



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 648 319 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 513/04
A 61 K 31/425

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

// (C 07 D 513/04, 277:00)
(A 61 K 31/425, 31:415)

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑳ Numero della domanda: 2203/82

㉔ Data di deposito: 08.04.1982

③① Priorità: 10.04.1981 JP 56-54166

㉔ Brevetto rilasciato il: 15.03.1985

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.03.1985

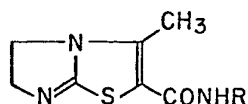
㉔③ Titolare/Titolari:
Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Tokyo (JP)
Toyo Jozo Kabushiki Kaisha,
Tagata-gun/Shizuoka-ken (JP)

㉔② Inventore/Inventori:
Nishio, Kazuo, Kitaadachi-gun/Saitama-ken (JP)
Chiyomaru, Isao, Shimizu-shi/Shizuoka-ken (JP)
Anma, Katsuo, Urawa-shi/Saitama-ken (JP)
Yamamoto, Kazuo, Tagata-gun/Shizuoka-ken
(JP)
Ohno, Hiroshi, Tagata-gun/Shizuoka-ken (JP)
Takayanagi, Noriyasu, Sunto-gun/Shizuoka-ken
(JP)

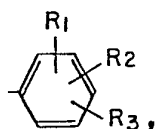
㉔④ Mandatario:
Jacobacci-Casetta & Perani S.A., Genève

⑤④ **2,3-di-sostituito-5,6-diidroimidazo(2,1-b)tiazolo, suoi sali, sua produzione ed agente anti-infiammatorio che lo contiene.**

⑤⑦ Viene descritto un 2,3-di-sostituito-5,6-diidro-imidazo [2,1-b] tiazolo avente la formula:



dove R è

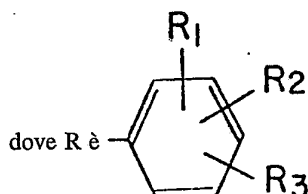
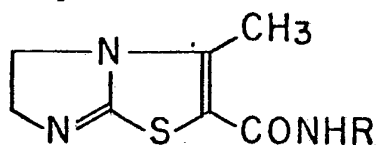


in cui R_1 , R_2 e R_3 sono uguali o diversi e sono un gruppo scelto nel gruppo consistente di atomi di idrogeno, cloro e bromo, gruppo alchile inferiore ed alcossi inferiore e nel caso in cui R_1 è alchile inferiore, R_2 e R_3 sono l'atomo di idrogeno, cloro e bromo, oppure gruppo alcossi inferiore, oppure gruppo naftile o sale relativo.

Viene anche descritto un procedimento per la preparazione di tali composti e dei relativi sali, che sono dotati di attività anti-infiammatoria.

RIVENDICAZIONI

1. Composto con formula [I]:

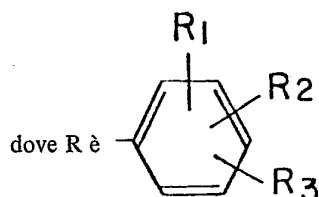
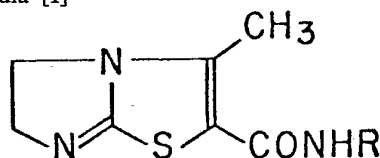


in cui R₁, R₂ e R₃ sono uguali o diversi e sono gruppi scelti nel gruppo consistente di atomi di idrogeno, cloro e bromo, gruppi alchile inferiore e alcossi inferiore e nel caso in cui R₁ è alchile inferiore, R₂ e R₃ sono atomi di idrogeno, cloro o bromo, oppure gruppo alcossi inferiore, oppure gruppo naftile, o sale relativo.

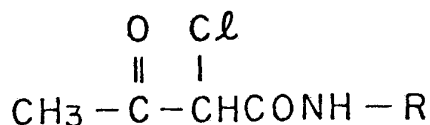
2. Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto R è il gruppo fenile, torile, etilfenile, clorofenile, bromofenile, clorotorile, diclorofenile, triclorofenile, metossifenile, etossifenile, metossiclorofenile, dimetossiclorofenile o α-naftile.

3. Composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che detto composto è 2-(3,4-diclorofenilcarbammioil)-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo o sale relativo.

4. Procedimento per produrre un composto con formula [I]



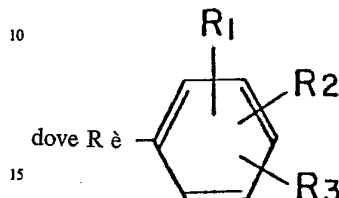
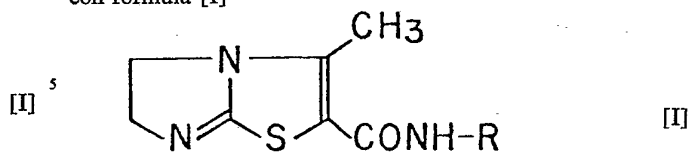
in cui R₁, R₂ e R₃ sono uguali o diversi e sono gruppi scelti nel gruppo consistente di atomi di idrogeno, cloro, e bromo, gruppo alchile inferiore e gruppo alcossi inferiore e nel caso in cui R₁ è alchile inferiore, R₂ e R₃ sono atomi di idrogeno, cloro o bromo, oppure gruppo alcossi inferiore, oppure gruppo naftile, o sale relativo, che comprende il far reagire il composto ammido con formula:



dove R ha significato già indicato, con N,N'-etilentio-urea.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che detto R è un grosso fenile, torile, etilfenile, clorofenile, bromofenile, clorotorile, diclorofenile, triclorofenile, metossifenile, etossifenile, metossi clorofenile, dimetossi clorofenile o α-naftile.

6. Agente anti-infiammatorio comprendente il composto con formula [I]



in cui R₁, R₂ e R₃ sono uguali o diversi e sono gruppi scelti nel gruppo consistente di atomi di idrogeno, cloro e bromo, gruppo alchile inferiore e gruppo alcossi inferiore e nel caso in cui R₁ è alchile inferiore, R₂ e R₃ sono atomi di idrogeno, cloro o bromo, oppure gruppo alcossi inferiore, oppure gruppo α-naftile o sale relativo.

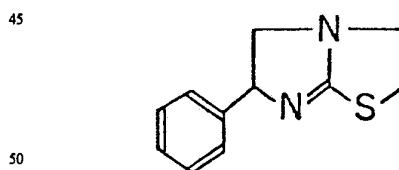
7. Agente anti-infiammatorio secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto R è un gruppo fenile, torile, etilfenile, clorofenile, bromofenile, clorotorile, diclorofenile, triclorofenile, metossifenile, etossifenile, metossi clorofenile, dimetossi clorofenile o α-naftile.

8. Agente anti-infiammatorio secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che detto composto è 2-(3,4-diclorofenilcarbammioil)-3-metil-5,6-diidroimidazo[2,1-b]tiazolo o sale relativo.

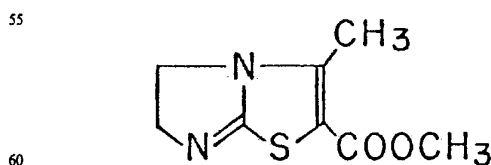
[I] La presente invenzione riguarda nuovi derivati imidazotiazolo, i loro sali, la loro produzione e gli agenti anti-infiammatori che li contengono.

Più in particolare, la presente invenzione riguarda 2,3-di-sostituito-5,6-diidroimidazo[2,1-b]tiazolo, i suoi sali, la sua produzione e gli agenti anti-infiammatori che lo contengono.

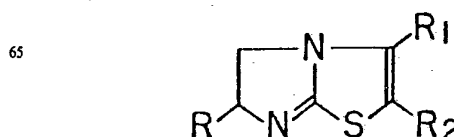
Fino ad ora il levamisol, dotato di anello imidazotiazolo con formula:



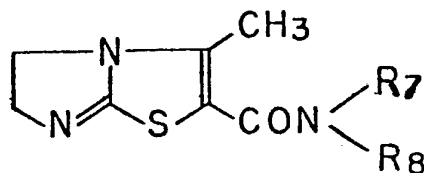
è stato conosciuto quale agente antireumatoide o agente anti-tumore. Inoltre il derivato imidazo[2,1-b]tiazolo con formula:



