



Número 424.500

Int. Cl.: C04D

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX (U.S.A.) INC.

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, PALO ALTO,

California, 94304 - U.S.A.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERI

VADOS DE 1-AMINO(SUSTITUIDO)-3-(4'-o. 5'-

THIAZOL (SUSTITUIDO)-2-OXI)-2-PROPANOL.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 343.945 del 22-3-73, y

" " 451.179 14-3-74.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a 1-amino-3-(4- ó 5-tiazol- (sustituído)-2-oxi)-2-propanol y derivados de 1-(amino sustituido)- y/o 4'- ó 5'-tiazol(sustituído) de los mismos y a métodos de preparación de estos compuestos. Todavía en otro aspecto, esta invención se refiere a derivados de 3-(4- ó 5-tiazol(sustituído)-2-oxi)-1,2-epoxipropano y a métodos de preparación y uso de estos compuestos. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el 1-amino-3-(4- ó 5-tiazol(sustituído)-2-oxi)-2-propanol y sus derivados de esta invención y métodos de aplicación de estas composiciones para el tratamiento de los mamíferos.

2. La técnica anterior

En la actualidad, el compuesto frecuentemente utilizado en Estados Unidos para el tratamiento de varias arritmias cardiacas es el propanolol (es decir, 1-(isopropilaminc)-3-(1-naftiloxi)-2-propanol). Este compuesto ejerce fundamentalmente su acción terapéutica por bloqueo de los centros receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardiacos y es un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico general que bloquea los centros receptores  $\beta$ -adrenérgicos periféricos, como los del pulmón, así como los centros receptores  $\beta$ -adrenérgicos del corazón. El propanolol está contraindicado en pacientes que padecen de asma o de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, porque después de su administración a estos pacientes se ha observado un aumento en la resistencia al paso del aire y constricción bronquial. Por consiguiente, ahora hemos descubierto potentes agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos selectivos cardiacos que son eficaces para el tratamiento o paliación de la arritmia cardiaca



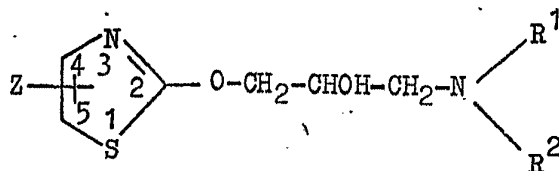
MAR. 19/6

1 y que además pueden ser utilizados con seguridad por pacien-  
 tes que sufren de asma o enfermedades obstructivas crónicas  
 de los pulmones. Los compuestos son además efectivos para el  
 tratamiento o paliación de la angina de pecho y de nuevo pue-  
 5 den ser aplicados con seguridad a pacientes que también su-  
 fren de asma o enfermedades pulmonares crónicas.

DESCRIPCION DEL INVENTO Y REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos de la invención pueden ser representados por la siguiente fórmula:

10



15

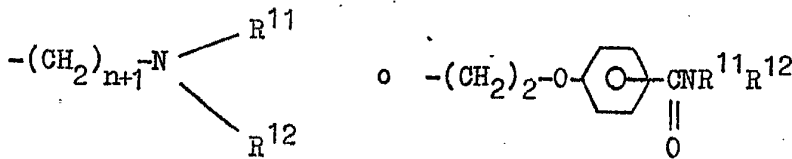
(I)

20

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, alquenilo inferior, arilo, arilalquilo, alquil(inferior)arilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior, alquilo inferior (N-heterocíclico conteniendo de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo con inclusión de 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y donde por lo menos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno) y grupos de fórmulas

25

30

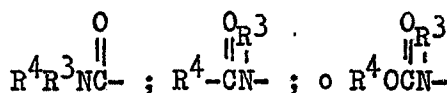




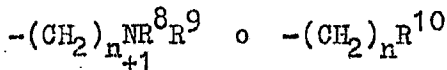
1 donde n es un número entero de 1 a 4; y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son inde-  
pendientemente hidrógeno o alquilo inferior; o

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están  
unidos forman un heterociclo nitrogenado de 5 a 7 átomos en  
el anillo con 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre el gru-  
po formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y donde por lo me-  
nos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>  
forman un heterociclo nitrogenado sustituido de 5 a 7 átomos  
10 en el anillo incluidos 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre  
el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y donde por  
lo menos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno y contiene  
uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados en-  
tre el grupo formado por alquilo inferior e hidroxialquilo  
inferior;

15 Z es un sustituyente en el anillo de tiazol en cual-  
quiera de las posiciones 4 ó 5 seleccionado entre el grupo  
formado por las fórmulas:



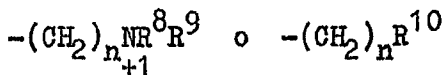
20 donde uno de los radicales R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> está seleccionado indepen-  
dientemente entre el grupo formado por alquilo de 7 a 12 áto-  
mos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; un  
grupo alquilo terminalmente sustituido de 2 a 12 átomos de  
carbono con un átomo de carbono terminal sustituido cuyo sus-  
tituyente está seleccionado entre el grupo formado por hidro-  
25 xi, aciloxi de 2 a 12 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 áto-  
mos de carbono; y grupos de fórmulas



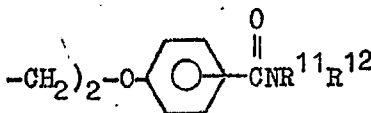
30 donde n es un número entero de 1 a 4, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccio-



1 nados independientemente entre el grupo formado por hidró-  
 geno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>10</sup> es cicloal-  
 quilo de 3 a 8 átomos de carbono; y el otro está selecciona-  
 do entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo de 1 a 12  
 5 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono;  
 fenilo, fenilalquilo inferior donde dicho alquilo contiene  
 de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo sustituido o fenilalqui-  
 lo inferior sustituido donde el fenilo lleva uno o dos sus-  
 tituyentes seleccionados independientemente entre el grupo  
 10 formado por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y  
 halógeno; un grupo alquilo terminalmente sustituido, de 2 a  
 12 átomos de carbono, con un átomo de carbono terminal sus-  
 tituido conteniendo de 1 a 3 sustituyentes independiemen-  
 te seleccionados entre el grupo formado por hidroxilo, aciloxi  
 15 de 2 a 12 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de car-  
 bono; y grupos de fórmulas



20 donde n es un número entero de 1 a 4, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están selec-  
 cionados independientemente entre el grupo formado por hidró-  
 geno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>10</sup> es cicloal-  
 quilo de 3 a 8 átomos de carbono; y cuando uno de los radica-  
 les R<sup>1</sup> ó R<sup>2</sup> es el grupo

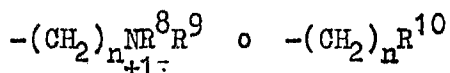


25 entonces R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden estar seleccionados independiente-  
 mente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a  
 12 átomos de carbono; fenilo, fenilalquilo inferior donde  
 dicho alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo  
 30 sustituido o fenilalquilo inferior sustituido donde el fe-



MAR. 1976

1 nilo lleva uno o dos sustituyentes independientemente selec-  
cionados del grupo formado por hidroxilo, alquilo inferior, al-  
coxi inferior y halógeno; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de  
5 átomos de carbono con un átomo de carbono terminal sustitui-  
do que lleva un sustituyente seleccionado independientemente  
entre el grupo formado por hidroxilo, aciloxi de 2 a 12 átomos  
de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y grupos de  
fórmula



donde n es un número entero de 1 a 4, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccio-  
nados independientemente entre el grupo formado por hidró-  
geno y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>10</sup> es cicloal-  
15 quilo de 3 a 8 átomos de carbono;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> están seleccionados independientemente entre  
el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilalqui-  
lo o junto con el átomo de carbono al que están unidos for-  
man un cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono;

20 También están comprendidas dentro de la invención las  
sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ante-  
riores de fórmula I.

Los compuestos de la invención tienen un átomo de car-  
bono asimétrico en la cadena lateral de propano y por lo  
25 tanto existen como isómeros ópticos. Correspondientemente,  
las fórmulas anteriores representan los isómeros ópticos in-  
dividuales respectivos (+) y (-) así como las mezclas de es-  
tos isómeros y los isómeros individuales y sus mezclas es-  
tán abarcados por esta invención. Cuando los compuestos de  
30 la invención presentan sustituyentes en la posición 1, so-





1 po  $-R'-OR''$ , donde  $R'$  es alquileo inferior y  $OR''$  es alcoxi  
inferior. El término hidroxialquilo inferior o hidroxialqui-  
leno inferior se refiere a grupos de fórmula  $HOR'$ - donde  $R'$   
5 es alquileo inferior. Los grupos hidroxialquilo o hidroxial-  
quileo típicos son, por ejemplo,  $\alpha$ -hidroxietileno,  $\beta$ -hidro-  
xipropileno, hidroxí-isopropileno y similares. El término  
alquilo(o alquileo) terminalmente sustituido se refiere a  
grupos alquileo que contienen de 2 a 12 átomos de carbono  
10 y en los que el átomo de carbono terminal, o en el caso de  
los grupos como el terc-butilo que tienen más de un átomo de  
carbono terminal, en los que uno de estos átomos de carbono  
terminales están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes indepen-  
dientemente seleccionados entre el grupo formado por hidroxí,  
aciloxi y alcoxi. Los grupos alquilo terminalmente sustitui-  
15 dos típicos son el 2-hidroxí-etileno, 3-acetoxipropilo,  
 $\beta$ -metoxietileno y similares. El término carboxí se refiere  
al grupo  $-COOH$ . El término halógeno se refiere a yodo, bromo,  
cloro y flúor. El término acilo se refiere a formilo y gru-  
pos acilo derivados de ácidos carboxílicos de 2 a 12 átomos  
20 de carbono como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, iso-  
valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, unde-  
canoilo, lauroilo, benzoilo, fenilacetilo, fenilpropionilo,  
o-, m-, p-toluoilo,  $\beta$ -ciclopentilpropionilo y similares.

