

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE C07 - A61
SUBCLASE D - K



180

COMO DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE 367.522 DEL 21-5-1969

388351

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: CHARLES E. FROSST & CO.

Residencia: 350 Selby Street, MONTREAL, Quebec, Canadá.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS COMPUESTOS DE 1,2,5-TIADIAZOL".

Prioridades: de las solicitudes de patente estadounidenses
No. 731.333 del 22 de Mayo de 1968; y
No. 818.090 del 21 de Abril de 1969.

MJ/S

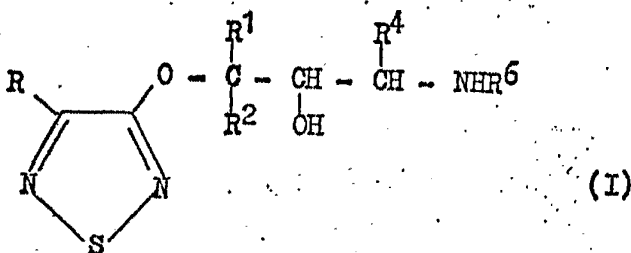
388351



1 Este invento se refiere a la preparación de
compuestos de 4- β -(amino sustituido)-2-hidroxipropoxi
-1,2,5-tiadiazol que están optativamente sustituidos en
la posición 3 del núcleo de tiadiazol. Estos compuestos
5 presentan propiedades de bloqueo β -adrenérgico y tienen
la marcada ventaja de tener una larga duración de acción
y de ser eficaces a niveles de dosificación muy bajos.
Son de especial interés los compuestos de 1,2,5-tiadiazol
en cuyo carbono de la posición 4 se encuentra unido un gru-
10 po 3-(amino sustituido)-2-hidroxipropoxi, en el que los
hidrógenos unidos a la cadena propílica pueden ser opta-
tivamente reemplazados por sustituyentes alquílicos in-
feriores. Los compuestos, especialmente cuando están adi-
cionalmente sustituidos en la posición 3 del núcleo de
15 1,2,5-tiadiazol, presentan unas propiedades de bloqueo
 β -adrenérgico especialmente deseables y, en general, aun-
que no necesariamente, los que llevan un sustituyente no
voluminoso unido a la posición 3 presentan propiedades
 β -adrenérgicas potentes pero de corta acción mientras que
20 los que contienen un sustituyente voluminoso unido a dicha
posición generalmente presentan propiedades de bloqueo
 β -adrenérgico potentes y de larga duración.

Los nuevos agentes de bloqueo β -adrenérgico de
este invento responden a la estructura:

388351



donde

R representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior C_{1-5} , alqueno inferior C_{2-5} , un grupo de estructura Y-X-Z (donde Y es un radical alquilo inferior C_{1-4} ó fenilalquilo inferior C_{1-4} , donde la porción fenilo puede estar sustituida optativamente con uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alquilo inferior C_{1-3} o alcoxi inferior C_{1-3} , X es oxígeno o azufre y Z es $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi inferior C_{1-5} , fenilo optativamente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo inferior C_{1-3} o alcoxi inferior C_{1-3} , fenilalquilo inferior C_{1-4} , fenilalquilo inferior C_{1-4} sustituido (donde la porción fenilo puede estar sustituida con uno ó más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alquilo inferior C_{1-3} o alcoxi inferior C_{1-3}), ó amino de estructura $-\text{NR}^7\text{R}^8$ (donde R^7 representa hidrógeno, alquilo inferior C_{1-4} ó hidroxialquilo inferior C_{2-4} , R^8 representa hidrógeno, alquilo inferior

388351



30 MAR

1
5
10
15
20
25

C_{1-4} , hidroxialquilo inferior C_{2-4} ó fenilo ó bien R^7 y R^8 pueden estar unidos entre sí ya sea directamente para dar un anillo de 3 a 7 miembros con el átomo de nitrógeno al que están unidos, cuyo anillo de 3 a 7 miembros puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo inferior C_{1-5} ó hidroxialquilo inferior C_{1-3} ó alternativamente R^7 y R^8 pueden estar unidos a través de un átomo de hidrógeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo de 5 ó 6 miembros con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, cuyo anillo puede estar sustituido con alquilo inferior C_{1-3} , adicionalmente R puede ser un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros unido a través de un átomo de carbono, conteniendo oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo y un grupo de estructura $R^{5'}HNCO$ donde $R^{5'}$ representa alquilo inferior C_{1-5} ;
 R^1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior C_{1-3} ;
 R^2 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior C_{1-3} ;
 R^4 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior C_{1-3} ;
 R^6 representa alquilo sustituido o no sustituido (que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo, halógeno, carboxi, alcoxi(C_{1-3})carbonilo, alcoxi



1 inferir, alcoxi(inferior)alcoxi, alquil(inferior)tio
C₁₋₄, dialquil(inferior)amino, pirrolidinilo, piper-
5 zinilo, piperidinilo, morfolino, tiazolidinilo, ó
tiazinilo, fenilo optativamente sustituido con 1 a 3
grupos iguales o diferentes seleccionados entre alcoxi
inferior C₁₋₃, halógeno o hidroxilo, fenoxi optativamen-
te sustituido con 1 a 3 grupos iguales o diferentes
seleccionados entre alcoxi inferior C₁₋₃, halógeno o
10 hidroxilo, un heterociclo de 1 a 6 miembros unido a
través de un átomo de carbono del núcleo y contien-
do oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo), fenilo
optativamente sustituido con alquilo inferior C₁₋₃ ó
un heterociclo nitrogenado de 5 ó 6 miembros como
15 pirrolidilo, piperidinilo, etc., cicloalquilo inferior
C₃₋₆ optativamente sustituido con alquilo inferior
C₁₋₃ ó con un anillo heterocíclico como un heteroci-
clo de 5 ó 6 miembros conteniendo nitrógeno y oxígeno
como heteroátomo o heteroátomos, un heterociclo de 5
ó 6 miembros con oxígeno, nitrógeno o azufre como
20 heteroátomo y unido a través de un átomo de carbono
del núcleo optativamente sustituido con un grupo al-
quilo inferior C₁₋₃ o con un anillo heterocíclico de
5 ó 6 miembros conteniendo nitrógeno o oxígeno como
heteroátomo o heteroátomos.

25 También forman parte del invento las sales de los

388351



30

1 compuestos de formula general (I). Los compuestos pueden ob-
tenerse en forma de isómeros opticos puros ó de sus mezclas.