[Tetrahedron, 31 (7), 725-731 (1975)] ed il derivato imidazo[2,1-b]tiazolo con formula:



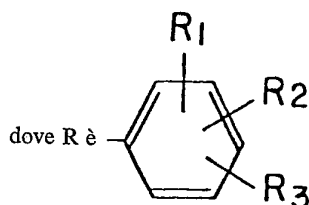
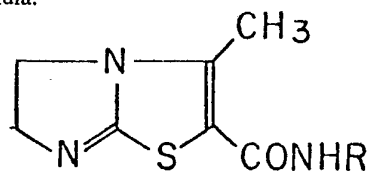
dove R è l'atomo di idrogeno o il gruppo metile, R₁ è il gruppo metile o fenile, oppure il gruppo fenile sostituito con l'atomo di cloro o di bromo o il nitro-gruppo e R₂ è l'atomo di idrogeno o il gruppo fenile, [Australian J. Chem., 26 (2), 435-456 (1973)], sono noti quali agenti aventi la stessa attività farmacologica del levamisolo. È stata anche riportata l'attività anti-infiammatoria dei derivati di 5,6-di-idro- -imidazo[2,1-b]tiazolo con formula:



dove R₇ e R₈ sono ciascuno indipendentemente l'atomo di idrogeno, il gruppo monofluorofenile, trifluorofenile o trimetilfenile. [Domanda di brevetto giapponese non esaminata, N. 52- 106893, brevetto U. S. 4 224 334]. Tuttavia la somministrazione di una dose orale efficace di questi derivati peroral per l'edema del carragene è 200 mg/kg, ciò che dimostra attività anti-infiammatoria estremamente debole.

Si è trovato che i derivati di imidazo[2,1-b]tiazolo dotati di sostituenti specifici mostrano una bassa tossicità in confronto con il levamisolo, presentano attività contro l'edema del carragene e sono utili quali agenti anti-infiammatori e immuno-modulatori.

Uno scopo della presente invenzione consiste nel provvedere 2,3-di-sostituito-5,6- -diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo con formula:



in cui R₁, R₂ e R₃ sono uguali o diversi e sono gruppi scelti nel gruppo consistente di atomi di idrogeno, cloro e bromo, gruppo alchile inferiore e gruppo alcossi inferiore e nel caso in cui R₁ è alchile inferiore, R₂ e R₃ sono atomi di idrogeno, cloro o bromo, oppure gruppo alcossi inferiore, oppure gruppo naftile, o sali relativi.

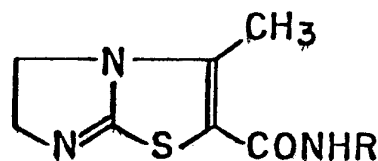
Un altro scopo della presente invenzione consiste nel provvedere un agente anti-infiammatorio, consistente di detto 2,3-di- -sostituito-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo o suoi sali.

Un ulteriore scopo della presente invenzione consiste nel provvedere un procedimento per la produzione dei nuovi derivati di imidazo[2,1-b]tiazolo.

Esempi di sali sono cloridrato, solfato, carbonato, nitrato, bromuro, fosfato, solfonato, acetato, ossalato, tartrato, citrato, maleato, glutammato, aspartato o altri sali noti di acido organico.

Esempi dei nuovi derivati di imidazo[2,1-b]tiazolo e sali relativi sono riportati nella tabella 1.

TABELLA 1



Composto No.	R	p.f. (°C)	Proprietà
1		204~205	cristalli bianchi polverulenti
2	· HCl	252~256	»
3		212~213	»
4	· HCl	261~264	»
5		261~263	»
6	· HCl	273~275	»
7		217~219	»
8	· HCl	252~254	»
9		>250	cristalli bianchi prismatici
10	· HCl	>250	»
11	· HCl	239~249	»
12	· HCl	>250	»
13	· HCl	>250	»
14	· HCl	246~250	»
15	· HCl	>250	»
16	· HCl	>250	cristalli bianchi in scaglie
17	· HCl	>250	cristalli bianchi prismatici
18	· HCl	>250	cristalli bianchi di colore gial- lognolo chiaro