25 El término alcoxicarbonilo se refiere a grupos de fór-  
mula  $R'_3\overset{O}{\parallel}C-$  donde  $R'_3$  es un grupo alquilo de 1 a 11 átomos  
de carbono. Los grupos alcoxicarbonilo típicos son, por ejem-  
plo, metoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo,  
undecanoxicarbonilo y similares. El término aciloxi se refie-  
30 re a grupos derivados de los ácidos carboxílicos conteniendo



1 de 2 a 12 átomos de carbono como acetiloxi, propioniloxi,  
butiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, hexanoiloxi, hepta-  
noiloxi, octanoiloxi, nonanoiloxi, undecanoiloxi, lauroiloxi,  
5 benzoiloxi, fenilacetiloxi, fenilpropioniloxi, o-, m-, o p-  
toluoiloxi,  $\beta$ -ciclopentilpropioniloxi y similares.

Por el término arilo se entiende un grupo que contiene un anillo aromático de hasta 10 átomos de carbono y preferiblemente es fenilo. Por el término alquilarilo se entiende un grupo fenilo sustituido de uno o más sustituyentes alquílicos y conteniendo de 7 a 12 átomos de carbono, tal como o-tolilo, m-tolilo, p-isopropilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo y similares. Por el término arilalquilo se entiende un grupo fenilalquilo o fenil(sustituido)alquilo tal como bencilo, feniletilo,  $\beta$ -(p-hidroxifenil)etilo y donde dicho radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término fenilo sustituido se refiere a grupos fenilo conteniendo uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno. La sustitución puede encontrarse en cualquier posición del anillo y preferiblemente el anillo fenílico está solamente monosustituido. Los grupos fenilo sustituidos típicos son, por ejemplo, p-hidroxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, p-fluorfenilo, p-clorofenilo y los correspondientes isómeros orto y meta.

25 El término alquilamino se refiere al grupo de fórmula  $R'HN-$ , donde  $R'$  es alquilo y el término alquilamino inferior se refiere a dichos grupos donde  $R'$  es alquilo inferior. El término dialquilamino se refiere al grupo de fórmula  $R_1R_2N-$  donde  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente alquilo. Los grupos dialquil(inferior)amino típicos son, por ejemplo,

30



1 dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-terc-butil-  
N-isopropilamino y similares.

5 El término aminocarbonilo o carbamoilo se refiere al  
grupo de fórmula  $\text{H}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NC}-$ . El término aminocarbonilo sustituf-  
do (v.g. alquilaminocarbonilo)  $\overset{\text{O}}{\parallel}$  o carbamoilo sustitufido se re-  
fiere al grupo de fórmula  $\text{R}^3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{HC}-$  donde  $\text{R}^3$  es el aquí defini-  
do. Los grupos alquilaminocarbonilo o alquilcarbamoilo típi-  
cos son, por ejemplo, metilaminocarbonilo o metilcarbamoilo;  
10 heptilaminocarbonilo o heptilcarbamoilo; n-nonilaminocarboni-  
lo o n-nonilcarbamoilo y similares. El término aminocarboni-  
lo disustitufido o carbamoilo disustitufido se refiere a gru-  
pos de fórmula  $\text{R}^3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}^4\text{NC}-$  donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son los aquí definidos.  
Los grupos dialquilaminocarbonilo o dialquilcarbamoilo típi-  
cos son, por ejemplo, N-metil-N-heptilaminocarbonilo o N-me-  
15 til-N-heptilcarbamoilo; diheptilaminocarbonilo o diheptilcar-  
bamilo, N-(n-nonil)-N-(n-óctil) aminocarbonilo o N-(n-nonil)-N-(n-óctil)-  
aminocarbamoilo y similares. El término hidroxialquilaminocar-  
bonilo o hidroxialquilenaminocarbonilo o hidroxialquilcarba-  
moilo se refiere a grupos de fórmula  $\text{HO}-\text{R}_1-\overset{\text{H}}{\overset{\text{O}}{\parallel}}\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$  donde  $\text{R}_1$  es  
20 un grupo alquileno de 2 a 12 átomos de carbono. El término  
alcoxialquilaminocarbonilo, alcoxialquilenaminocarbonilo o  
alcoxialquilcarbamoilo se refiere a grupos de fórmula  
 $\text{R}_2\text{O}-\text{R}_1-\overset{\text{H}}{\overset{\text{O}}{\parallel}}\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$  donde  $\text{R}_1$  es el definido inmediatamente antes y  
25  $\text{R}_2$  es alquilo. El término aciloxialquilaminocarbonilo o  
aciloxialquilcarbamoilo se refiere a grupos de fórmula  
 $\text{AcO}-\text{R}_1-\overset{\text{H}}{\overset{\text{O}}{\parallel}}\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$ , donde  $\text{R}_1$  es el definido anteriormente y AcO es  
aciloxi como se ha definido aquí.

30 El término formamido se refiere al grupo de fórmula  
 $\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{HCN}-$ . El término formamido N-sustitufido (v.g. N-alquilforma-



1

mido) se refiere a los grupos de fórmula  $\text{H}-\overset{\text{OR}^3}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  donde  $\text{R}^3$  es el definido aquí. El término amido sustituido (v.g. alquil-

5

amido) o carbonilamino sustituido (v.g. alquilcarbonilamino) o acilamino se refiere al grupo de fórmula  $\text{R}^4-\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  donde  $\text{R}^4$  es el definido aquí. El término amido sustituido N-(susti-

10

tuido) o carbonilamino sustituido N-(sustituido) o acilamino N-sustituido se refiere a grupos de fórmula  $\text{R}^4-\overset{\text{OR}^3}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son los definidos anteriormente. Son grupos típicos de fórmula  $\text{R}^4-\overset{\text{OR}^3}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  por ejemplo, N-heptil-acetamido o N-heptil-acetilamino; N-heptil-metilcarbonilamino; N-metil-heptil-carbonilamino y similares.

15

El término oxi(sustituido)carbonilamino (v.g. alcoxi-carbonilamino, fenoxicarbonilamino) se refiere al grupo de fórmula  $\text{R}^4-\overset{\text{OH}}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  donde  $\text{R}^4$  es el definido aquí. El término oxi(sustituido)carbonilamino N-sustituido (v.g. N-alquil-

20

alcoxicarbonilamino, N-alquifenoxicarbonilamino) se refiere a grupos de fórmulas  $\text{R}^4-\overset{\text{OR}^3}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  son los definidos aquí. Los grupos  $\text{R}^4-\overset{\text{OR}^3}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$  típicos, son, por ejemplo, N-metil-heptoxicarbonilamino, N-heptil-terc-butoxicarbonilamino y similares.

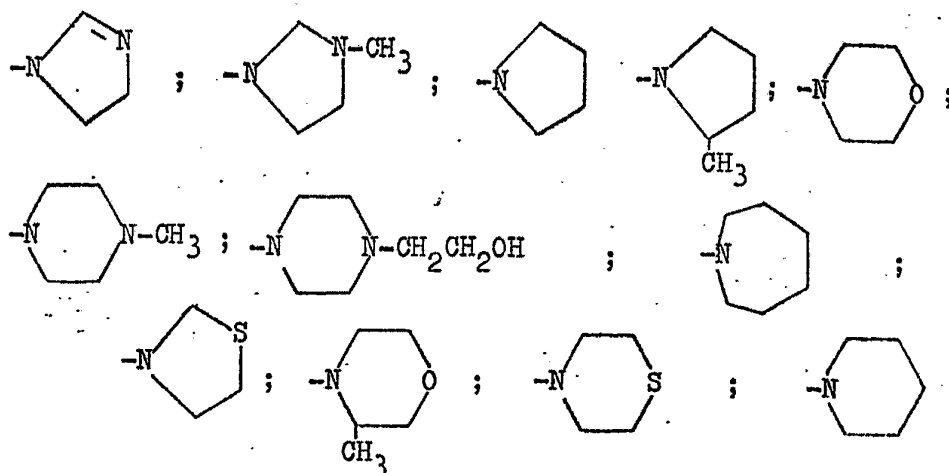
25

Los términos N-heterociclo o heterociclo nitrogenado se refieren a heterociclos saturados e insaturados conteniendo de 5 a 7 átomos en el anillo, uno de los cuales es nitrógeno y que opcionalmente también puede contener un segundo átomo heterocíclico seleccionado entre el grupo formado por nitrógeno, azufre y oxígeno. También están incluidos en este término los N-heterociclos sustituidos que contienen uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo formado por alquilo inferior, hidroxialquilo infe-

30



1 rior y halógeno. Los N-heterociclos típicos son, por ejem-  
plo, los de fórmulas:



10 y similares.

15 El término N-heterocicloalquilo o N-heterocicloalqui-  
leno se refiere a un grupo alquileno inferior conteniendo un  
sustituyente N-heterocíclico como el definido aquí. Estos  
grupos pueden ser representados por la fórmula XR'- donde  
X es N-heterociclo y R' es alquileno inferior.