5 Las sales adecuadas farmacológicamente aceptables del
producto I son sales de adición con ácidos derivadas de áci-
dos inorgánicos, por ejemplo, hidrocioruros, hidrobromuros,
fosfatos o sulfatos o sales derivadas de ácidos orgánicos,
por ejemplo oxalatos, lactatos, malatos, maleatos, formiatos,
acetatos, succinatos, tartratos, salicilatos, citratos, fenil-
acetatos, benzoatos, p-toluensulfonatos y otras sales como
10 las que forman productos relativamente insolubles que propor-
cionan una lenta liberación de material activo, por ejemplo
un 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato) y similares.

15 Los nuevos compuestos de 4- β -(amino sustituido)-2-
hidroxipropoxi-1,2,5-tiadiazol, estructura I, así como sus
productos intermedios que contienen un átomo de carbono asi-
métrico en la cadena de propileno se obtienen en forma de
compuestos racémicos que pueden ser separados en isómeros
ópticamente activos por métodos conocidos, por ejemplo for-
mando una sal con un ácido ópticamente activo, muchos de los
20 cuales son conocidos por los expertos en la técnica, tales
como ácidos tartárico, mandélico, cólico, O,O-di-p-toluoil-
tartárico, O,O-dibenzoiltartárico, ópticamente activos u otros
ácidos convencionalmente empleados para este fin. Los nue-
vos productos y los compuestos intermedios que contienen dos
25 o más átomos de carbono asimétricos en la cadena de propi-

388351



30

1 leno se obtienen como diestereoisómeros y, naturalmente,
cada diestereoisómero también puede ser obtenido como un
compuesto racémico que puede ser separado en sus isómeros
5 ópticamente activos por métodos conocidos como los descri-
tos anteriormente. La resolución de ciertos productos in-
termedios y productos finales representativos será descrita
en los ejemplos detallados. Todos los productos pueden ser
resueltos de forma similar y se entiende que las reivindi-
caciones abarcan los productos en forma de compuestos ra-
10 cémicos o diestereoisómeros, así como en forma de isómeros
ópticamente activos cuando sea apropiado.

Aunque todos los compuestos abarcados por la defini-
ción anterior poseen propiedades de bloqueo β -adrenérgico
del tipo antes discutido, los productos de estructura I en
15 los que R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno presentan unas propieda-
des de bloqueo β -adrenérgico en grado marcado y dentro de
este subgrupo de productos, los compuestos en los que R^6 es
un radical alquilo de cadena ramificada conteniendo de 3 a
5 átomos de carbono, preferiblemente saturado y sin sustituy-
20 yentes o con un sustituyente hidroxilo o alcoxilo unido a
la porción alquilo, así como los grupos alquinilo inferior
de cadena ramificada, presentan propiedades de bloqueo
 β -adrenérgico en alto grado.

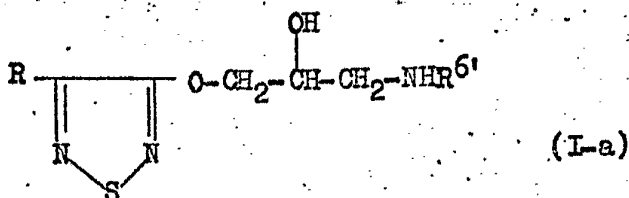
25 Un grupo preferido de productos, por lo tanto, puede
ser ilustrado por la estructura:

388351



30 MAY 1973

30 MAY 1973



5 donde R^{6'} tiene el significado más limitado dado en el párrafo anterior.

10 Dentro de cada uno de los subgrupos antes discutidos de productos, aquellos en los que el sustituyente en la posición 3, R, es un grupo no voluminoso como hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alqueno inferior y alcoxilo inferior, son generalmente agentes de bloqueo β-adrenérgico de acción corta mientras que cuando el sustituyente R es un sustituyente más voluminoso como cicloalquilo, fenilo, fenalquilo o el grupo -NR⁷R⁸ y especialmente cuando R⁷ y R⁸ están unidos entre sí ya sea directamente o a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre para formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos o cuando R es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros del tipo tal como está representado por 2-furilo, 2-o-3-tienilo, 2-pirrito y o-m-óppiridilo, los productos presentan generalmente unas propiedades de bloqueo β-adrenérgico de acción prolongada y están esencialmente exentos de propiedades simpatomiméticas.

15
20
25 Los agentes de bloqueo β-adrenérgico de acción corta y de acción prolongada son ambos valiosos en terapia y

388351



1 cada uno de ellos sirve las necesidades de ciertos pacien-
tes que requieren tratamiento con agentes que posean esta
propiedad.

5 El potencial de un producto como agente de bloqueo
 β -adrenérgico es evaluado convencionalmente mediante el
protocolo que ha sido empleado para determinar las propie-
dades de β -bloqueo de los compuestos de tiadiazol de este
invento. El protocolo empleado comprende la administración
intravenosa de dosis graduales del compuesto seleccionado
10 a unas ratas que después son tratadas con una dosis patrón
de isoproterenol, un producto conocido por sus propiedades
 β -estimulantes. Los valores DE_{50} de los productos represen-
tativos de este invento, determinados de acuerdo con este
protocolo, se encuentran en algunos de los ejemplos que si-
15 guen.

20 La aplicación clínica de los agentes de bloqueo
 β -adrenérgico es bien conocida por los médicos. Una apli-
cación de los nuevos productos de este invento, que consti-
tuye la mejor forma de uso de los productos conocida por
los solicitantes en este momento, es para el control de la
taquicardia que puede ser inducida por las drogas (por ejem-
plo por isoproterenol) o causada por condiciones fisiológi-
cas. Debido a la considerable cantidad de bibliografía que
se ha acumulado relativa al uso de los agentes de bloqueo
25 β -adrenérgico, los médicos pueden emplear los productos de

388351



30

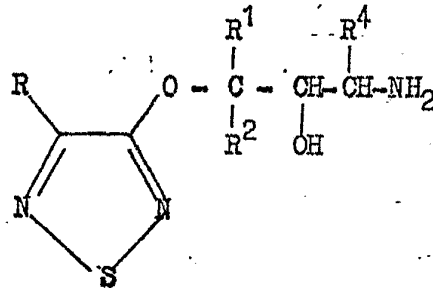
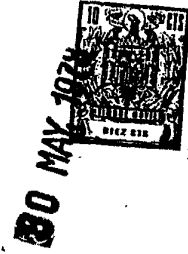
1 este invento en cualquiera de las condiciones conocidas
cuando es necesario un agente de acción corta o de acción
prolongada, por ejemplo como en el tratamiento de la an-
gina de pecho.