TABELLA 1 (Continuazione)

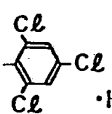
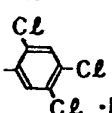
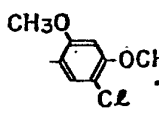
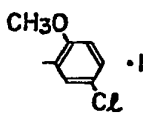
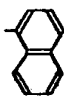
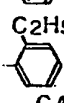
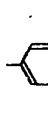
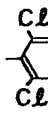
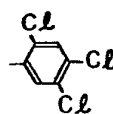
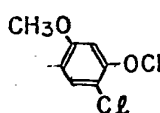
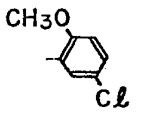
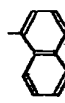
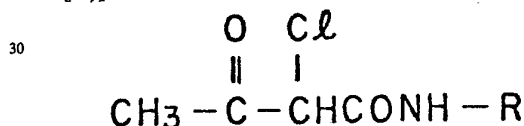
Composto No.	R	p.f. (°C)	Proprietà
19	 ·HCl	>250	cristalli bianchi di colore giallognolo chiaro
20	 ·HCl	>250	cristalli bianchi polverulenti
21	 ·HCl	254~256	»
22	 ·HCl	>250	»
23	 ·HCl	>250	»
24	 CH ₃	>250	»
25	 CH ₃	240~242	»
26	 C ₂ H ₅	178~180	cristalli bianchi prismatici
27		184~187	cristalli bianchi polverulenti
28	 CH ₃	234~235	cristalli polverulenti a colore giallognolo chiaro
29	 OC ₂ H ₅	220~225	cristalli bianchi polverulenti
30		>250	cristalli polverulenti di colore giallognolo chiaro
31	 Br	>250	cristalli bianchi polverulenti
32		230	cristalli polverulenti di colore giallognolo chiaro
33		>250	cristalli bianchi polverulenti
34		249~251	»

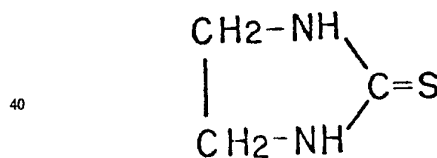
TABELLA 1 (Continuazione)

Composto No.	R	p.f. (°C)	Proprietà
35		218~220	cristalli bianchi polverulenti
36		254~256	»
37		>250	»
38		122~129	»

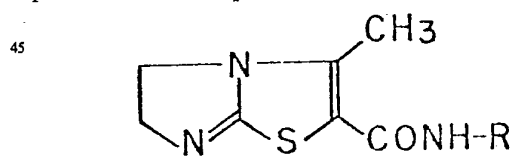
25 Un procedimento per la produzione di 2,3-di-sostituito-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo o sale relativo della presente invenzione, è quello in cui una amide con formula [II]:



dove R ha il significato già indicato, viene fatta reagire con una quantità equimolecolare di N,N'-etilentiourea con formula:

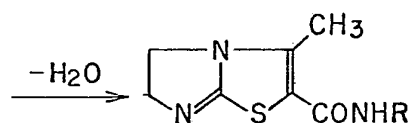
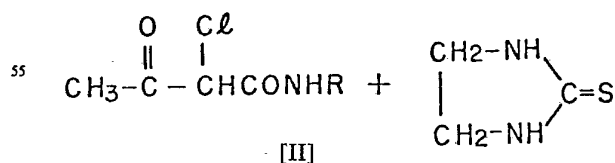


per ottenere un composto con formula



50 dove R ha il significato già indicato.

Uno schema di reazione della reazione sopra indicata viene illustrato di seguito.



HCl
[I']

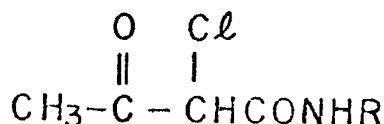
Esempi di solventi utilizzati nella reazione sopra descritta sono benzene, toluene, xilene, acetone, metiletilchetone, dimetilformammide, dimetilacetammide, dimetilsolfossido, acetonitrile, etere, tetraidrofuran, diossano o acqua.

