

21



P.- 53.611
Nº 1527 E

MEMORIA DESCRIPTIVA **412886**

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

Int. Cl.: C07D/A61K

entidad francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París 7^o,
Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE
ACIDOS TIAZOLCARBOXILICOS"

(Clase Internacional C07d)

6-3-73

412886

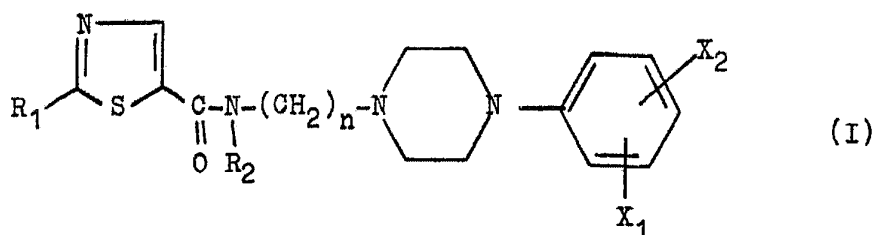


La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de ácidos tiazolcarboxílicos.

Se conocían ya, por la Patente Belga nº
5 .736.219, ácidos tiazol-5-carboxílicos dotados de actividad vasodilatadora e hipolipemiante.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de amidas derivadas de ácidos tiazolcarboxílicos de fórmula general I :

10



15

en la cual R_1 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo
20 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, X_1 y X_2 representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcoholo, alcoholoxi o alcoholitio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo, y n representa un número entero que puede variar de 2 a 5, así
25

7-3-73



como de sus sales de adición con los ácidos.

5 Cuando R_1 es un radical alcoholilo, se trata, por ejemplo, de un radical metilo, etilo, n-propilo, n-butilo ó n-pentilo; cuando R_2 , X_1 ó X_2 representan un radical alcoholilo, se trata, por ejemplo, de un radical metilo ó etilo; cuando X_1 ó X_2 representan un átomo de halógeno, se trata, por ejemplo, de un átomo de flúor, de cloro o de bromo; cuando X_1 ó X_2 representan un grupo alcoholoxi o alcoholitio, el radical alcoholilo de estos grupos es, por ejemplo, un radical metilo ó etilo.

10 Entre los compuestos de fórmula general I, se citarán, en especial, aquellos en los cuales X_1 es un radical o-metoxi y X_2 es un átomo de hidrógeno, y, entre estos últimos compuestos, aquellos en los que R_1 es un radical etilo, propilo, ó fenilo, R_2 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y n es igual a 2 ó 4.

15 Se pueden citar en particular los compuestos de fórmula general I, y sus sales de adición, descritos en los ejemplos 1 a 6 que figuran más adelante. Las sales de adición de los compuestos de fórmula general I son las formadas con los ácidos minerales u orgánicos, siendo estos últimos especialmente los ácidos carboxílicos o los ácidos sulfónicos.

20 Los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, poseen

412886



propiedades farmacológicas interesantes; estos compuestos presentan en especial una actividad α -adrenolítica. A diferencia de los ácidos de donde derivan, no presentan actividad vasodilatadora periférica notable. Manifiestan, además, una actividad sedante.

Estos nuevos productos son utilizables en terapéutica en especial en el tratamiento de la hipertensión. Pueden ser administrados por vía bucal, perlingual, parenteral o rectal.

A este efecto, pueden ser presentados en forma de comprimidos, comprimidos sublinguales, grageas, cápsulas, cápsulas duras de gelatina, soluciones o suspensiones inyectables, soluciones o emulsiones bebibles o supositorios.