5 Los productos pueden ser preparados en formulacio-
nes farmacéuticas adecuadas para administración oral o
parentérica, preferiblemente en forma de tabletas, solu-
ciones, suspensiones y emulsiones. Los 1,2,5-tiadiazoles
pueden ser formulados en forma de la base libre o en for-
10 ma de sus sales en combinación o mezcla con excipientes
farmacéuticos sólidos o líquidos, orgánicos y/o inorgáni-
cos. En la preparación de formulaciones adecuadas de es-
tos productos no aparecen problemas especiales y son com-
pletamente adecuados los métodos generalmente empleados
15 para este fin, que son conocidos por los expertos en esta
técnica. Si se desea, los compuestos pueden ser administra-
dos o formulados junto con otros ingredientes activos. Puen-
den proporcionarse unidades de dosificación de unos 2 a
20 10 mg para el ajuste sintomático de la dosis por el médico,
según la edad y el estado del paciente.

Los nuevos productos de tiadiazol (I) se obtienen de
acuerdo con el invento haciendo reaccionar un compuesto de
formula general:

25

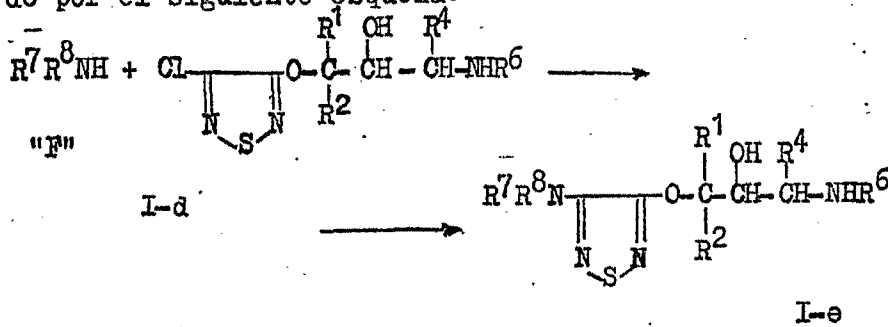
388351



con un haluro orgánico de fórmula general R⁶-halógeno y, a continuación, si así se desea, se someten los productos (I) obtenidos a uno o varios de los siguientes tratamientos en el orden deseado:

- a) En el caso de que R represente cloro o bromo, reacción con una amina de fórmula general HNR⁷R⁸ para la obtención de compuestos (I) en los que R representa -NR⁷R⁸;
- b) Formación de sales;
- c) Resolución de los racematos en sus isómeros ópticamente activos para la obtención de isómeros ópticos puros, durante o al final del procedimiento descrito.

Un tratamiento posterior de los compuestos así obtenidos, que puede reaccionar optativamente es el representado por el siguiente esquema:



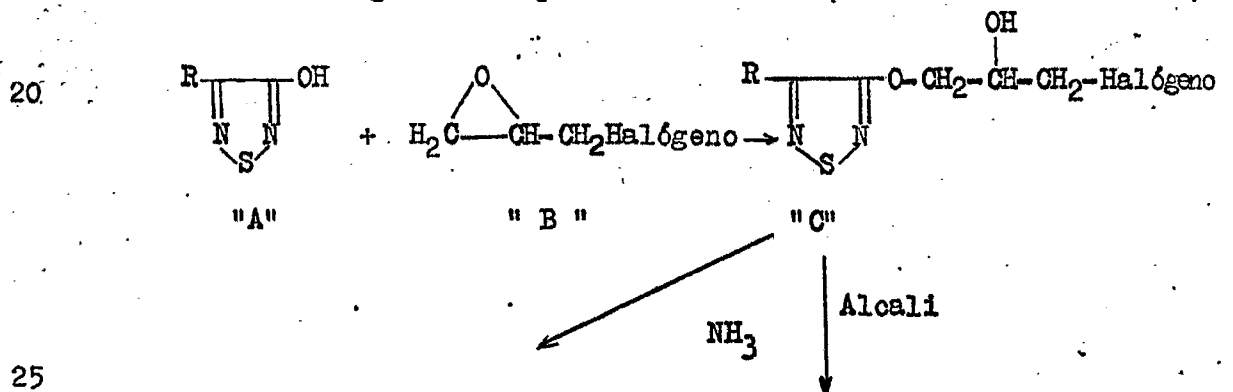
388351



30

1 En este tratamiento posterior se efectua la reacción
 del tiadiazol (I-d) (preparado por el procedimiento del in-
 .vento) con una amina "F", con lo que se obtiene el corres-
 pondiente producto R- sustituido (I-#). Cuando la amina "F"
 5 es una amina primaria o secundaria, la reacción se lleva a
 cabo ventajosamente bajo presión; sin embargo, cuando la
 amina es un heterociclo del tipo definido anteriormente, la
 reacción tiene lugar en ausencia de presión calentado las
 sustancias reaccionantes a una temperatura comprendida en-
 10 tre 100-150°C pero preferiblemente a una temperatura compren-
 dida entre unos 125° y 135°C. Generalmente, se utiliza un
 ligero exceso de la amina "F" por sus propiedades disolven-
 tes y se ha encontrado que se obtienen resultados óptimos
 empleando alrededor de 3 a 5 moles de amina. Naturalmen-
 15 te, pueden utilizarse cantidades mayores, si así se desea,

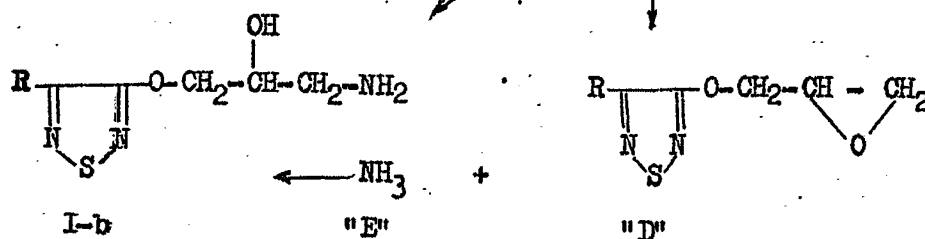
Los compuesto utilizados en el procedimiento del in-
 .vento como materiales de partida pueden obtenerse de acuer-
 do con el siguiente esquema de reacción:



388351



80



10

15

20

25

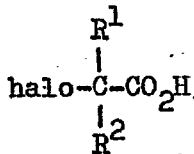
El 3-R-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol (A) se trata con epiclorhidrina o epibromhidrina (B) para dar el producto "C" que puede ser separado de la mezcla de reacción por extracción con éter. En el caso ideal, la epihalohidrina se utiliza en exceso por sus propiedades disolventes y la reacción transcurre a la temperatura ambiente o con calefacción hasta unos 90°C, obteniéndose los resultados óptimos calentando a una temperatura comprendida entre 55° y 70°C. La reacción de "A" y "B" es facilitada además por la presencia de trazas de una base que sirve como catalizador, siendo los catalizadores preferidos la piperidina, hidrocioruro de piperidina, piridina u otras bases heterocíclicas. Después de la extracción, el producto intermedio "E" se sacude con solución acuosa alcalina para dar el epóxido "D". Se prefieren las soluciones acuosas de hidróxi sódico o potásico a una concentración del 20% aproximadamente, para obtener los mejores rendimientos. El tratamiento del epóxido "D" con amoniacó proporciona el producto de tiadiazol deseado I-b. Es conveniente emplear un exceso de amoniacó por sus propiedades disolventes; siendo adecuado

388351



1 de 3 a 5 moles de amoniaco para obtener muy buenos rendi-
 mientos del producto deseado. Naturalmente, si se desea,
 pueden emplearse cantidades mayores. Esta operación puede
 5 realizarse a una temperatura comprendida aproximadamente
 entre la temperatura ambiente y 90°C, aunque se prefiere
 emplear temperaturas entre 60° y 70°C aproximadamente.

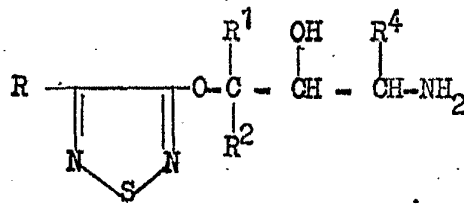
Cuando una cualquiera o más de las variables R¹,
 R² y R⁴ es un grupo alquilo inferior, el producto I pue-
 de ser preparado por reacción de la sustancia de partida
 10 "A" con un ácido α-haloalcanoico de estructura



15 para dar un 3-R-4-α-carboxialcoxi-1,2,5-tiadiazol que se
 convierte por métodos convencionales en el cloruro de
 ácido. La reacción del cloruro de ácido con un diazoal-
 cano de estructura R⁴CH-N₂ da el 3-R-4-(3-cloro-3-R⁴-2-
 oxo-1-R¹-1-R²-propoxi)-1,2,5-tiadiazol que, por reduc-
 ción, preferiblemente con borohidruro sódico, da el pro-
 20 ducto intermedio "C" que se convierte en el tiadiazol
 I-c por los procedimientos antes descritos. Naturalmente,
 este método alternativo puede ser empleado para la prepa-
 ración de los productos donde R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.



30 MAR



(I-c)

Muchos de los tiadiazoles de partida "A" son com-
 puestos conocidos o pueden ser preparados a partir de sus
 sustancias iniciales conocidas. En general, el procedimiento
 para la preparación de los tiadiazoles "A" comprende la
 reacción de un R-ClCH-CONH_2 con hidróxido amónico para
 dar el correspondiente hidrocloruro de $\alpha\text{-R-}\alpha\text{-aminoaceta-}$
 mida que, cuando se hace reaccionar con SCl_2 , S_2Cl_2 ,
 SOCl_2 o tionilanilina, forma el tiadiazol "A" deseado.
 Algunas veces es más conveniente preparar la $\alpha\text{-aminoaceta-}$
 mida a partir de un $\alpha\text{-aminoácido}$ como un $\text{R-CH(NH}_2\text{)-CO}_2\text{H}$
 por tratamiento con cloruro de acetilo en metanol para
 formar el éster, que por tratamiento con un gran exceso
 de hidróxido amónico forma la $\alpha\text{-aminoacetamida}$ deseada
 que después puede ser tratada con SCl_2 , S_2Cl_2 , SOCl_2 o
 tionilanilina para dar el tiadiazol "A".

Pueden introducirse varias modificaciones en los
 métodos preferidos anteriores para la preparación de los
 productos de este invento. Por ejemplo, cuando el material
 de partida "A" del esquema de reacción anterior es el
 3-cloro- (o bromo)-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, puede hacerse

388351



1 reaccionar con el producto "F" introduciendo con ello el grupo $-NR^7R^8$ deseado en la posición 3 del núcleo de tiadiazol.

5 Los siguientes ejemplos ilustrarán los productos representativos de este invento preparados por los procedimientos antes descritos; por lo tanto, los siguientes ejemplos no deben ser considerados limitativos de la preparación de cualquier compuesto particular al método descrito en el ejemplo, ya que estos ejemplos se dan simplemente para ilustrar los mejores métodos actualmente
10 conocidos por los solicitantes para la preparación de los nuevos tiadiazoles de este invento.

EJEMPLO 1

3-Morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol

15 Una solución de 260 g (1 mol) de 3-morfolino-4-(3-amino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol en dioxano se trata lentamente con 0,4 moles de cloruro de terc-butilo a 50-60°C, con intensa agitación. Después se añade una
20 solución de 23 g (0,4 moles) de hidróxido potásico en 20-25 ml de agua y la sal precipitada se separa por filtración. El filtrado se concentra a sequedad y el producto se purifica por recristalización, dando 3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol. El producto se disuelve en éter dietílico anhidro y se trata con un exceso de ácido
25

388351



1 clorhídrico en éter dietílico, con lo que se obtiene un
producto cristalino, p.f. 151-161°C. Por recristaliza-
ción de este material en acetona/éter dietílico anhidro,
se obtiene hidrocloruro de 3-morfolino-4-(3-terc-butil-
5 amino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol, p.f. 161-163°C
(DE₅₀ = 0,013 mg/kg).

 Análisis para C₁₃H₂₅ClN₄O₃S:

 calculado: C, 44,25; H, 7,14; Cl, 10,05;
 N, 15,88; S, 9,08 %.