La temperatura di reazione è nell'ambito da -5°C a 100°C , preferibilmente $20-80^{\circ}\text{C}$.

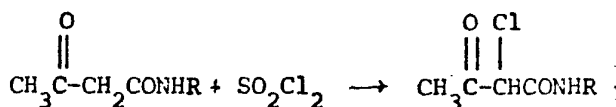
I tempi di reazione variano da 1 a 6 ore ed il presente composto può essere ottenuto con un grado elevato di purezza in tali condizioni.

La base libera del composto [I] può essere preparata trattando il cloridrato del composto [I] con una base, ad esempio una base inorganica come idrossido di sodio, idrossido di potassio, carbonato di potassio, carbonato di sodio o bicarbonato di sodio, oppure con una base organica come piridina o trietilammina. L'altro tipo di sale del composto [I] può essere preparato trattando detto cloridrato, oppure la base libera, con l'acido formante il corrispondente sale, come acido solforico, acido carbonico, acido nitrico, acido bromidrico, acido fosforico, acido solfonico, acido acetico, acido ossalico, acido tartarico, acido citrico, acido malico, acido glutammico o acido aspartico.

Il materiale di partenza del procedimento della presente invenzione con formula:



può essere preparato con il seguente schema di reazione. [Chem. Abstracts, 19 43 (1935), e 74, 42102t (1970)].



Le caratteristiche farmacologiche del composto [I] sono di seguito illustrate.

(1) Azione contro l'edema del carragene:

[Metodo sperimentale]

A ratti Wister, maschi e digiuni, di età 5-6 settimane, suddivisi in cinque gruppi, fu somministrato per via sottocutanea nella pianta del piede caudale lambda carragene all'1% (0,05 ml), e fu misurato l'aumento di volume del piede ad intervalli di tempo. Il composto fu sospeso in CMC allo 0,3% e fu somministrato oralmente 1 ora prima la iniezione del carragene. Quale controllo fu somministrato CMC allo 0,3% da solo. La dose efficace minima fu determinata quale quantità di dosaggio minimo che mostra una significativa inibizione dell'edema 3 ore dopo l'iniezione del carragene.

Risultato degli esperimenti

Composto No.	Dose efficace minima mg/kg, p.o.	Composto No.	Dose efficace minima mg/kg, p.o.
1	100	14	50
2	50	15	<25
4	<25	16	50
5	50	19	100
6	<25	21	100
7	100	22	100
10	50	30	<25
11	50	32	50
13	50		

Il composto [I] della presente invenzione mostra una tossicità acuta nei topi 10-40 volte inferiore, quando somministrata oralmente, in confronto con il levamisol ed una intensa attività contro l'edema del carragene. Il composto [I] mostra anche una forte azione soppressiva sulla infiammazione cronica nell'artrite coadiuvante in ratti mediante somministrazione orale ed una forte azione analgesica saggiata mediante il metodo di allungamento in acido acetico in topi mediante somministrazione orale, in ogni caso con attività estremamente debole per le lesioni sulla mucosa gastrica. In generale gli immuno-soppressori come levamisol, agenti di base non steroidei anti-infiammatori, agenti steroidei anti-infiammatori, azatioprina e ciclofosfamide ed agenti anti-reumatici specifici come D-penicillame e tiomalato di sodio giallo non inibiscono la denaturazione con calore di albume di siero bovino o piuttosto stimolano la denaturazione con calore della proteina. Tuttavia il composto [I] della presente invenzione, dotato di natura basica, similmente agli agenti acidi non steroidei anti-infiammatorio sopprime la denaturazione con calore dell'albume di siero bovino.

Inoltre il composto [I] presenta attività soppressiva verso la reazione di tipo ritardato della pianta del piede, collegata con il meccanismo cellulare immune nei topi, una attività immuno modulatrice ed una attività anti-tumorale.