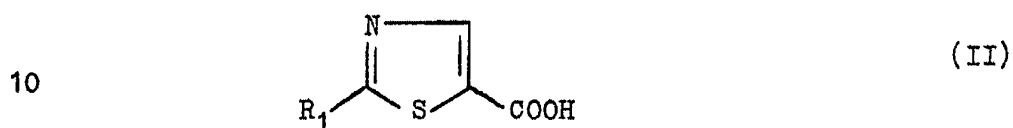
La posología varía en especial en función de la vía de administración y del efecto terapéutico buscado; puede estar comprendida, por ejemplo, entre 10 y 100 mg de principio activo por día en el adulto, por vía parenteral, y entre 50 y 500 mg por día por vía bucal o rectal.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, las formadas con ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico, ácidos carboxílicos, tales como los ácidos acético, benzoico, tartárico, fumárico o ma-

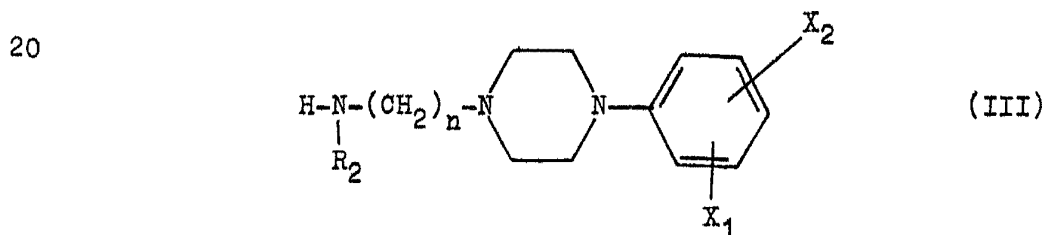


leico, o ácidos sulfónicos tales como los ácidos metano-
sulfónico o paratoluensulfónico.

El procedimiento de preparación de los com-
puestos de fórmula general I y de sus sales de adición
5 está caracterizado porque se hace reaccionar un ácido
tiazol-5-carboxílico de fórmula general II:



en la que R₁ representa un radical alcoholo que tiene
15 de 1 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo, o un de-
rivado funcional de este ácido, con una fenilpiperazina
de fórmula general III:



25

7-3-73

412886

21



en la que R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, X_1 y X_2 representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcoholilo, alcoholoxi o alcoholitio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo, y n representa un número entero que puede variar de 2 a 5, y se somete, si se desea, la amida obtenida, de fórmula I, a la acción de un ácido para formar la sal de adición correspondiente.

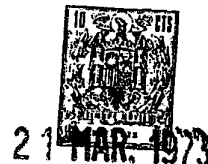
10 Los derivados funcionales de los ácidos tiazol-5-carboxílicos, utilizados en el procedimiento anteriormente mencionado, son principalmente los anhídridos, los anhídridos mixtos, los cloruros de ácido o los ésteres de alcoholilo inferior.

15 Estos derivados funcionales se emplean según las técnicas clásicas de preparación de amidas.

20 Cuando se utiliza el mismo ácido II, la reacción se efectúa, por ejemplo, por calentamiento con la amina III, en presencia de un agente deshidratante tal como la dicitclohexilcarbodiimida.

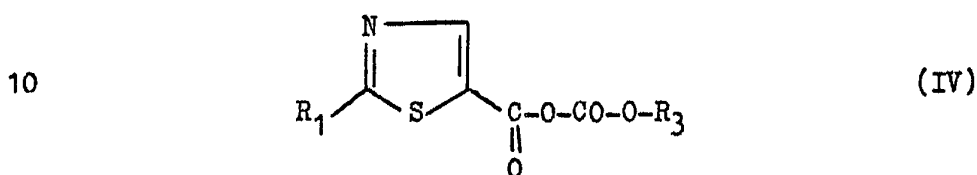
Cuando se utiliza un éster de alcoholilo inferior, la reacción puede ser llevada a cabo por simple calentamiento con la amina III.

25 Cuando se utiliza el cloruro de ácido o el anhídrido, se efectúa la reacción, por ejemplo, en



un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático (benceno, xileno o tolueno), o tal como cloroformo o éster etílico.