20 El término sales farmacéuticamente aceptables se re-  
fiere a las sales de adición de hidrógeno-anión farmacéutica-  
mente aceptables que no afectan adversamente a las propieda-  
des farmacéuticas de los compuestos de origen. Con respecto  
a las sales de adición, los aniones inorgánicos adecuados  
son, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato,  
carbonato, nitrato, hidrogenocarbonato, sulfato y similares. Los  
25 aniones inorgánicos adecuados son, por ejemplo, acetato, ben-  
zoato, lactato, picrato, propionato, butirato, valerato, tar-  
trato, maleato, fumarato, citrato, succinato, tosilato, as-  
corbato, pamoato, nicotinato, adipato, glicolato y similares.

30 Son ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula  
I los citados en los Ejemplos 4-7, 9, 11, 12 y 15-18. Los  
sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> preferidos son aquellos donde uno de



81

1 los grupos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es hidrógeno y el otro está seleccionado  
entre el grupo formado por isopropilo; sec-butilo; terc-bu-  
tilo; ciclopropilo; ciclopentilo; α-feniletilo; β-hidroxi-  
tilo; α-fenilpropilo; β-(3,4-dimetoxifenil)etilo; β-(4-hidroxi-  
5 fenil)etilo; α-metil-β-(4-hidroxi)fenil)etilo; γ-(4-hidroxi-  
fenil)propilo; α-metil-γ-(4-hidroxi)fenil)propilo; α-metil-  
γ-fenilpropilo y β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilo. Los compues-  
tos con sustituyentes R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> de fórmula I preferidos son  
aquellos donde R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> está seleccionado entre  
10 el grupo formado por 3'-metilhexilo, 4'-etilhexilo, 3'-propil-  
hexilo, n-heptilo, n-octilo, cicloheptilo, ciclohexilo,  
β-ciclopentiletilo, γ-ciclopentilpropilo, 4'-ciclopentilbu-  
tilo, γ-ciclohexilpropilo, β-metoxietilo y γ-dimetilamino-  
propilo y especialmente 5'-metilhexilo y 4'-metilhexilo. Los  
15 compuestos especialmente preferidos de fórmula I son:

1-terc-butilamino-3-(5-3'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-  
oxi)-2-propanol;

1-isopropilamino-3-(5-3'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-  
2-propanol;

20 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-metilhexilami-  
nocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-  
oxi)-2-propanol;

25 1-isopropilamino-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-  
2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-metilhexil-  
aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-5'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-  
oxi)-2-propanol;

30



- 1 1-iso propilamino-3-(5-5'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-5'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 5 1-terc-butilamino-3-(5-4'-etilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-etilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-etilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 10 1-terc-butilamino-3-(5-3'-propilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-iso propilamino-3-(5-3'-propilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 15 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-propilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-terc-butilamino-3-(5-n-heptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 20 1-iso propilamino-3-(5-n-heptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-n-heptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-terc-butilamino-3-(5- $\beta$ -ciclopentiletetilaminocarboniltiazol)-2-oxi)-2-propanol;
- 25 1-isopropilamino-3-(5- $\beta$ -ciclopentiletetilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5- $\beta$ -ciclopentiletetilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 30 1-terc-butilamino-3-(5- $\gamma$ -ciclopentilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;



- 1 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclopentilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 5 1-terc-butilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-ciclopentilbutilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 10 1-terc-butilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 15 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclohexilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-terc-butilamino-3-(5-3'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-3'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 20 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-terc-butilamino-3-(5-4'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 25 1-isopropilamino-3-(5-4'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 30 1-terc-butilamino-3-(5-5'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;



1

1-iso propilamino-3-(5-5'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-5'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

5

1-terc-butilamino-3-(5-4'-etilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-iso propilamino-3-(5-4'-etilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

10

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-etilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-3'-propilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-iso propilamino-3-(5-3'-propilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

15

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-propilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-n-heptilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

20

1-iso propilamino-3-(5-n-heptilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-n-heptilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-β-ciclopentiletetilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

25

1-iso propilamino-3-(5-β-ciclopentiletetilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-β-ciclopentiletetilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

30

1-terc-butilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

8 1 MAR



1

1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

5

1-terc-butilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-isopropilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-ciclopentilbutilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

10

1-terc-butilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

15

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclohexilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-3'-metilhexoxi carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

20

1-isopropilamino-3-(5-3'-metilhexoxi carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-metilhexoxi carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-terc-butilamino-3-(5-4'-metilhexoxi carbonilamino-tiazol-2-oxi)-2-propanol;

25

1-isopropilamino-3-(5-4'-metilhexoxi carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-metilhexoxi carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;

30

1-terc-butilamino-3-(5-5'-metilhexoxi carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;



- 1 1-isopropilamino-3-(5-5'-metilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-5'-metilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 5 1-tere-butylamino-3-(5-4'-etilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-etilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 10 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-etilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-terc-butylamino-3-(5-3'-propilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-3'-propilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 15 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-propilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-tere-butylamino-3-(5-n-heptoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 20 1-isopropilamino-3-(5-n-heptoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-n-heptoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-tere-butylamino-3-(5- $\beta$ -ciclopentiletoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 25 1-isopropilamino-3-(5- $\beta$ -ciclopentiletoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[ $\beta$ -(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5- $\beta$ -ciclopentiletoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 30 1-tere-butylamino-3-(5- $\gamma$ -ciclopentilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;



- 1 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclopentilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 5 1-terc-butilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 10 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-ciclopentilbutoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-terc-butilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol;
- 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol; y
- 15 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclohexilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol.

Ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula II pueden encontrarse en el Ejemplo 3. Además, como el uso

20 fundamental de los compuestos de fórmula II es como intermediarios para los compuestos de fórmula I, los sustituyentes  $R^3$  y  $R^4$  preferidos son los mismos citados anteriormente al tratar de la fórmula I y los compuestos particularmente preferidos de fórmula II son los precursores correspondientes a los compuestos particularmente preferidos de

25 fórmula I descritos anteriormente.

El correspondiente isómero de la posición del tiazol sustituido en la posición 4' correspondiente a los compuestos en la posición 5 especialmente preferidos antes enumerados con respecto a la fórmula I, también son preferidos

30



1           pero generalmente los isómeros de la posición 5 poseen pro-  
          piedades superiores a las de los isómeros de la posición  
          4.

5           Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas  
          son las sales de adición de hidrógeno de cloruro, bromuro,  
          sulfato, maleato, lactato, tartrato, succinato y especial-  
          mente cloruro.

10           Así las sales preferidas son las sales de adición de  
          aniones de fórmula I y correspondientemente las sales en  
          especial preferidas son las sales de adición de aniones  
          hidrogenados preferidos de los compuestos preferidos y  
          particularmente preferidos de fórmula I y especialmente  
15           los hidroccloruros.

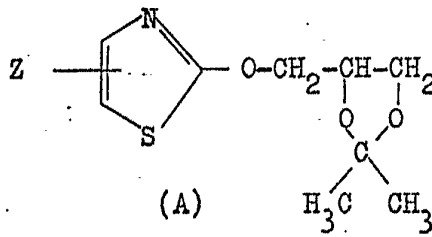
          Los compuestos de la invención pueden ser preparados  
          convenientemente mediante el siguiente procedimiento,  
          que puede ser representado por la siguiente secuencia de  
20           reacción esquemática global:

25

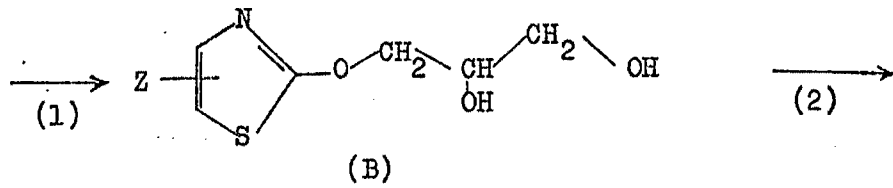
30



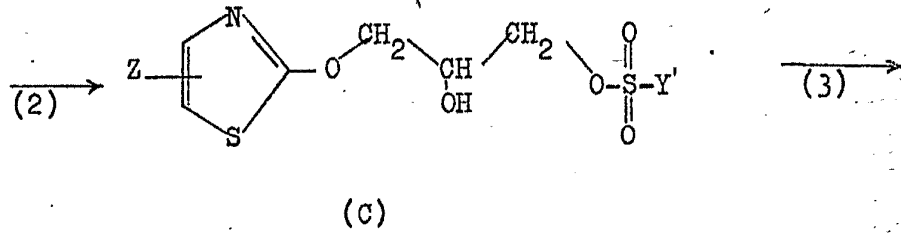
1



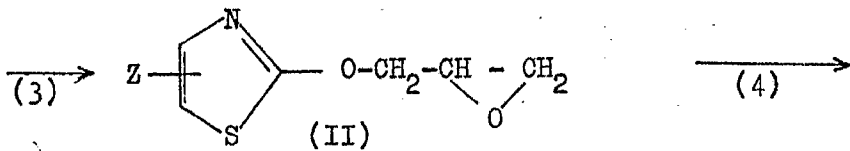
5



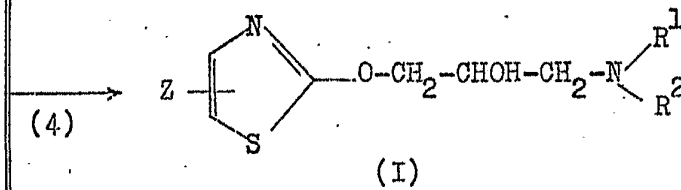
10



15



20



25

30



1 donde Y' es alquilo o fenilo y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Z' tienen el significado dado anteriormente.