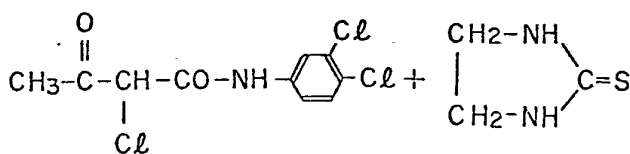
Il composto [I], quale agente anti-infiammatorio, può essere somministrato oralmente sotto forma di compresse, polvere, capsule o granuli, che possono essere mescolati con eccipienti convenzionali come carbonato di calcio, fosfato di calcio, amido di grano, amido di patata, zucchero, lattosio, talco, e stearato di magnesio. Il preparato può essere un preparato liquido come una sospensione in olio, una soluzione o un sciroppo. La somministrazione parenterale può ad esempio essere condotta sotto forma di preparato iniettabile.

Gli esempi che seguono illustrano la presente invenzione.

Esempio 1

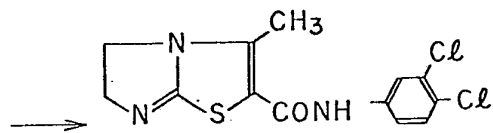
Cloridrato di 2-(3,4-dicorofenil-carbammoil)-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 15).

Il composto 15 fu sintetizzato secondo lo schema di reazione seguente:



acetocloro acetato 3,4-dicloro-
anilide [II]

N,N'-etilen tiourea



HCl composto 15

Il composto [II] (14,0 g, 0,05 M) e N-N'-etilen tiourea (5,7 g, 0,056 M) disciolto in metil chetone (200 ml) furono sottoposti a riflusso sotto agitazione per 3 ore. Dopo formazione iniziale di una sostanza di tipo pastoso, fu osservato un precipitato. Il filtrato fu lavato con acetone ed essiccato per ottenere il composto 15 (16,5 g, resa: 90,7%).

Punto di fusione: 250°C, prismi bianchi.

Il composto 15 rivelò un'azione analgesica (saggiata mediante metodo di allungamento di acido acetico) ad una dose di 25 mg/kg quando somministrato oralmente in topi ed inibì l'artrite coadiuvante nei ratti ad una dose di 1-10 mg/kg, quando somministrato oralmente. Tossicità acuta (topi, p.o.): superiore a 4000 mg/kg.

Esempio 2

Cloridrato di 2-fenilcarbammoil-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 2):

Acetocloroacetato anilide (10,5 g, 0,05 M) e N,N'-etilentiourea (6,0 g, 0,06 M) disciolto in acetone (180 ml) furono sottoposti a riflusso per 6 ore con vigorosa agitazione. Si formò una sostanza gommosa durante la reazione e dopo pochi minuti si formò un precipitato bianco. La miscela di reazione fu raffreddata ed il precipitato fu filtrato a 30°C per ottenere il composto 2 sotto forma di cristalli polverulenti bianchi (12,3 g, resa: 83,1%).

Punto di fusione 252-256°C.

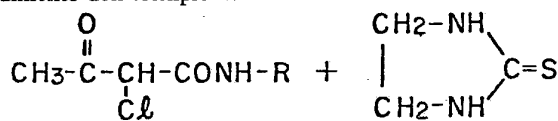
Esempio 3

Cloridrato di 2-(2-clorofenilcarbammoil)-3-metil-5,6-di-idro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 4):

Acetocloroacetato 2-cloro anilide (12,3 g, 0,05 M) e N,N'-etilen tio-urea (6,2 g, 0,062 M) furono sottoposti a riflusso in benzene (250 ml) per 4 ore. Il precipitato fu filtrato a caldo per ottenere il composto 4 sotto forma di cristalli polverulenti bianchi. (14,1 g, resa: 85,4%). Punto di fusione: 261-264°C.

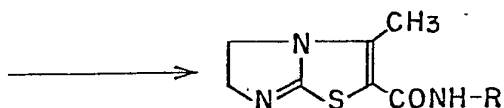
Esempio 4

Il composto 6 ed i composti 8-23 furono sintetizzati secondo il seguente schema di reazione mediante il procedimento dell'esempio 1.



[II]

[III]



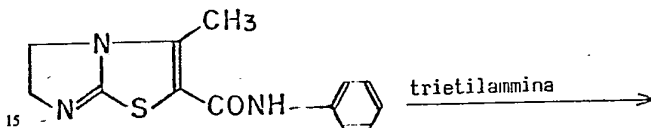
[I]

Nella reazione che precede la quantità dei reagenti [II] e [III], di solventi, la temperatura, il tempo di reazione e la resa sono riportati nella tabella 2. I punti di fusione e le caratteristiche sono riportati nella tabella 1.