5 Cuando se utiliza un anhídrido mixto, se trata, de preferencia, de un anhídrido mixto carbónico de fórmula general IV:



15 en la que R_1 se define como anteriormente, y R_3 representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Este anhídrido mixto, que se hace reaccionar con la amina III en un disolvente tal como acetona, se prepara previamente por acción de un cloroformiato de al-

20 cohilo de fórmula $Cl-COOR_3$ sobre una sal del ácido tiazolcarboxílico II, por ejemplo la sal de trietilamina.

Las aminas de fórmula III utilizadas como productos de partida en el procedimiento mencionado anteriormente, son conocidas en su mayor parte. Por ejemplo,

25 plo, las aminas de fórmula general III (con $R_2 = H$),

412886

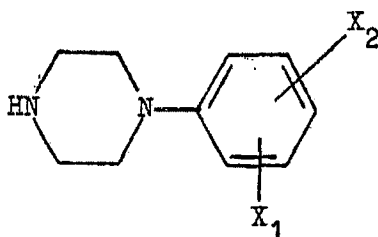


pueden ser preparadas por acción de un halonitrilo de fórmula:



en la cual Hal es un átomo de halógeno, y n se define como anteriormente, sobre una fenilpiperazina de fórmula:

10



15

seguido de una reducción del nitrilo formado; véase, por ejemplo, R.P. MULL y col., J. Med. Phar. Chem., 5, 944-949 (1962).

20

Las aminas de fórmula general III, y en especial aquellas en las que R₂ es un grupo alcoholo, pueden prepararse igualmente a partir de los alcoholes correspondientes, por un procedimiento análogo al descrito en la parte experimental para la 4-(o-metoxife-

25



nil)-1-(β -metilaminoetil)piperazina.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla, no obstante.

5 Ejemplo nº 1 : N- β -4'-(o-metoxifenil)-1'-piperacnil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida, y su clorhidrato

Fase A : N- β -4'-(o-metoxifenil)-1'-piperacnil/-etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida

10 Se suspenden 11,1 g de 2-n-propil-5-carboxitiazol en 80 cm³ de acetona, se añade una solución de 7,2 g de trietilamina en 30 cm³ de acetona y se enfría a + 6°C; se añade una solución de 8,7 g de cloroformiato de etilo en 30 cm³ de acetona, agitando y manteniendo la

15 temperatura entre +6° y +8°C; se deja alcanzar la temperatura ambiente, se agita durante treinta minutos y se elimina por filtración el precipitado de clorhidrato de trietilamina formado. Se enfría el filtrado a +8°C, se

20 añade una solución de 11,4 g de 4-(o-metoxifenil)-1-(β -aminoetil)piperazina en 30 cm³ de acetona, y se deja en contacto durante cuarenta y ocho horas; se evapora la acetona, se toma el residuo oleoso con 300 cm³ de éter etílico y 20 cm³ de agua, se lava la fase etérea con una

25 solución acuosa al 20% de carbonato de potasio hasta neutralidad de las aguas de lavado y después con agua,

412886 21 MAR 1973



5 y se seca sobre sulfato de magnesio; se evapora a sequedad y se recristaliza el residuo en éter isopropílico; se obtienen 8,4 g de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida en forma de cristales incoloros que funden a 113°C.

Análisis: C₂₀H₂₈N₄O₂S = 388,53

Calculado : % de N 14,42; % de S 8,23

Encontrado : 14,32 8,16

10 Fase B: Clorhidrato de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida

15 Se disuelven 8,4 g de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida en 43 cm³ de etanol, se añaden 5 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 4,29 N, se filtra y se recristaliza el precipitado en etanol; se obtienen 7,4 g de clorhidrato de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida en forma de cristales incoloros, solubles en agua, etanol y metanol, insolubles en éter etílico y benceno, y que funden a 180°C.