5 La Etapa 1 puede ser convenientemente efectuada tratando el compuesto de fórmula A con un ácido adecuado orgánico o inorgánico, preferiblemente en un disolvente inerte adecuado. Típicamente, este tratamiento se realiza a temperaturas comprendidas entre unos 0° y 65°C y preferiblemente entre unos 25 y 30°C, durante unos 3 minutos a 18 horas y todavía mejor durante 1 a 4 horas. Sin embargo, también pueden  
10 utilizarse temperaturas, tiempos de reacción y relaciones molares superiores e inferiores a estos intervalos. Los ácidos inorgánicos adecuados que pueden ser empleados son, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos adecuados  
15 que pueden ser empleados son, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido propiónico y similares. Los disolventes adecuados que pueden ser empleados son, por ejemplo, agua, metanol, acetona, monoglima, éter y similares. Típicamente se obtienen buenos resultados empleando una solución acuosa de ácido fórmico.  
20

25 La Etapa 2 del procedimiento anterior puede ser efectuada tratando el compuesto de fórmula B con un cloruro o bromuro de fenilsulfonilo adecuado o con un cloruro o bromuro de alquilsulfonilo en un disolvente orgánico adecuado. El derivado sulfonílico particular utilizado suele carecer de importancia ya que el sustituyente sulfonilo es separado durante la siguiente etapa. Así, también pueden utilizarse típicamente otros derivados del cloruro o bromuro de fenilsulfonilo o del cloruro o bromuro de alquilsulfonilo. Este  
30 tratamiento se efectúa normalmente a temperaturas comprendi-



1        das entre unos 0° y 60°C y preferiblemente alrededor de 0 a  
25°C durante unos 5 minutos a 18 horas, preferiblemente du-  
rante unos 10 minutos a 45 minutos, empleando relaciones mo-  
lares comprendidas aproximadamente entre 1,0 y 1,1 moles de  
5        derivados sulfonílicos por mol de compuesto de fórmula C.  
Sin embargo, también pueden emplearse temperaturas, tiempos  
de tratamiento y relaciones molares superiores o inferiores  
a estos límites. Los cloruros o bromuros de fenilsulfonilo  
adecuados que pueden ser utilizados son, por ejemplo, clo-  
10        ruro de benzosulfonilo, bromuro de benzosulfonilo o cloruro  
de p-toluensulfonilo, bromuro de p-etilbenzosulfonilo y si-  
milares. Los cloruros y bromuros de alquilsulfonilo adecua-  
dos que pueden ser utilizados son, por ejemplo, cloruro de  
metanosulfonilo, bromuro de metanosulfonilo y similares. Los  
15        disolventes orgánicos adecuados que pueden emplearse son,  
por ejemplo, piridina, trietilamina u otras aminas tercia-  
rias y similares.

La Etapa 3 puede efectuarse convenientemente tratando  
el compuesto de fórmula C con una base fuerte, preferible-  
20        mente en un disolvente orgánico inerte. Convenientemente, es-  
te tratamiento se efectúa agregando una base fuerte directa-  
mente a la mezcla producto de reacción de la Etapa 2 sin  
separación del producto de fórmula C de la mezcla de reac-  
ción. Naturalmente, el tratamiento también puede ser aplicado  
25        al producto aislado de fórmula C. Típicamente, este tratamien-  
to se realiza a temperaturas comprendidas aproximadamente en-  
tre 0 y 100°C, preferiblemente alrededor de 20 a 60°C duran-  
te 0,5 a 3 horas y todavía mejor durante 0,5 a 1 hora. Sin  
embargo, también pueden utilizarse temperaturas y tiempos de  
30        reacción por encima y por debajo de estos límites. Las bases



1 fuertes adecuadas que pueden ser utilizadas son, por ejem-  
plo, los hidróxidos de metales alcalinos como hidróxido só-  
dico, hidróxido potásico y similares y los alcóxidos de me-  
tales alcalinos como, por ejemplo, metóxido sódico, metóxido  
5 potásico y alquil-litio o aril-litio como butil-litio, octil-  
litio, fenil-litio y similares. Los disolventes orgánicos  
inertes adecuados son, por ejemplo, monoglina, éter etílico,  
benceno y similares.

10 La Etapa 4 puede efectuarse tratando el producto in-  
termedio de fórmula II de la invención, con los derivados R<sup>1</sup>,  
R<sup>2</sup>-amina o amino o el derivado N-heterocíclico, incluidas las  
aminas incorporadas a sistemas cíclicos. Por ejemplo, tratan-  
do el compuesto de fórmula II con una solución alcohólica  
de amoniaco, se obtienen los correspondientes compuestos de  
15 fórmula I donde cada uno de los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno.  
Similarmente, por tratamiento con una monoalquilamina se ob-  
tendrá el correspondiente compuesto de fórmula I donde uno de  
los grupos R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es el correspondiente grupo alquilo y el  
otro es hidrógeno y cuando se emplea una dialquilamina, am-  
20 bos grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> serán un grupo alquilo. Correspondiente-  
mente, utilizando un heterociclo nitrogenado como, por ejem-  
plo piperidina, pirrolidina, o morfolina, se obtendrán los  
correspondientes compuestos N<sub>1</sub>-piperidino, N<sub>1</sub>-pirrolidinilo  
o N<sub>1</sub>-morfolino de fórmula I, respectivamente. Además, aunque  
25 las condiciones óptimas y los disolventes más apropiados va-  
rían con el intermediario particular de fórmula II y con los  
derivados amoniacales o del tipo amínico utilizados, el tra-  
tamiento se lleva a cabo típicamente a temperaturas compren-  
didas aproximadamente entre 25 y 100°C durante alrededor de  
30 10 minutos a 18 horas. Sin embargo, también pueden utilizarse



1

intervalos de temperatura por encima y por debajo de los mencionados. Los disolventes adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo, monoglicol, metanol, etanol, piridina y similares.

5

Asimismo, aunque no sea indicado específicamente, se sobreentiende, como resultará evidente para cualquiera que posea un conocimiento ordinario de esta técnica, que cuando el material de partida para una etapa dada contiene grupos hidroxilo libres o amino libres, que pudieran interferir con el tratamiento, es preferible proteger estos grupos con grupos éster o éter lábiles convencionales por procedimientos que están al alcance de los expertos. Por ejemplo, con respecto a la Etapa 2, los grupos hidroxilo libres distintos de los grupos 1- y 2-hidroxipropano, son convenientemente protegidos por tratamiento con anhídrido acético. El grupo protector acetato puede ser después convenientemente separado, después del tratamiento de la Etapa 2, por tratamiento con una base suave.

10

15

20

25

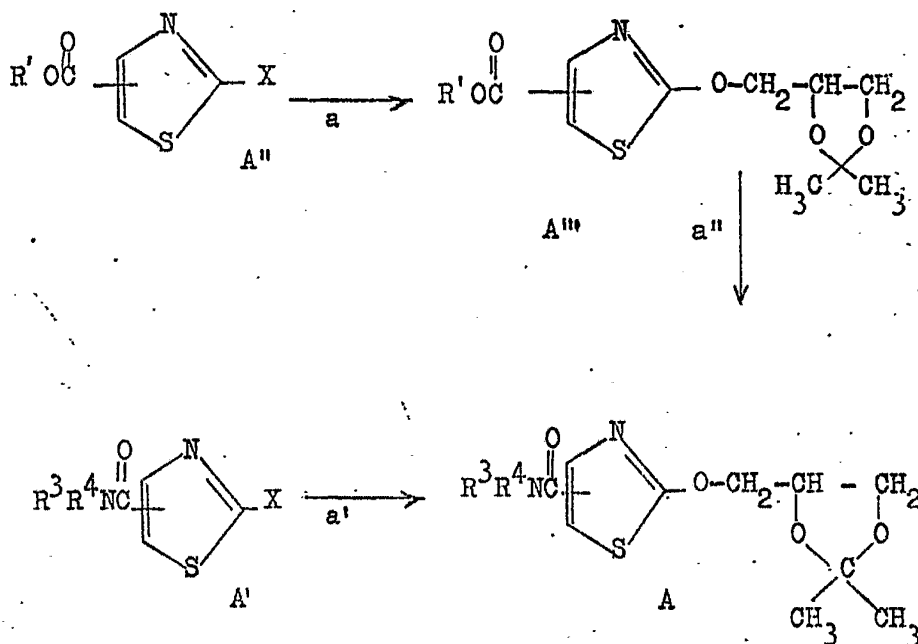
30

Preferiblemente, a excepción de la Etapa 3 que, como se ha observado anteriormente, es convenientemente realizada por adición directa a la mezcla de reacción producida en la etapa anterior, los productos respectivos de cada etapa se aíslan antes de su uso posterior como materiales de partida en la siguiente etapa. La separación y el aislamiento pueden efectuarse por cualquier procedimiento adecuado de separación o purificación como, por ejemplo, evaporación, cristalización, cromatografía, cromatografía en capa fina, etc. Son ilustraciones específicas de procedimientos típicos de separación y aislamiento los que se encuentran en los correspondientes ejemplos descritos más adelante. Sin embargo, también pueden



1 utilizarse, naturalmente, otros procedimientos equivalentes  
de separación o aislamiento. Cuando se obtiene una mezcla de  
isómeros del producto de fórmula I (por ejemplo, cuando se  
ha utilizado en la Etapa 1 la mezcla racémica del glicerol  
5 acetónico), los isómeros ópticamente activos (+) y (-) res-  
pectivos pueden ser resueltos, si se desea, por procedimien-  
tos convencionales. Por ejemplo, haciendo reaccionar los  
compuestos de fórmula I con un ácido ópticamente activo que  
dará las sales ópticas puras de los compuestos de fórmula I  
10 y después aislando las respectivas sales ópticas (+) y (-)  
por recristalizaciones repetidas.