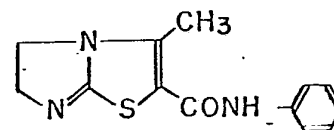
Esempio 5

2-fenilcarbammoil-3-metil-5,6-diidro- -imidazo[2,1-b]-
tiazolo (composto 1):

Il composto 1 fu preparato dal composto 2 secondo il
10 seguente schema di reazione.



HCl composto 2



composto 1

30

35

40

45

50

55

60

65

TABELLA 2

Composto No.	R	Reagente di reazione (II) quantità usata g (0,05 M)	Reagente di reazione (III) quantità usata g (M)	Condizione di reazione			Composto (I)	
				solvente (ml)	temperatura °C	tempo (ore)	resa g	(%)
6	-C ₆ H ₄ -Cl(4)	12,3	6,2 (0,062)	DMF (150)	75-80	2	13,2 g	(80,4%)
8	-C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,5)	14,1	6,6 (0,065)	MEK (200)	80	3	13,5 g	(74,3%)
9	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	11,3	6,0 (0,060)	Diossano (150)	75	4	14,1 g	(91,0%)
10	$\begin{array}{c} \text{Cl(2)} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}_6\text{H}_3- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_3(4) \end{array}$	13,0	5,9 (0,058)	Acetone (250)	60	6	15,5 g	(90,0%)
11	-C ₆ H ₄ -C ₂ H ₅ (2)	12,0	5,6 (0,055)	Xilolo (250)	80	5	15,1 g	(93,4%)
12	-C ₆ H ₄ -Cl(3)	12,3	6,2 (0,062)	MEK (200)	80	4	14,0 g	(84,8%)
13	$\begin{array}{c} \text{CH}_3(2) \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}_6\text{H}_3- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Cl(4)} \end{array}$	13,0	6,0 (0,060)	DMAC (150)	80	2	15,0 g	(87,1%)
14	-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅ (4)	13,6	5,3 (0,052)	Toluolo (250)	85	5	13,3 g	(78,3%)
16	-C ₆ H ₄ -Br(4)	14,5	6,0 (0,060)	DMSO (150)	80	3	15,3 g	(82,0%)
17	-C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,4)	14,1	6,3 (0,062)	DMSO (150)	80	6	15,7 g	(86,3%)
18	-C ₆ H ₃ -Cl ₂ (3,5)	14,1	6,4 (0,063)	DMF (150)	80	3	13,6 g	(84,1%)
19	-C ₆ H ₂ -Cl ₃ (2,4,6)	15,9	7,1 (0,070)	MEK (300)	80	6	16,4 g	(82,6%)
20	-C ₆ H ₂ -Cl ₃ (2,4,5)	15,0	7,1 (0,070)	MEK (300)	80	6	16,7 g	(84,2%)
21	$\begin{array}{c} (\text{OCH}_3)_2(2,4) \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}_6\text{H}_2- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Cl(5)} \end{array}$	15,4	5,9 (0,058)	THF (200)	65	6	17,8 g	(71,6%)
22	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3(2) \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}_6\text{H}_3- \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Cl(5)} \end{array}$	13,9	6,0 (0,060)	MEK (200)	80	4	16,5 g	(92,0%)
23	α -naphthyl	13,1	6,0 (0,060)	MEK (250)	80	3	13,7 g	(79,3%)

Fu aggiunta trietilammina al composto 2 (8,0 g, 0,027 M) disciolta in acqua (200 ml) ed il pH della soluzione fu aggiustato ad un valore alcalino del pH. Il precipitato così formato fu filtrato, lavato con acqua ed essiccato per ottenere il composto 1. (7,0 g, resa 100%).

Punto di fusione: 204-205°C, cristalli polverulenti bianchi.