20 Análisis: C₂₀H₂₈N₄O₂S.HCl = 424,98

Calculado : % de C, 56,52; % de H, 6,88; % de Cl, 8,34;

% de N, 13,18; % de S, 7,55

Encontrado : % de C, 56,3; % de H, 6,7; % de Cl, 8,4;

25 % de N, 13,1; % de S, 7,4

412886



Ejemplo nº 2 : N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/-
etil-2-etiltiazol-5-carboxamida, y su clorhidrato

5 Fase A : N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2'-
-etiltiazol-5-carboxamida

Se suspenden 4,5 g de 2-etil-5-carboxitiazol en 30 cm³ de acetona, se añade una solución de 3,2 g de trietilamina en 10 cm³ de acetona y se enfría a +6°C; se añade una solución de 3,3 g de cloroformiato de etilo en 15 cm³ de acetona agitando y manteniendo la temperatura entre 6° y 8°C; se lleva a la temperatura ambiente, se agita durante treinta minutos y se elimina por filtración el precipitado formado.

15 Se enfría el filtrado a + 8°C, se añade una solución de 5,9 g de 4-(o-metoxifenil)-1-(β-amino)-etil-piperazina en 15 cm³ de acetona y se deja en contacto durante dieciseis horas; se evapora la acetona, se toma el residuo oleoso en 100 cm³ de cloruro de metileno y 10 cm³ de agua, se lava la fase orgánica con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio hasta neutralidad de las aguas de lavado, después con agua y se seca sobre sulfato de magnesio; se evapora a sequedad, se toma el residuo en 20 cm³ de éter isopropílico, se filtra y se recristaliza en ciclohexano; se obtienen 4,4 g de
25 N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/-2-etiltiazol-5-

7-3-73



Ejemplo nº 3 : N- β -/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/-
etil-2-feniltiazol-5-carboxamida, y su clorhidrato

5 Fase A : N- β -/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-
-2-feniltiazol-5-carboxamida

Se suspenden 6,8 g de 2-fenil-5-carboxi-
tiazol (obtenido según el procedimiento descrito en J. Am.
Chem. Soc., 65, 2167 (1943)) en 35 cm³ de acetona, se
añade una solución de 3,65 g de trietilamina en 15 cm³
10 de acetona y se enfría a + 3°C; se añade una solución
de 3,8 g de cloroformiato de etilo en 20 cm³ de acetona,
se deja en contacto durante treinta minutos lavando a
la temperatura ambiente, eliminándose después por filtra-
ción el precipitado formado. Se enfría el filtrado a
15 + 6°C y se añade una solución de 6,8 g de 4-(o-metoxife-
nil)-1-(β -amino)-etil-piperazina en 35 cm³ de acetona,
manteniendo la temperatura entre +6°C y + 9°C; se deja
volver a la temperatura ambiente y se mantiene en con-
tacto durante una noche; se filtra, se lava el precipi-
20 tado con acetona y se obtienen 4 g de cristales incolo-
ros que funden a 152°C. Se evapora el filtrado, se di-
suelve el residuo en 100 cm³ de cloruro de metileno, se
lava la solución con agua, después con una solución
acuosa al 10% de carbonato de potasio y finalmente con
25 agua; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el

412886



disolvente a presión reducida; se cristaliza el residuo en éter, se filtra y se recrystaliza en etanol; se obtienen 3 g de producto crudo que funde a 151°-152°C; se unen a este producto los 4 g de producto obtenidos anteriormente y se recrystaliza en etanol; se obtienen 6,2 g de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-feniltiazol-5-carboxamida en forma de cristales incoloros, solubles en cloroformo, poco solubles en etanol, y ácido clorhídrico N, insolubles en agua y éter, que funden a 152°C.

Análisis: C₂₃H₂₆N₄O₂S = 422,54

Calculado : % de C, 65,37; % de H, 6,20; % de N, 13,26;
% de S, 7,59.