Los materiales de partida sustituidos con 5- y 4-amino-  
carbónilo de fórmula A pueden ser preparados convenientemente  
de acuerdo con una cualquiera de las siguientes secuencias  
15 de reacción generales:





1        donde R' es alquilo inferior y preferiblemente es etilo y  
X es cloro o bromo.

5        Las Etapas a y a' del procedimiento anterior pueden  
ser efectuadas tratando el respectivo compuesto tiazólico de  
fórmula A' o A'' con glicerol acetónido en un disolvente inerte  
10        adecuado, en presencia de un hidruro de metal alcalino.  
Típicamente, este tratamiento se efectúa a temperaturas com-  
prendidas entre 20°C y la de reflujo, durante unos minutos a  
20 horas, empleando relaciones molares del orden de 1 a  
100 moles de glicerol acetónido por mol de compuesto A' o A''.  
Sin embargo, también pueden utilizarse temperaturas, tiempos  
de reacción y relaciones molares por encima y por debajo de  
estos límites. Los hidruros de metales alcalinos adecuados  
15        que pueden ser empleados son, por ejemplo, hidruro sódico,  
hidruro potásico, hidruro de calcio, hidruro de litio y simi-  
lares. Los disolventes orgánicos inertes adecuados que pue-  
den ser utilizados son, por ejemplo, monoglima, tetrahidro-  
furano, diglima, dimetilformamida y similares. También puede  
utilizarse como disolvente un exceso del glicerol acetónido.  
20        Además, empleando el isómero del glicerol acetónido óptica-  
mente puro (+) (véase J. Biol. Chem., v. 128, pág. 463 (1939))  
o el isómero de glicerol acetónido ópticamente puro (-) (véase  
J. Am. Chem. Soc., v. 67, pág. 944 (1945)), se obtiene el  
correspondiente isómero ópticamente activo (+) ó (-) de fór-  
25        mula A o A'''. Correspondientemente, cuando se utiliza la mez-  
cla de isómeros (+) o (-) del glicerol acetónido, el produc-  
to será análogamente una mezcla de isómeros. Esta relación  
de los isómeros ópticamente activos entre los materiales de  
partida y los productos existe a través de todas las etapas  
30        de los diversos procedimientos aquí descritos. También normal



1 y convenientemente, se utilizará una mezcla isomérica racé-  
mica del glicerol acetónido y, así, típicamente el producto  
será la correspondiente mezcla racémica. Los materiales de  
partida de fórmula A" pueden prepararse por procedimientos  
5 conocidos como, por ejemplo, los descritos en Helv. Chim.  
Acta., pág. 2057 (1954) y Helv. Chim. Acta., pág. 1073  
(1942). Los materiales de partida de fórmula A' y también  
los materiales de partida de fórmula A" pueden prepararse  
por los procedimientos indicados en las respectivas prepara-  
ciones descritas más adelante o por modificaciones evidentes  
10 de estos procedimientos.

La Etapa a" puede ser efectuada convenientemente tra-  
tando el compuesto de fórmula A'" con un derivado amínico que  
contenga los grupos R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> deseados. Típicamente, este tra-  
tamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte  
15 adecuado, a temperaturas comprendidas aproximadamente entre  
0 y 100°C, preferiblemente alrededor de 20 a 50°C, durante  
1 a 48 horas, preferiblemente durante unas 2 a 10 horas. Tí-  
picamente, se emplea un exceso de 10-50 moles de la amina  
deseada. Las aminas adecuadas que pueden emplearse son, por  
20 ejemplo, 4'-metilhexilamina, N-metil-N-4'-metilhexilamina,  
5'-metilhexilamina, n-dodecilamina, cicloheptilamina, 12'-hi-  
droxidodecilamina, heptilamina, N-heptil-N-metilamina, γ-ci-  
clopentilpropilamina, β-ciclopentiletilamina, 4-ciclopentil-  
butilamina, diciticloheptilamina y similares. Los disolventes  
orgánicos inertes adecuados que pueden utilizarse son, por  
25 ejemplo, metanol, etanol, glima y similares.

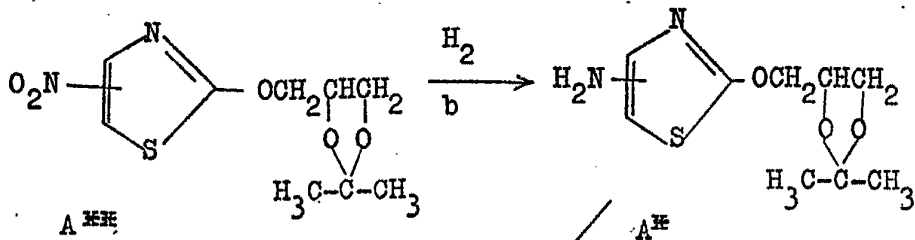
Los materiales de partida de fórmula A donde Z es  
30  $R^4 \begin{matrix} OR^3 \\ | \\ OCN- \end{matrix}$  también pueden prepararse por el siguiente procedi-  
miento representado en la secuencia de ecuaciones de reac-



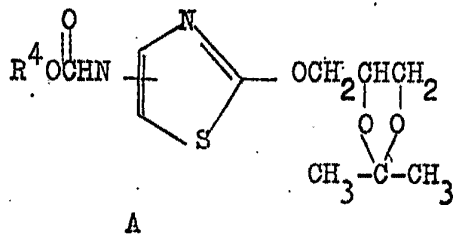
1

ción esquemáticas dada a continuación:

5



10



15

20

25

30

Como se indica en lo que antecede, los compuestos 4-  
 ó 5-amino de fórmula A<sup>NH</sup> puede prepararse a partir de los  
 correspondientes compuestos 4- ó 5-nitro de fórmula A<sup>NH</sup> por  
 hidrogenación. Esta puede efectuarse convenientemente tratand  
 do el compuesto nitro de fórmula A<sup>NH</sup> en un disolvente orgáni  
 co inerte adecuado con hidrógeno gaseoso, en presencia de un  
 catalizador adecuado como, por ejemplo, níquel Raney. Este  
 tratamiento se efectúa típicamente a temperaturas comprendi  
 das entre unos -30 y +30°C, preferiblemente alrededor de 25  
 a 30°C, durante unos 15 minutos a 16 horas y preferiblemente  
 durante 1 a 3 horas. Los disolventes adecuados que pueden  
 utilizarse son, por ejemplo, etanol, metanol, acetato de eti  
 lo, tetrahidrofurano y similares. Los catalizadores de hi  
 drogenación adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo,

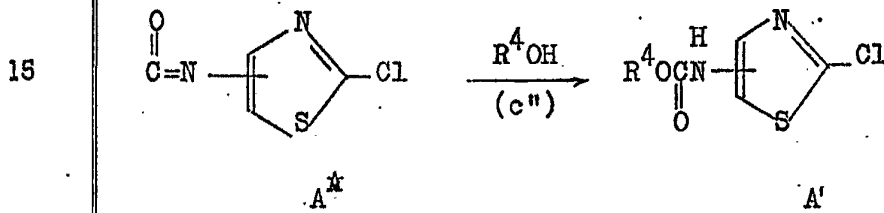
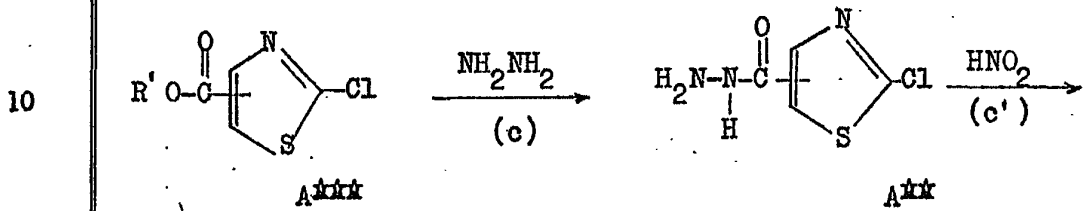


1 níquel Raney, paladio y similares. Los materiales de partida  
5- ó 4-nitrotiazol pueden prepararse por tratamiento de los  
correspondientes 2-cloro ó 2-bromo o 5- ó 4-nitro-tiazol  
5 (Helv. Chim. Acta., v. 33, pág. 306 (1950)) con glicerol ace-  
tónido como ya se ha descrito. La Etapa b" de la secuencia  
de reacción anterior puede efectuarse en dos fases. En la prime-  
ra fase, el compuesto 4- ó 5-amino de fórmula A<sup>1</sup> se trata con  
hidruro sódico en un disolvente orgánico inerte conteniendo  
una cantidad catalítica de terc-butanol. Típicamente, este  
10 tratamiento se realiza a temperaturas comprendidas aproxima-  
damente entre 0 y 20°C, durante 1 a 24 horas y preferible-  
mente durante unas 7 a 8 horas. Los mejores resultados se  
obtienen efectuando este tratamiento en condiciones anhidras  
y preferiblemente en una atmósfera gaseosa inerte. En la se-  
15 gunda fase, el R<sup>4</sup>-cloroformiato sustituido deseado se añade  
entonces convenientemente a la mezcla de reacción, sin sepa-  
ración del producto intermedio y la mezcla se mantiene entre  
unos -10 y 80°C, preferiblemente a reflujo, durante una me-  
dia hora a 16 horas. Los cloroformiatos de alquilo adecuados  
20 que pueden ser empleados son, por ejemplo, cloroformiato de  
4'-metilhexilo, cloroformiato de 5'-metilhexilo, cloroformia-  
to de  $\gamma$ -ciclopentilpropilo, cloroformiato de  $\beta$ -ciclohexil-  
etilo, cloroformiato de n-heptilo y similares. Alternativa-  
mente, la Etapa b" puede efectuarse por tratamiento del com-  
25 puesto 4- ó 5-amino de fórmula A<sup>1</sup> con el R<sup>4</sup>-cloroformiato  
sustituido deseado en un disolvente básico orgánico inerte.  
Típicamente, este tratamiento se lleva a cabo a temperatu-  
ras comprendidas entre unos 0 y 30°C durante alrededor de  
1 a 24 horas. En este tratamiento puede utilizarse la misma  
30 gama de cloroformiatos de alquilo que en el caso anterior. Los



1 disolventes básicos adecuados son, por ejemplo, piridina, trietilamina y similares.