10 encontrado: C, 43,95; H, 7,50; Cl, 10,52;
 N, 15,82; S, 9,34 %.

 En otra preparación de acuerdo con el procedi-
miento anterior se obtiene la base libre, 3-morfolino-
4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol,
15 p.f. 72-75°C. Por recristalización en éter di-isopropíli-
co se obtiene el producto de p.f. 71,5-72,5°C.

 Análisis para C₁₃H₂₄N₄O₃S:

 calculado: C, 49,34; H, 7,64; N, 17,71;
 S, 10,13 %.

20 encontrado: C, 49,36; H, 7,51; N, 17,50;
 S, 10,11 %.

 El material de partida utilizada en el Ejemplo
1 puede ser obtenido de la siguiente forma:

25 Una solución de 5,0 g (26,7 milimoles) de 3-
morfolino-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol en 18,95 ml de meti

388351



1 lato sódico metanólico 1,41N se trata con 10,5 ml (134
milimoles) de epíclorhidrina y la mezcla se agita a 25°C
durante 16 horas. El cloruro sódico precipitado se sepa-
ra por filtración y se lava con metanol. El filtrado se
5 evapora a vacío, quedando como residuo un aceite. El acei-
te se recoge en 50 ml de metanol y se trata con 5 ml de
solución concentrada de hidróxido amónico. Después de de-
jar en reposo durante 48 horas, la solución se concentra
a sequedad.

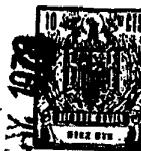
10 RESOLUCION DEL PRODUCTO DEL

EJEMPLO 1

Sección 1

15 Preparación de maleato hidrógeno de (-)-3-morfolino-4-(3-
terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol óptica-
mente activo

20 Se disuelven 11,7 g (0,038 moles) de 3-morfolino-4-
(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol racé-
mico del Ejemplo 1 y 2,8 g (0,0187 moles) de ácido (+)-
tartárico ($[\alpha]_D^{28} + 12,9^\circ$, c = 20 en H₂O) en 200 ml de
acetona caliente conteniendo 20 ml de agua y se envejece
con agitación a la temperatura ambiente durante un fin de
semana, Por filtración del precipitado cristalino se ob-



1 tienen 9,6 g de (+)-tartrato de di[3-morfolino-4-(3-terc-
butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol], p.f. 181-
5 183°C ($[\alpha]_D^{28} + 12,9^\circ$, $c = 1,82$ en CH_3OH). Por recris-
talización de 9,2 g de este tartrato en 125 ml de aceto-
na caliente conteniendo 12,5 ml de agua se obtienen 6,4 g
de producto sólido, p.f. 179,5-181°C ($[\alpha]_D^{28} + 13,5^\circ$,
c = 2,32 en CH_3OH). Una muestra de 6,3 g de este sólido
se agita en un embudo de decantación con 45 ml de hidróxi-
do amónico 1 N y 100 ml de éter, durante 10 minutos. La
10 capa acuosa se extrae con dos porciones de 100 ml de éter.
Los extractos etéreos combinados se lavan con dos porcio-
nes de 20 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico,
se filtran y se concentran a vacío dando 5 g de 3-morfoli-
no-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol
15 no cristalino, ($[\alpha]_D^{28} - 1,82^\circ$, $c = 2,45$ en CH_3OH). Una
mezcla de esta base y 1,84 g de ácido maleico se disuelve
en 240 ml de alcohol etílico caliente y se deja envejecer
a la temperatura ambiente, con agitación, durante 18 horas.
Por filtración del sólido cristalino se obtienen 4,96 g de
20 maleato hidrógeno de 3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-
hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol, p.f. 211-214°C ($[\alpha]_D^{28} +$
 $0,45^\circ$, $c = 2,8$ en CH_3OH). Los líquidos madres se ca-
lientan a reflujo con 100 mg de carbón activo decolorante
"Darco" durante 5 minutos, se filtra en caliente y se con-
25 centra hasta 30 ml. Esta solución se envejece a la tempe-

388351



1 ratura ambiente con agitación durante 18 horas para dar
1,029 g de maleato hidrógeno de (-)-3-morfolino-4-(3-
5 terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol, cristalino p.f.
205-207°C, ($[\alpha]_D^{28} + 4,17^\circ$, $c = 2,99$ en CH_3OH). Los lí-
quidos madres se diluyen con 100 ml de éter, de donde se
recogen por filtración 350 mg adicionales de producto,
p.f. 203-204°C. Una muestra de 321 mg se recristaliza en
3 ml de alcohol etílico dando 270 mg de maleato hidrógeno
10 de (-)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-
1,2,5-tiadiazol, p.f. 202-203°C. ($[\alpha]_D^{28} + 5,0^\circ$ $c = 3,02$
en CH_3OH). El espectro infrarrojo de esta muestra es
idéntico al del maleato hidrógeno racémico.

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$:

Calculado: C, 47,21; H, 6,53; N, 12,95; S, 7,41;

15 Encontrado: C, 47,57; H, 6,56; N, 12,86; S, 7,48.

Sección 2

Preparación de (-)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hi-
droxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol ópticamente activo a partir
de su sal maleato hidrógeno dextrógira

20 En un embudo de decantación se sacuden durante 5 mi-
nutos 100 mg de maleato hidrógeno de (-)-3-morfolino-4-
(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol
($[\alpha]_D^{28} + 5,0^\circ$, $c = 3,02$ en CH_3OH), (procedente de la
Sección 1), 100 ml de éter y 20 ml de hidróxido amónico
25 1 N. La capa acuosa se extrae con 50 ml adicionales de



1 éter y los extractos etéreos combinados se lavan con dos
 2 porciones de 20 ml de agua, se secan sobre sulfato magné-
 3 sico, se filtran y se concentran a vacío dando 70 mg de
 4 (-)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-
 5 1,2,5-tiadiazol oleoso ($[\alpha]_D^{28} - 4,32^\circ$, $c = 5,13$ en
 CH_3OH).

Sección 3

Resolución con ácido (-)-tartárico

10 Siguiendo el procedimiento de resolución descrito
 en la anterior Sección 1, pero sustituyendo el ácido (+)-
 tartárico de dicha Sección por una cantidad igual de áci-
 do (-)-tartárico, la resolución de 3-morfolino-4-(3-terc-
 butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol da el malea-
 to hidrógeno de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-
 15 hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol, ($[\alpha]_D^{28} - 4,4^\circ$, $c = 2,56$
 en CH_3OH). Mediante una nueva recristalización fracciona-
 da se obtiene un aumento a $[\alpha]_D^{28} - 5,0^\circ$ para la sal de
 maleato hidrógeno.