Encontrado : % de C, 65,3; % de H, 6,1; % de N, 13,2;
% de S, 7,8

Fase B : Clorhidrato de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-feniltiazol-5-carboxamida

Se disuelven 5,9 g de producto obtenido en la fase anterior en 750 cm³ de acetato de etilo, se añaden 4,8 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico 3,15 N, se filtra, se lava el precipitado con acetato de etilo y se recrystaliza en etanol con el 5% de agua, obteniéndose 3,45 g de clorhidrato de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-feniltiazol-5-carboxamida en

412886



de metileno y 5 cm³ de agua, se lava la fase orgánica con una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y después con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente; se cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se eluye con una mezcla de acetona-ciclohexano (6:4) obteniéndose 1,04 g de N-metil-N-β-4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida en forma de cristales incoloros que funden a 65°C.

10

Fase B: Clorhidrato de N-metil-N-β-4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida

Se disuelven 1,04 g de la base obtenida en la fase anterior, a la que se han incorporado 0,50 g del mismo producto obtenido en otra preparación, en 7 cm³ de etanol, se añaden 1,3 cm³ de una solución etanólica de ácido clorhídrico 3,15 N y se separa por filtración el precipitado formado.

Después de recristalización en isopropanol se obtienen 1,25 g de clorhidrato de N-metil-N-β-4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida en forma de cristales incoloros, solubles en cloroformo y agua, poco solubles en etanol e insolubles en éter, que funden a 185°C.

25 Análisis: C₂₁H₃₁ClN₄O₂S = 439,02

7-3-73

412886



Calculado : % de C, 57,45; % de H, 7,12; % de N, 12,76;
% de Cl, 8,07; % de S, 7,30.

Encontrado : % de C, 57,1; % de H, 7,1; % de N, 12,6;
% de Cl, 8,1; % de S, 7,5

5

La 4-(o-metoxifenil)-1-(β -metilaminoetil)-piperazina,
utilizada como producto de partida, se prepara del modo
siguiente

10

Fase A: Clorhidrato de 4-(o-metoxifenil)-1-cloroetil-
-piperazina

15

Se disuelven 29,5 g de 4-(o-metoxifenil)-
-1-hidroxietil-piperazina (descrita en la patente de
EE.UU. 2.836.595) en 1000 cm³ de éter etílico, se aña-
den 79,4 cm³ de solución etanólica de ácido clorhídrico
3,15 N, se filtra y se lava el precipitado con éter etí-
lico. Se obtienen 38 g de clorhidrato de 4-(o-metoxife-
nil)-1-hidroxietil-piperazina.

20

Se suspenden los 38 g de clorhidrato en
370 cm³ de 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, se añaden
13,3 cm³ de cloruro de tionilo y se calienta a 120°C
durante veinte minutos; se enfría, se vierte la solu-
ción en 2 litros de benceno, se filtra y se recristali-
za el precipitado en etanol; se obtienen 20,2 g de clor-
hidrato de 4-(o-metoxifenil)-1-cloroetil-piperazina, que

25

7-3-73

412886



funde a 195°C.

Por acción del carbonato de potasio se obtiene la base libre correspondiente que funde a 36°C.

5 Fase B: 4-(o-metoxifenil)-1-(β-metilaminoetil)piperazina

Se introducen 8,9 g de clorhidrato de 4-(o-metoxifenil)-1-cloroetil-piperazina en 20 g de una solución acuosa al 34,88% de metilamina, se añaden 8 cm³ de etanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente, y después durante cuatro horas a reflujo; se evapora el etanol, se enfría, se añaden 5 g de sosa en lentejas, se extrae con éter etílico, se secan los extractos sobre carbonato de potasio y se evapora el disolvente. Después de destilación del residuo oleoso, se obtienen 2,6 g de 4-(o-metoxifenil)-1-(β-metilaminoetil)-piperazina en forma de un aceite amarillo, soluble en etanol y éter etílico, poco soluble en agua, que hierve a 153°C bajo 0,2 mm de mercurio.

