

25

30

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque prepara la 2,3,5,6-tetrahidro-4H-

imidazol/ 2,1-b /-tiazolina.

3.- Procedimiento para la obtención de 1,3-diazaciclopent-2-eno/ 2,1-b /(1-tia-3-aza-cicloalcanos), tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid, -3 OCT. 1979

Ciba-Geigy, Ag.

J. M. GOMEZ ACEBU Y POMBO
D. n. Firmado: J. Suarez Diaz