Sección 4

20 Preparación de (+)-3-morfolino-4-(terc-butilamino-2-hidro-
xipropoxi)-1,2,5-tiadiazol a partir de
su sal maleato hidrógeno levógira

25 Sustituyendo el maleato hidrógeno de (-)-3-morfo-
 lino-4-(3-terc-butilamino-2-hidróxiopoxi)-1,2,5-tiadia-
 zol empleado en la Sección 2 por el maleato hidrógeno de

388351



1 (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-
propoxi)-1,2,5-tiadiazol preparado en la forma descrita en la an-
terior Sección 13 y siguiendo el mismo procedimiento des-
crito en la Sección 12, se obtiene (+)-3-morfolino-4-(3-
5 terc-butilamino-2-hidroxi-
propoxi)-1,2,5-tiadiazol,
([α]_D^{28°} + 4,32°, c = 5,13 en CH₃OH).

PREPARACION ALTERNATIVA DE ISOMEROS OPTICAMENTE ACTIVOS

DEL PRODUCTO DEL EJEMPLO 1

10

Conversión de (+)-3-cloro-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-
propoxi)-1,2,5-tiadiazol en (+)-3-morfolino-4-(3-terc-bu-
tilamino-2-hidroxi-
15 propoxi)-1,2,5-tiadiazol

Sección 5

Preparación de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hi-
droxi-
20 propoxi)-1,2,5-tiadiazol

15

20

25

Se calienta durante 4 horas a 135-140°C una mezcla de 5,3 g (20 milimoles de p.f. 58,5-62,5°C) de (+)-3-cloro-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-
25 propoxi)-1,2,5-tiadiazol y 26,5 ml de morfolina recién destilada. La mezcla enfriada se refrigera durante la noche y el sólido precipitado se recoge, se lava con éter dietílico anhidro y se seca dando 2,18 g (88,3 %) de hidrocloreto de morfolina. El filtrado y los líquidos de lavado se combinan y se evaporan dando un producto oleoso. Esta sustancia se disuelve en 150 ml de éter dietílico, se lava varias veces con agua y se evapora a sequedad dando 5,7 g

388351



1 de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Sección 6

5 Preparación de maleato hidrógeno de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol

10 Una solución caliente de 5,7 g (18 milimoles) de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol en 10 ml de isopropanol se trata con una solución caliente de 2,09 g (18 milimoles) de ácido maleico en 10 ml de isopropanol. La solución se deja enfriar, se dejan transcurrir 2 horas a 5°C y los sólidos se recogen para dar 6,7 g (86 %) de maleato hidrógeno de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol, p.f. 192-194°C (desc.) ($[\alpha]_D^{20} - 4,3^\circ$, c = 3,3 en CH₃OH). Por cristalización de este producto en etanol anhidro se obtienen 3,85 g de maleato hidrógeno de (+)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol, p.f. 201-202°C, ($[\alpha]_D^{20} - 5,57^\circ$, c = 3,35 en CH₃OH). (DE₅₀ = 0,0066 mg/kg).

15

20

25

388351



1 Conversión de (-)-3-cloro-4-(3-terc-butilamino-2-hidro-
xipropoxi)-1,2,5-tiadiazol en (-)-3-morfolino-4-(3-terc-
butilamino-2-hidroxiropoxi)-1,2,5-tiadiazol

Sección 7

5 Preparación de (-)-3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-
hidroxiropoxi)-1,2,5-tiadiazol

10 Siguiendo el procedimiento descrito en la Sección
15, una mezcla de 6,9 g (26 milimoles de material de p.f.
57-60°) de (-)-3-cloro-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-
propoxi)-1,2,5-tiadiazol y 34,5 ml de morfolina recién
destilada se calienta a 135-140°C durante 4 horas y el
producto se aísla dando 7,2 g de (-)-3-morfolino-4-(3-
terc-butilamino-2-hidroxiropoxi)-1,2,5-tiadiazol en for-
ma de aceite ligeramente amarillo.

15

Sección 8

Preparación de maleato hidrógeno de (-)-3-morfolino-4-
(3-terc-butilamino-2-hidroxiropoxi)-1,2,5-tiadiazol

20

Se tratan 7,2 g de (-)-3-morfolino-4-(3-terc-bu-
tilamino-2-hidroxiropoxi)-1,2,5-tiadiazol oleoso en
13 ml de isopropanol con una solución de 2,65 g (22,8 mi-
limoles) de ácido maleico en 13 ml de isopropanol para
dar 9,04 g (80%) de maleato hidrógeno de (-)-3-morfoli-
no-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiropoxi)-1,2,5-tiadiazol
crudo, p.f. 190-193,5°C. Mediante cristalización fraccio-

25



1 nada cuidadosa de este material en etanol se obtienen
5,0 g de maleato hidrógeno de (-)-3-morfolino-4-(3-terc-
butilamino-2-hidroxiopoxi)-1,2,5-tiadiazol, p.f. 201,5-
202,5°C (desc.), (α_D^{22} + 5,30°, c = 3,3 en CH₃OH).
5 Mediante una nueva recristalización en el mismo disol-
vente se obtiene un producto con un p.f. 201-202°C
(desc.), (α_D^{22} + 5,56°, c = 3,2 en CH₃OH), (DE₅₀ =
0,088 mg/kg).

Los productos adicionales de este invento que
10 se preparan ventajosamente por el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1 están identificados en las siguientes
Tablas I y II. Estos productos se sintetizan siguiendo
el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyen-
do el 3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxiopoxi)-
15 1,2,5-tiadiazol por la sustancia reaccionante correspon-
diente en la que R y R⁷ y R⁸ tienen el significado indi-
cado en las Tablas I y II respectivamente, empleando R⁶-
halógeno en lugar del cloruro de terc-butilo del Ejemplo
1. Los grupos R⁶, R⁷ y R⁸ identificados para los mate-
20 riales de partida son retenidos en el producto final para
el que se dan las propiedades físicas.