20 Análisis: C₁₄H₂₃N₃O = 249,36

Calculado : % de N, 16,85

Encontrado : 16,5

25 Ejemplo nº 5 : N-δ-4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil-7-butyl-2-n-propiltiazol-5-carboxamida

7-3-73



Se disuelven 8,6 g de 2-n-propil-5-carboxitiazol en 50 ml de tolueno y se añaden 5,1 g de trietilamina. Se añade a continuación a -20°C una solución de 5,5 g de cloroformiato de etilo en 20 ml de tolueno, después una solución de 15 g de 4-(o-metoxifenil)-1-(δ -aminobutil)piperazina (descrita en la Patente de EE.UU. nº 3.398.151) en 50 ml de tolueno. Se agita durante 15 horas a temperatura ambiente, se lava la solución con agua, se seca y se concentra a sequedad. Se recristaliza el residuo en una mezcla de éter isopropílico-isopropanol y se obtienen 7,5 g de N- δ -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil]butil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida. P.F. 100°C.

Análisis: $C_{22}H_{32}N_4O_2S = 416,6$

Calculado : % de C, 63,43; % de H, 7,74; % de N, 13,45;
% de S, 7,70.
Encontrado : % de C, 63,4; % de H, 7,9; % de N, 13,7;
% de S, 7,6

Ejemplo nº 6 : N-(β -[4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil]-etil-2-n-propiltiazol-5-carboxamida

Se hacen fundir a 40°C 7 g de 4-(o-metoxifenil)-1-(β -amino)etil-piperazina, se añaden 6 g de 2-n-propiltiazol-5-carboxilato de etilo y se calienta la mezcla durante tres horas treinta minutos a 125°C, bajo

412886



21 MAR 1973

atmósfera de nitrógeno; se lleva a la temperatura ambiente, se añaden 20 cm³ de éter etílico, se tritura y se deja en contacto durante una noche; se separa el precipitado por filtración, se lava con éter etílico y se
5 recristaliza en éter isopropílico; se obtienen 5,5 g de N-(β -/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/-etil-2-n-propil tiazol-5-carboxamida, idéntica al producto obtenido en el ejemplo nº 1, fase A.

10 El 2-n-propiltiazol-5-carboxilato de etilo utilizado como producto de partida, se prepara del modo siguiente:

Fase A: Tiobutiramida

Se calienta a 50° - 60°C una mezcla de 71
15 g de butironitrilo y 35 g de dietilamina. La solución se satura seguidamente con ácido sulfhídrico haciendo burbujear éste, y después se vierte en 500 cm³ de agua.

Se extrae con éter etílico, se lava la solución etérea con una solución acuosa al 10% de ácido
20 clorhídrico, y después con agua hasta neutralidad.

Se seca sobre sulfato de magnesio y se obtienen, después de eliminación del éter etílico por destilación, 87 g de tiobutiramida, que se utiliza tal como está para la fase siguiente.

25

7-3-73

412886

29



Fase B: 2-n-propiltiazol-5-carboxilato de etilo

Se mezclan 38 g de tiobutiramida, 54,2 de 2-formil-2-cloroacetato de etilo, 185 cm³ de dioxano y 22 g de carbonato de magnesio.

5 La mezcla se calienta a 60°C durante cuatro horas. Se elimina el precipitado por filtración, y después se evapora el dioxano. El residuo se vierte en 665 cm³ de una mezcla de éter etílico-agua (1:1). Se separa la fase etérea por decantación, se lava con una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico y después con
10 agua hasta neutralidad.

Se seca sobre sulfato de magnesio y se elimina el éter etílico por destilación.

15 Siguiendo la destilación, se recogen 57 g de 2-n-propiltiazol-5-carboxilato de etilo. Punto de ebullición = 95-106°C (bajo 0,5 mm de mercurio).