5 Los materiales de partida  $R^4OCN-$  de fórmula A también pueden prepararse partiendo del conocido éster etílico del ácido  $R^3$ -carboxílico (Helv. Chim. Acta., vol. 29, pág. 1230 (1946)) de acuerdo con la secuencia representada por las siguientes ecuaciones de reacción esquemáticas:



20 donde  $R'$  es alquilo inferior, arilo o arilalquilo.

25 La Etapa c de la secuencia de reacción anterior puede efectuarse por tratamiento del ácido 2-cloro-4- o 5-carboxílico anterior o de un éster de fórmula  $A^{iii}$  con hidrato de hidrazina. Típicamente, este tratamiento se efectúa convenientemente a temperaturas comprendidas entre unos  $0^\circ$  y  $100^\circ\text{C}$ , durante alrededor de 1 a 6 horas. Los disolventes orgánicos inertes adecuados que pueden ser utilizados son, por ejemplo, metanol, etanol, monoglina, dimetilformamida y similares. La Etapa c' se efectúa en dos fases, primero por tratamiento del producto 4- ó 5-hidrazida de la Etapa c (fórmula  $A^{iii}$ ) con ácido nitroso. El ácido nitroso puede ser prepa-

30



1 rado convenientemente por reacción de nitrito sódico y ácido  
clorhídrico concentrado. El tratamiento (Etapa c'(1)) se  
efectúa convenientemente a la temperatura ambiente aunque  
también pueden utilizarse temperaturas por encima y por de-  
5 bajo de la ambiente. El 4- ó 5-azido-2-clorotiazol resultante  
se calienta después (Etapa c' (2)) a temperaturas comprendi-  
das entre unos 60 y 150°C, en condiciones anhidras, en un  
disolvente orgánico inerte adecuado; para dar el 4- ó 5-  
isocianato de fórmula A<sup>X</sup>. Los disolventes orgánicos inertes  
10 adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo, benceno,  
tolueno, xileno, diglima, triglima y similares y mezclas de  
estos disolventes.

La Etapa c puede efectuarse tratando los compuestos  
de fórmula A<sup>X</sup> con un alcohol del grupo R<sup>4</sup> deseado. Típica y  
15 preferiblemente, este tratamiento se efectúa a temperaturas  
del orden de la de reflujo del sistema, durante 0,5 a 5 horas.  
Los alcoholes adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo,  
heptanol, 5'-metilhexanol, 4'-metilhexanol, β-ciclohexil-  
etanol, γ-ciclohexilpropanol y similares. Alternativamente,  
20 el tratamiento puede efectuarse en un disolvente orgánico  
inerte como, por ejemplo, monoglima, dioxano, benceno y simila-  
res.

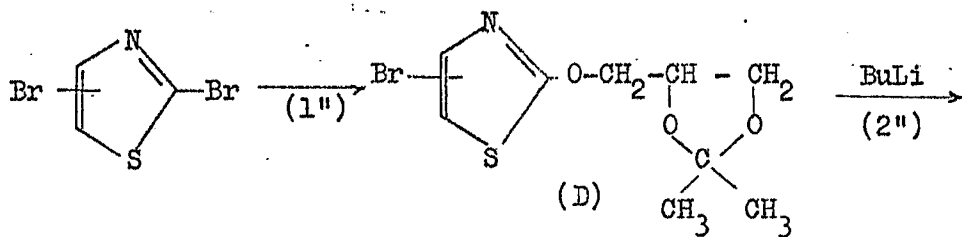
El material de partida de fórmula A puede prepararse  
entonces tratando los compuestos 2-clorados de fórmula A con  
25 glicerolacetónido como se describe anteriormente.

Los materiales de partida de fórmula A donde Z es  
R<sup>4</sup>- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NR}^3$  pueden ser preparados ventajosamente de acuerdo con  
la siguiente secuencia de reacción global:

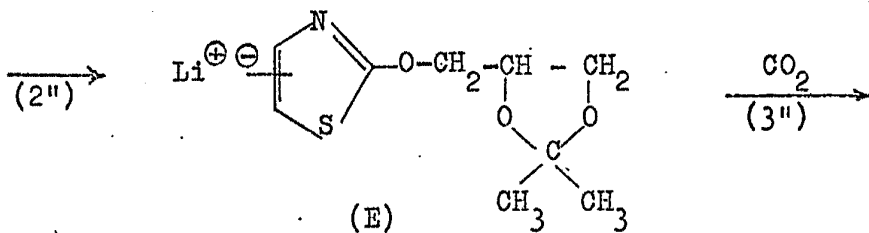


1

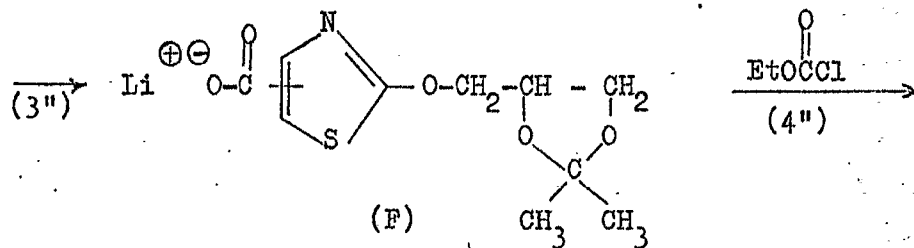
5



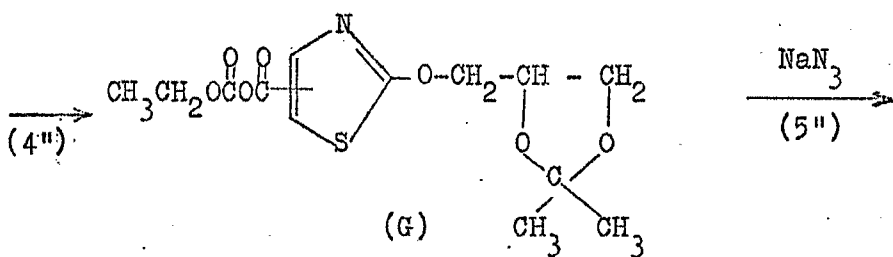
10



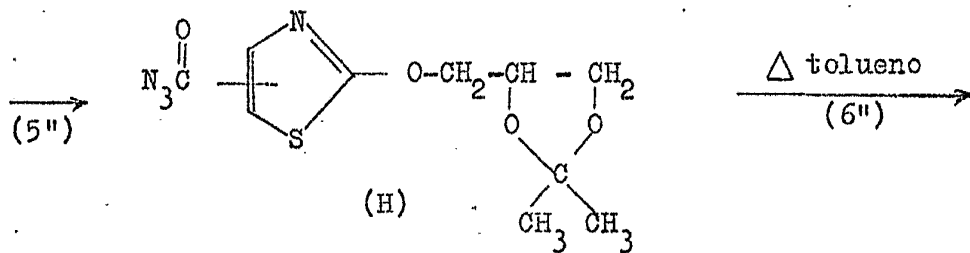
15



20



25

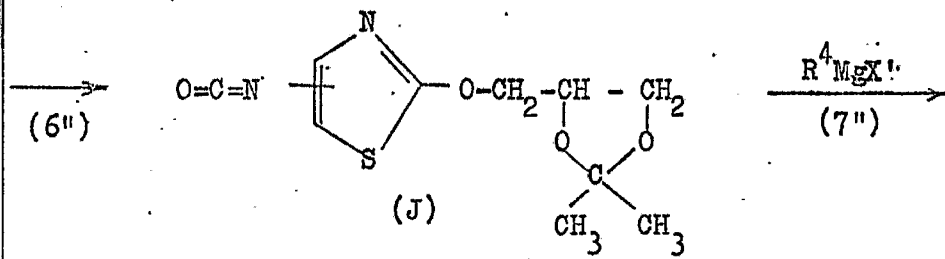


30

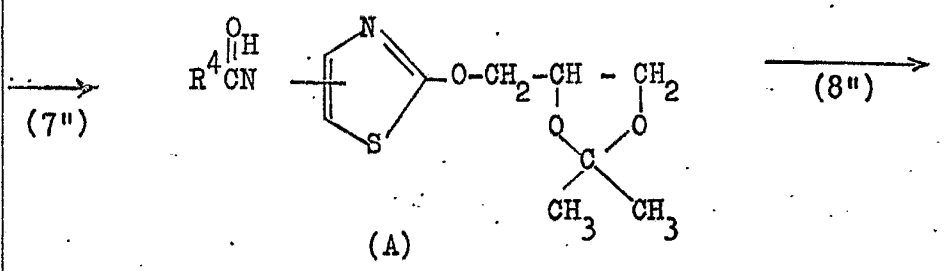


376

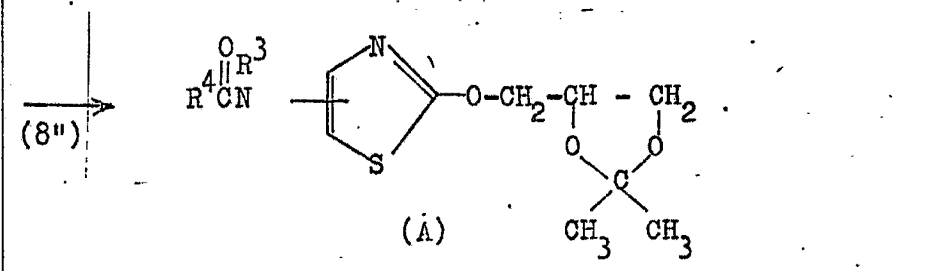
1



5



10



15

donde X' es cloro, bromo o yodo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos anteriormente.

20

La Etapa 1'' del procedimiento anterior puede ser efectuada convenientemente tratando el 2,4-dibromotiazol o 2,5-dibromotiazol de partida con glicerol acetónido, en un disolvente orgánico inerte adecuado, en presencia de un hidruro de metal alcalino, en la forma aquí descrita al hacer referencia a la preparación de otros 1,2-acetónidos de tiazol-2-oxi-propanodiol sustituido en la posición 4' ó 5'. El 2,5-dibromotiazol y el 2,4-dibromotiazol son compuestos conocidos y pueden prepararse por procedimientos descritos en Recueil des Travaux Chimiques des Pays Base, vol. 73, pág. 325 (1964) y el 2,4-dibromotiazol en Bulletin de la Société

25

30



1 Chimique de France, pág. 1735 (1962), respectivamente.

5 La Etapa 2<sup>a</sup> puede ser efectuada tratando el compuesto de fórmula E con un reactivo de alquil-litio (preferiblemente terc- o n-butyl-litio) en un disolvente orgánico inerte adecuado. Típicamente este tratamiento se realiza a temperaturas del orden de -10 a -150°C, preferiblemente alrededor de -60 a -80°C, durante unos 10 minutos a 2 horas y preferiblemente durante unos 15 minutos a 1 hora, empleando relaciones molares comprendidas aproximadamente entre 2 a 3 moles de alquil-litio por mol del compuesto de fórmula E. Los mejores resultados se obtienen típicamente efectuando el tratamiento en condiciones anhidras y preferiblemente en ausencia de aire, v.g. efectuando el tratamiento en un gas inerte como el nitrógeno. Los disolventes orgánicos inertes adecuados que pueden utilizarse son, por ejemplo, tetrahidrofurano, hexano, éter dietílico, monoglina y mezclas de estos disolventes y similares.

10 La Etapa 3<sup>a</sup> puede ser efectuada convenientemente in situ haciendo burbujear dióxido de carbono anhidro a través de la solución del producto de reacción del compuesto de fórmula E. La reacción con dióxido de carbono se efectúa típicamente a temperaturas del orden de -78°C a la temperatura ambiente y ya que la velocidad de reacción varía con el caudal de dióxido de carbono, es preferible vigilar la reacción por cromatografía en capa fina y dejar que transcurra hasta que la cromatografía en capa fina revela que el tiazol-2-iloxipropanodiol-acetonido derivado del material de partida de fórmula E ha sido consumido.

15 La Etapa 4<sup>a</sup> también se efectúa convenientemente in situ agregando un cloroformiato de alquilo directamente al me-



MAR. 1976

1 dio de reacción. Típicamente, esta etapa se lleva a cabo a  
temperaturas comprendidas entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambien-  
te, durante 1 a 6 horas aproximadamente. Los cloroformiatos  
5 de alquilo adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo,  
cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformia-  
to de isopropilo, cloroformiato de terc-butilo, cloroformia-  
to de n-butilo y similares. Los mejores resultados se obtie-  
nen típicamente empleando cloroformiato de etilo. Por consi-  
guiente, la anterior secuencia de reacción se ha mostrado  
10 utilizando cloroformiato de etilo aunque también pueden usar-  
se otros cloroformiatos de alquilo. También típicamente, se  
emplean alrededor de 1,1 a 1,5 moles de cloroformiato de al-  
quilo por mol de compuesto de fórmula F.

15 La Etapa 5" se efectúa también convenientemente in si-  
tu agregando azida sódica, preferiblemente como solución  
acuosa, directamente a la mezcla de reacción producida de  
fórmula G. Típicamente esta etapa se lleva a cabo a tempera-  
turas del orden de unos  $0^{\circ}\text{C}$  a la temperatura ambiente, pre-  
feriblemente alrededor de  $10$  a  $25^{\circ}\text{C}$ , durante 0,5 a 6 horas,  
20 preferiblemente durante 0,5 a 2 horas.

25 La Etapa 6" se efectúa convenientemente agregando el  
compuesto de fórmula H a un disolvente aromático inerte, como  
tolueno y calentando la mezcla a la temperatura del orden  
de unos  $100$  a  $110^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente alrededor de  $105$ - $108^{\circ}\text{C}$ ,  
durante 0,5 a 2 horas. Asimismo, aunque los mejores resulta-  
dos se obtienen empleando estas condiciones, temperaturas y  
tiempos de reacción, también pueden utilizarse valores por  
encima y debajo de estos intervalos. Asimismo pueden emplear-  
se otros disolventes inertes como, por ejemplo, xileno y  
30 diglima.



1                    La Etapa 7<sup>a</sup> puede efectuarse convenientemente median-  
te una reacción del tipo de Grignard tratando el producto  
isocianato de fórmula J con un reactivo de Grignard que con-  
5                    tenga los sustituyentes R<sup>4</sup> deseados. Típicamente este trata-  
miento se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre  
-78 y -100°C, preferiblemente alrededor de -78°C, durante  
1 minuto a media hora y preferiblemente durante 1 minuto a  
15 minutos. Típicamente, el tratamiento se realiza en un di-  
solvente inerte como, por ejemplo, tolueno, éter (dietílico),  
10                    tetrahidrofurano, monoglina y similares o mezclas de los mis-  
mos. Los reactivos de Grignard adecuados que pueden utilizar-  
se son los de fórmula general R<sup>4</sup>MgX', donde X' es cloro, bro-  
mo o yodo y R<sup>4</sup> es el definido aquí; estos reactivos de Grig-  
nard comprenden, por ejemplo: bromuro de 5'-metilhexilmagne-  
15                    sio, bromuro de 4'-metilhexilmagnesio, yoduro de metilmagne-  
sio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de γ-ciclopentilpro-  
pilmagnesio, bromuro de dodecilmagnesio y similares. El reac-  
tivo de Grignard puede prepararse por procedimientos conoci-  
dos o por modificaciones evidentes de los mismos como, por  
20                    ejemplo, por el método descrito en Fieser & Fieser, Reagents  
for Organic Synthesis, págs. 415-424 (1967), John Wiley &  
Sons, Inc.

                  . Cuando se desean los compuestos donde R<sup>3</sup> es distinto de hidrógeno, la  
25                    Etapa 8<sup>a</sup> puede efectuarse convenientemente en dos fases,  
tratando primero el compuesto R<sup>3</sup>-sustituído de fórmula A con  
un álcali fuerte como butil-litio, metóxido sódico, hidruro  
sódico o terc-butóxido potásico, en un disolvente orgánico  
inerte en condiciones anhidras. Típicamente, este tratamiento  
se efectúa a temperaturas comprendidas entre -70 y -85°C du-  
30                    rante 5 minutos a 2 horas, empleando alrededor de 1 a 1,5 mo-

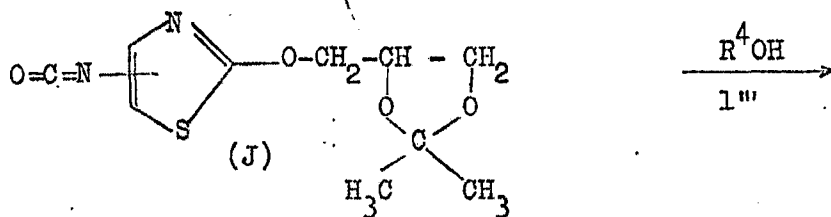


1976

1 les de base por mol de compuesto de fórmula A. Los disolven-  
tes orgánicos inertes adecuados que pueden utilizarse son,  
por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico y similares.  
La segunda fase se lleva a cabo in situ agregando el reacti-  
5 vo deseado de fórmula  $R^3X'$ , donde  $R^3$  y  $X'$  son los definidos  
anteriormente, preferiblemente en un disolvente aprótico  
(v.g. éter, tetrahidrofurano, monoglima, dimetilformamida) a  
la mezcla de reacción producida y después dejando que la  
mezcla resultante se caliente a la temperatura ambiente apro-  
10 ximadamente. Esta fase se lleva a cabo típicamente a tempe-  
raturas del orden de  $-78^\circ$  a  $25^\circ\text{C}$ , convenientemente a la tem-  
peratura ambiente, durante media hora a 2 horas. Los reacti-  
vos  $R^3X'$  adecuados son, por ejemplo, cloruro de metilo, bromu-  
ro de etilo, cloruro de fenilo, yoduro de propilo, cloruro  
15 de 5'-metilhexilo y similares. Los reactivos  $R^3X'$  pueden pre-  
pararse por procedimientos convencionales, muy conocidos en  
la técnica o por modificaciones evidentes de estos procedi-  
mientos.