25



388351



T A B L A 1

Ej. No	R	R ⁶ .	Fórmula Empírica
2	H	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	C ₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ S
3	Cl	-CH(CH ₃) ₂	C ₈ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S.HCl
4	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ S.HCl
5	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₃	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₂ S.HCl
6	C ₂ H ₅	-C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S.HCl
7	C ₂ H ₅ O	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ S.HCl
8	C ₂ H ₅ O	-C(CH ₃) ₃	C ₁₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ S.HCl
9	C ₂ H ₅ O	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	C ₁₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ S.HCl
10	C ₂ H ₅ O	-C(CH ₃) ₂ C=CH	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₃ S.HCl
11	C ₆ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S.HCl
12	C ₆ H ₅	-C(CH ₃) ₃	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S.HCl
13	C ₆ H ₅ CH ₂	-C(CH ₃) ₃	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S.HCl

388351



T A B L A 1 (continuación)

Ej. No	p.f. RC	A n a l i s i s : (%)				DE ₅₀ mg/kg	
		C	H	Cl	N		
5	94-96	C	43,70	6,93		16,99	4,8
		E	43,21	7,13		16,66	
	153-155	C	32,65	5,25	24,60	14,58	0,12
		E	33,20	5,65	24,56	14,43	
	144,5- 145,5	C	42,62	7,15	12,58	14,91	0,04
		E	42,50	6,93	12,66	14,81	
10	137-138	C	44,63	7,49	11,98	14,20	0,05
		E	44,67	7,81	12,23	13,96	
	125-127	C	42,37	7,11	11,37	13,47	0,3
		E	42,88	6,95	11,71	13,26	
	167-170	C	40,33	6,77		14,11	0,035
		E	40,44	6,82		13,87	
	147-149	C	42,37	7,11		13,47	0,057
		E	42,80	7,08		13,02	
15	168-169	C	42,23	7,42	10,88	12,39	5,3
		E	43,99	7,45	11,36	13,08	
10	130-131	C	44,79	6,26	11,02	13,06	0,08
		E	44,79	6,65	11,33	12,98	
	165-167	C	50,98	6,12	10,75	12,74	0,08
		E	51,09	6,33	11,05	12,92	
20	168- 170,5	C	52,39	6,45	10,39	12,22	0,02
		E	52,12	6,40	10,57	12,35	
	122-123	C	53,42	6,76	9,90	11,74	0,12
		E	53,59	6,79	10,36	11,66	

C = valor calculado

E = valor encontrado

25

388351



1

T A B L A II

5

Ej. Nº	R ⁷	R ⁸	R ⁶	Fórmula Empírica
14	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$		$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S.HCl}$
15	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N(CH}_3\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$		$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
16	$\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$		$(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S.HCl}$
17	$\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$		$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S.HCl}$
18	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-CH(OH)-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$		$(\text{CH}_3)_3\text{C-}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

10

15

20

Ej. Nº	p.f. gC	A n a l i s i s : (%)					DE ₅₀ mg/kg
		C	H	Cl	N	S	
14	168,5 - 170,5	C 42,54	6,84	10,46	16,53	9,46	0,13
		E 42,36	7,48	10,64	16,70	9,60	
15	205	C 40,00	7,43	16,87	16,75	7,63	
		E 39,92	7,36	16,80	16,65	7,62	

25

388351



30 M

1

T A B L A II (Continuación)

5

Ej. No	p.f. °C	A n a l i s i s : (%)					DE ₅₀ mg/kg
		C	H	Cl	N	S	
16	169 - 170,5	C 46,35	7,48	10,52	16,63	9,52	0,13
		E 46,71	7,32	10,58	16,40	9,42	
17	171-172	C 47,92	7,76	10,10	15,97	9,14	0,03
		E 48,06	8,29	10,29	16,04	9,40	
18	171-173	C 48,42	6,77		12,55	7,18	0,033
		E 48,33	6,83		12,34	7,21	

10

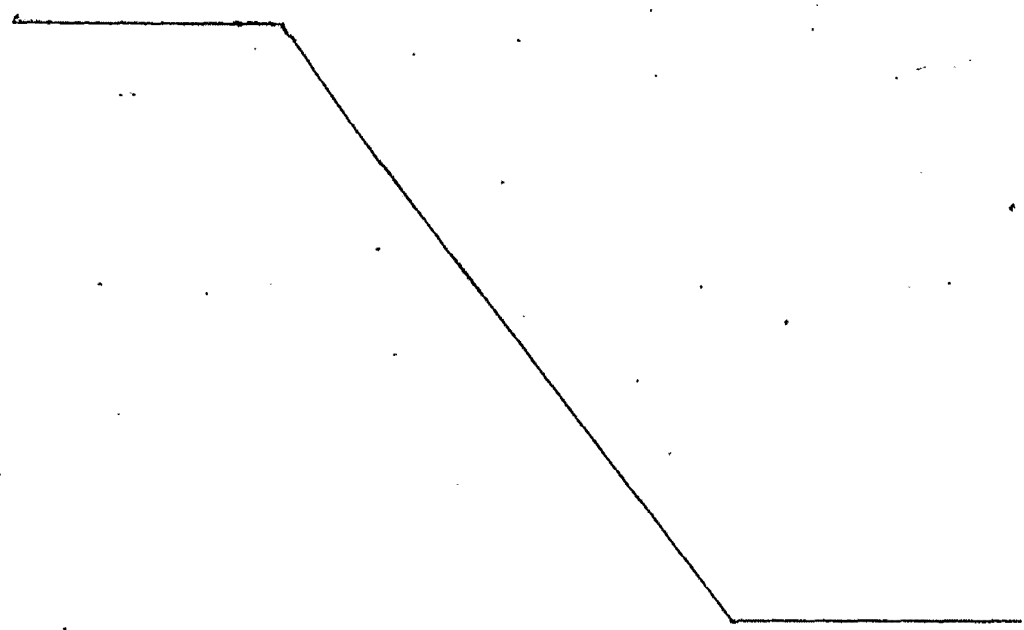
C = valor calculado

E = valor encontrado

15

20

25



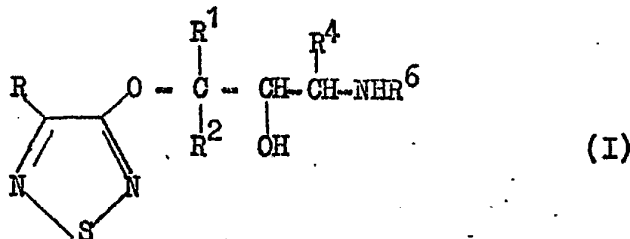
388351



30 MAR

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 1,2,5-tiadiazol de formula general:



donde

10 R está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno halógeno, alquilo inferior C₁₋₅, alqueno inferior C₁₋₅, un grupo de estructura Y-X-Z- (donde Y es alquilo inferior C₁₋₄ o fenilalquilo inferior C₁₋₄, donde la porción fenilo esta sustituida con uno o mas átomos de halógeno o grupos hidroxilo, alquilo inferior C₁₋₃ ó alcoxil inferior C₁₋₃, X representa oxígeno o azufre y Z representa -CH₂- o -CH₂-CH₂-); cicloalquilo C₃₋₆, alcoxil inferior C₁₋₅, fenilo óptativamente sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo inferior C₁₋₃ ó alcoxil inferior C₁₋₃, fenilalquilo inferior C₁₋₄, fenilalquilo inferior C₁₋₄ sustituido (donde la porción fenilo esta sustituida con uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxialquilo inferior C₁₋₃ ó alcoxil inferior C₁₋₃) ó amino de estructura -NR⁷R⁸ (donde R⁷ representa hidrógeno, alquilo

15

20

25

mc



30 M

- 1 inferior C_{1-4} o hidroxialquilo inferior C_{2-4} , R^8 re-
 presenta hidrógeno, alquilo inferior C_{1-4} , hidroxial-
 quilo inferior C_{2-4} o fenil, R^7 y R^8 pueden estar
 5 unidos entre sí directamente para formar un anillo de
 3 a 7 miembros con el nitrógeno al que están enlazados,
 cuyo anillo de 3 a 7 miembros puede estar opta-
 tivamente sustituido con uno o más grupos alquilo in-
 ferior C_{1-5} o hidróxi-alquilo inferior C_{1-3} o alter-
 nativamente R^7 y R^8 pueden estar unidos a través de
 10 un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre para formar
 un anillo de 5 ó 6 miembros con el átomo de nitrógeno
 al que están enlazados, cuyo anillo puede estar opta-
 tivamente sustituido con alquilo inferior C_{1-3} , adi-
 cionalmente R puede ser un anillo heterocíclico de
 15 5 o 6 miembros unido a través de un átomo de carbono
 y conteniendo oxígeno, nitrógeno o azufre como hetero-
 átomo y un grupo de estructura $R^{5'}\text{HNCO}$, donde $R^{5'}$ re-
 presenta alquilo inferior C_{1-5} ;
 R^1 esta seleccionado entre el grupo formado por hidróge-
 20 no y alquilo inferior C_{1-3} ;
 R^2 esta seleccionado entre el grupo formado por hidróge-
 no y alquilo inferior C_{1-3} ;
 R^4 esta seleccionado entre el grupo formado por hidróge-
 no y alquilo inferior C_{1-3} ;
 25 R^6 esta seleccionado entre el grupo formado por alquilo

ME

388351



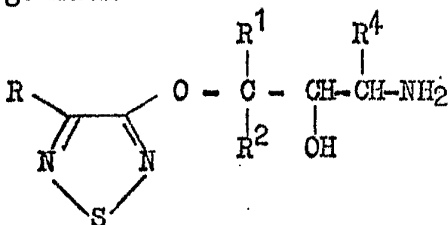
5

1 saturado o insaturado (optativamente sustituido con uno
o más grupos seleccionados entre hidroxí, halógeno,
carboxi, alcoxi-carbonilo C_{1-3} , alcoxi inferior, alcoxi-
(inferior)alcoxi, alquil(inferior)tio C_{1-4} , dialquil-
5 (inferior)amino, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidi-
nilo, morfolino, tiazolidinilo o tiazinilo, fenilo óp-
tativamente sustituido con uno a tres grupos iguales o
diferentes seleccionados entre alcoxi inferior C_{1-3} ,
halógeno o hidroxí, fenoxi optativamente sustituido
10 con 1 a 3 grupos iguales o diferentes seleccionados
entre alcoxi inferior C_{1-3} , halógeno o hidroxí, un
heterociclo de 5 o 6 miembros unido a través de un
carbono del núcleo y conteniendo oxígeno, nitrógeno
o azufre como heteroátomo), fenilo optativamente sus-
15 tituido con alquilo inferior C_{1-3} o un heterociclo
nitrogenado de 5 o 6 miembros como pirrolidilo o
piperidinilo, cicloalquilo inferior C_{3-6} optativamen-
te sustituido con alquilo inferior C_{1-3} o un anillo
heterocíclico, tal como un heterociclo de 5 o 6 miem-
20 bros conteniendo nitrógeno, y oxígeno como heteroátomo
o heteroátomos, un heterociclo de 5 o 6 miembros con-
teniendo oxígeno, nitrógeno o azufre como heteroátomo
y estando unido a través de un carbono del núcleo y
optativamente sustituido con alquilo inferior C_{1-3} o
25 un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros conteniendo

ME



1 nitrógeno y oxígeno como heteroátomo o heteroátomos,
 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto
 de formula general



10 con un haluro orgánico de formula general R^6 -halógeno, y
 someter, si así se desea, el producto (I) obtenido a uno
 o varios de los siguientes tratamientos, en el orden desea-
 do:

- 15
- a) En el caso de que R represente cloro o bromo, reacción
 con una amina de formula general HNR^7R^8 para la obten-
 ción de compuestos (I) en los que R representa $-\text{NR}^7\text{R}^8$;
 - b) Formación de las sales;
 - c) Resolución de los racematos en sus isómeros ópticamen-
 te activos para la obtención de los isómeros ópticos
 puros, durante o al final del procedimiento descrito.

20 2. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
 la obtención de 3-morfolino-4-(3-terc-butilamino-2-hidroxi-
 propoxi)-1,2,5-tiadiazol, caracterizado porque como com-
 puesto de formula general (II) se emplea 3-morfolino-4-
 (3-amino-2-hidroxipropoxi)-1,2,5-tiadiazol y como haluro
 orgánico de formula general R^7 -halógeno se emplea un haluro
 25 de terc-butilo, especialmente cloruro de terc-butilo.

388351



1 3. Se reivindica por último, como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solici-
ta: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUES-
TOS DE 1,2,5-TIADIAZOL".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y
cuatro páginas mecanografiadas.

10 Madrid, 16 Febrero 1971
BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

mce