Ejemplo de preparación de una solución inyectable

20 Se ha preparado una solución inyectable de fórmula:

- Clorhidrato de N-β-/4'-(o-metoxifenil)-1'-piperazinil/-etil-2-etiltiazol-5-carboxamida, cantidad correspondiente a base libre 10 mg
25 - Excipiente acuoso c.s.p. 3 cm³

7-3-73

412886



Ejemplo de preparación de comprimidos

Se han preparado comprimidos de fórmula:

- Clorhidrato de N- β -/4'-(o-metoxifenil)-1'-pi-perazinil/-etil-2-etiltiazol-5-carboxamida 50 mg
- 5 - Excipiente c.s. para un comprimido acabado a . 500 mg
(Detalle del excipiente : lactosa, almidón, talco, estea_{ra}to de magnesio).

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 22 de Marzo de 1.972, bajo el Nº 72-10010, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

REIVINDICACIONES

20

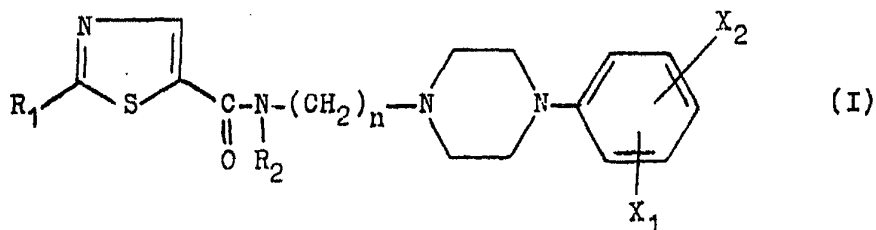
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

25

7-3-73



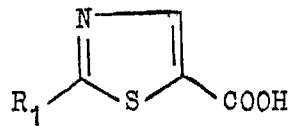
1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de ácidos tiazolcarboxílicos de fórmula general I:



en la que R_1 representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo, R_2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que
 5 tiene de 1 a 4 átomos de carbono, X_1 y X_2 representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcohilo, alcohiloxi o alcohiltio que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical trifluorometilo, y n representa
 10 un número entero que puede variar de 2 a 5, así como de sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido tiazol-5-carboxílico de fórmula general II:

4

412886

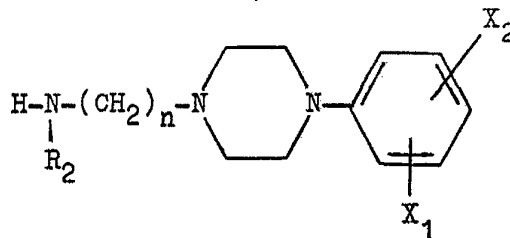


(II)

5

en la que R_1 tiene el significado anteriormente citado, o un derivado funcional de este ácido, con una fenilpiperazina de fórmula general III:

10



(III)

15

en la que R_2 , X_1 , X_2 y n tienen el significado anteriormente citado, y se somete, si se desea, la amida obtenida de fórmula general I, a la acción de un ácido para formar la sal de adición correspondiente.

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado funcional del ácido es un anhídrido, un anhídrido mixto, un cloruro de ácido, o un éster de alcohol inferior.

25

7-3-73

- 24 -

412886



3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque X_1 representa un radical o-metoxi y X_2 representa un átomo de hidrógeno.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque R_1 es un radical etilo, propilo o fenilo, R_2 es un átomo de hidrógeno o un radical metilo, y n es igual a 2 ó 4.

5ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de ácidos tiazolcarboxílicos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

15

Madrid, 21 MAR 1973

P.A.

A handwritten signature in dark ink, enclosed within a hand-drawn oval. To the right of the signature is a circular stamp with illegible text inside. Below the signature, there is a horizontal line with a small mark on it.

20

25

RMM
7-3-73

A simple handwritten mark consisting of two parallel diagonal lines, one above the other, slanted to the right.