Esempio 6

2-(2-clorofenilcarbamoil)-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 3):

Cloridrato di 2-(2-clorofenilcarbamoil)-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 4) (8,2 g, 0,025 M) fu disciolto in acqua (250 ml) e gli insolubili furono allontanati mediante filtrazione. Alla soluzione fu aggiunta una soluzione di idrossido di sodio al 5% sotto agitazione fino a pH alcalino (pH 9-11). I cristalli precipitati furono filtrati, lavati ed essiccati per ottenere il composto 3 sotto forma di polvere bianca. (7,2 g, resa: 98,2%).

Punto di fusione: 212-213°C.

Esempio 7

2-(2,5-diclorofenilcarbamoil)-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 7):

Piccole quantità di carbone attivo furono aggiunte al cloridrato di 2-(2,5-diclorofenilcarbamoil)-3-metil-5,6-diidro-imidazo[2,1-b]tiazolo (composto 8) (9,1 g, 0,025 M) disciolto in acqua (300 ml), si agitò per 10 minuti e si filtrò. Fu aggiunta piridina al filtrato sotto agitazione per aggiustare il pH ad un valore alcalino. I cristalli precipitati furono raccolti mediante filtrazione, lavati completamente con acqua ed essiccati per ottenere il composto 7 sotto forma di cristalli polverulenti bianchi. (8,7 g, resa: 95,6%).

Punto di fusione: 217-219°C.

Esempio 8

Il composto 5 ed i composti 24-38 furono sintetizzati secondo il metodo dell'esempio 4. La quantità dei materiali di partenza (composti 6 e 9-23) (0,025 M), la quantità di acqua utilizzata, il nome della base che è stata utilizzata per la neutralizzazione e la resa nei prodotti (composti 5 e 24-38) vengono riportati nella tabella 3 che segue. I punti di fusione e le caratteristiche sono riportati nella tabella 1.

TABELLA 3

I punti di fusione e le proprietà risultano dalla tabella 1

Materiale di partenza Comp. No.	usato g	acqua usata ml	base	No.	prodotto g (%)	
6	8,2	250	KOH	5	6,9	(96,0)
9	7,7	250	Ba(OH) ₂	24	6,8	(100)
10	8,6	250	Et ₃ N	25	7,3	(94,8)
11	8,1	250	Et ₃ N	26	7,0	(98,2)
12	8,2	250	α -picolina	27	7,3	(99,1)
13	8,6	250	4-dimetilamino- noperidina	28	7,2	(94,2)
14	8,5	250	γ -picolina	29	7,1	(93,6)
15	9,1	300	NaOH	30	8,0	(99,0)
16	9,4	250	NaOH	31	8,2	(97,3)
17	9,1	300	NaOH	32	7,8	(95,0)
18	9,1	300	N,N-dimetil- anilina	33	8,0	(97,1)
19	10,0	350	KOH	34	9,0	(99,4)
20	10,0	350	KOH	35	8,7	(96,7)
21	9,7	250	Na ₂ CO ₃	36	8,2	(93,2)
22	9,0	250	Na ₂ CO ₃	37	7,7	(95,3)
23	8,6	300	NaOH	38	7,6	(98,7)

*Esempio 9**Compresse (100 compresse)*

Composto 15	25 g
5 D-mannitolo J. P.	91 g
Amido di grano J. P.	53 g
CMC J. P.	200 mg
stearato di magnesio J. P.	1 g

10 La miscela sopra indicata fu posta in un miscelatore conformato a V e mescolata omogeneamente. La miscela fu granulata ad una grandezza di 20 mesh in un rullo del tipo a secco. Le compresse (1000 compresse, diametro 8,0 mm, spessore 2,6 mm, peso 170 mg) furono preparate con il procedimento diretto di compressione utilizzando una barra di incisione del tipo a piastra (diametro 8,0 mm).

*Esempio 10**Capsule (1000 capsule)*

Composto 15	25 g
20 D-mannitolo J. P.	91 g
amido di grano J. P.	63 g
CMC J. P.	200 mg
25 stearato di magnesio J. P.	1 g

30 La miscela sopra indicata fu posta in un miscelatore conformato a V e omogeneamente mescolata. La miscela fu granulata mediante un rullo del tipo a secco ed incapsulata in capsule dure No. 4. Il contenuto in peso, per ogni capsula era pari a 180 mg.