20 Los materiales de partida de fórmula A donde Z es  
 $R^4\text{OCN}-$  pueden ser preparados ventajosamente mediante la si-  
guiente secuencia de reacción general:

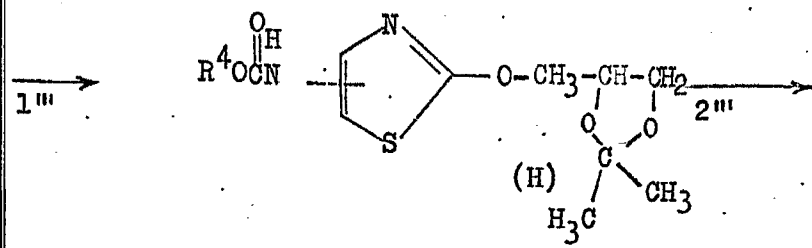
25



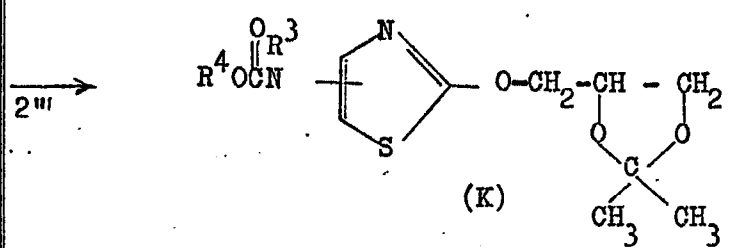
30



1



5



10

donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los definidos anteriormente.

15

La Etapa 1''' puede ser efectuada tratando el compuesto de fórmula J con un alcohol que contenga el grupo R<sup>4</sup> deseado, es decir R<sup>4</sup>OH. Aunque el tratamiento puede efectuarse sin disolvente, se lleva a cabo típicamente en un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, tolueno, ya que esto simplifica el aislamiento del producto resultante. El tratamiento se efectúa típicamente a temperaturas del orden de unos 95 a 120°C, durante 0,5 a 4 horas, preferiblemente durante 1 a 2 horas. Típicamente se emplea un exceso estequiométrico del alcohol, por ejemplo puede utilizarse convenientemente un exceso de 10-20 moles. Los alcoholes R<sup>4</sup>OH adecuados que pueden emplearse son, por ejemplo, alcohol 5-metilhexílico, alcohol 4-metilhexílico, metanol, fenol, alcohol γ-ciclofenilpropílico, alcohol dodecílico y similares.

20

25

30

Cuando se desean los compuestos donde R es distinto de hidrógeno, la Etapa 2''' puede ser efectuada convenientemente en dos fases tratando primero el compuesto R<sup>3</sup>-sustituído de fórmula A con un álcali fuerte como butil-litio, metóxido sódico o hidruro



1 sódico, en un disolvente orgánico inerte en condiciones an-  
hidras. Este tratamiento se lleva a cabo a temperaturas com-  
prendidas aproximadamente entre  $-70^{\circ}$  y  $-85^{\circ}\text{C}$  durante alrede-  
dor de media hora a 2 horas, utilizando aproximadamente de  
5 1 a 1,5 moles de un álcali fuerte por mol de compuesto de  
fórmula A. Los disolventes orgánicos inertes adecuados que  
pueden utilizarse son, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter  
dietílico y similares. La segunda fase se efectúa in situ  
dejando que la mezcla de reacción producida se caliente  
10 aproximadamente a la temperatura ambiente y después añadien-  
do el reactivo deseado de fórmula  $\text{R}^3\text{X}'$  donde  $\text{R}^3$  y  $\text{X}'$  son los  
definidos anteriormente, de preferencia en un disolvente  
aprótico (v.g. éter, tetrahidrofurano, dimetilformamida, mo-  
noglima, etc.). Esta fase se lleva a cabo típicamente a tem-  
15 peraturas del orden de 15 a  $30^{\circ}\text{C}$ , convenientemente a la tem-  
peratura ambiente, durante alrededor de media a 2 horas. Los  
reactivos  $\text{R}^3\text{X}'$  adecuados son, por ejemplo, cloruro de metilo,  
bromuro de etilo, cloruro de fenilo, yoduro de propilo,  
cloruro de 5'-metilhexilo y similares. Los reactivos  $\text{R}^3\text{X}'$   
20 puedan prepararse por procedimientos convencionales, muy co-  
nocidos en la técnica o por modificaciones evidentes de es-  
tos procedimientos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-  
tables de los compuestos de fórmula I pueden prepararse por  
25 neutralización del compuesto original, típicamente por neu-  
tralización de un radical amino, con el ácido deseado. Otras  
sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden ser en-  
tonces convenientemente preparadas a partir de las sales de  
adición de neutralización por intercambio de anión con una  
30 resina cambiadora de ión adecuada en la forma aniónica deseada.



1            Los compuestos de fórmula I de la invención son útiles  
en el tratamiento y paliación de las anomalías cardiovas-  
culares en mamíferos. Estos compuestos ejercen fundamentalmen-  
te su acción terapéutica mediante el bloqueo selectivo de los  
5            centros receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardiacos y, por consiguient-  
te, debido a que son cardiaco-selectivos, también pueden ser  
aplicados al tratamiento de las anomalías cardiacas en pa-  
cientes que sufren de asma o enfermedades pulmonares obstructi-  
vas crónicas. Los compuestos son especialmente útiles en el  
10            tratamiento o paliación de las arritmias cardiacas, angina de  
pecho, estenosis subaórtica hipertrófica, peocromocitoma, ti-  
rotoxicosis, síndromes hipercinéticos, tetralogía de Fallot,  
estenosis mitral con taquicardia, condiciones istémicas gene-  
rales e hipertensión fundada sobre producciones cardiacas ele-  
15            vadas debido a un estado hiperadrenérgico. Los compuestos son  
activos tanto en el tratamiento como en la paliación de ata-  
ques agudos de estos trastornos cardiacos y además pueden ser  
aplicados profilácticamente para evitar o reducir la frecuen-  
cia de tales ataques. Esta acción profiláctica es especialmen-  
20            te interesante para reducir la frecuencia de los ataques de  
angina de pecho, ya que la medicación (es decir, nitroglice-  
rina) comúnmente utilizada en la actualidad en el tratamiento  
de la angina de pecho no ejerce ninguna acción profiláctica.

25            La información adicional relativa al uso, acción y de-  
terminación de los  $\beta$ -bloqueadores puede obtenerse refiriéndose  
a la bibliografía como, por ejemplo, la obra de Dotlery y cola-  
boradores, Clinical Pharmacology and Therapeutics, volumen 10,  
nº 6, 765-797 y las referencias allí citadas.

30            Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en  
una amplia variedad de formas de dosificación, ya sea sólo o  
en combinación con otros medicamentos farmacéuticamente compa-



1  
5  
10  
15  
20  
25

tibles, en forma de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral o parenteral. Los compuestos son típicamente administrados como composiciones farmacéuticas constituidas esencialmente por las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y un vehículo farmacéutico. El vehículo farmacéutico puede ser una sustancia sólida o un líquido en el que el compuesto se disuelve, dispersa o suspende y opcionalmente puede contener pequeñas cantidades de preservativos y/o agentes reguladores del pH. Los preservativos adecuados que pueden utilizarse son, por ejemplo, alcohol bencílico y similares. Los agentes reguladores adecuados son, por ejemplo, acetato sódico y sales fosfóricas farmacéuticas y similares. Las composiciones líquidas pueden adoptar la forma, por ejemplo, de soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes o elixires y opcionalmente pueden contener pequeñas cantidades de preservativos y/o agentes reguladores del pH. Las composiciones sólidas pueden adoptar la forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o similares, preferiblemente en dosis unitarias para la administración sencilla o dosis precisas. Los vehículos sólidos adecuados son, por ejemplo, calidades farmacéuticas de almidón, lactosa, sacarina sódica, bisulfito sódico y similares. Los compuestos de esta invención son administrados típicamente en dosis de 0,01 a 5 mg por kg de peso corporal. La dosis eficaz precisa dependerá naturalmente del modo de administración, del estado en tratamiento y del paciente. Preferiblemente, los compuestos se administran por vía oral, ya sea como composiciones sólidas, v.g. tabletas o como líquidos como se describirá aquí.

30

Aunque creemos que quedan claros los términos numéricos primados denominados grupos alquilo ramificados, observamos que tal como se utilizan aquí, los términos alquilo ramificados como, por ejemplo, 4'-metilhexilo, se refieran a grupos de fórmula:





1 hídrico y se extrae con éter etílico. Se combinan los ex-  
tractos en éter etílico, se secan sobre sulfato magnésico y  
después se evaporan dando un residuo oleoso de cloroformil-  
5 acetato de metilo. Entonces se añaden al residuo 210 g de tio-  
urea en 1500 ml de etanol y se calienta a reflujo durante  
18 horas. El etanol disolvente se separa después por destila-  
ción y se añade 1 litro de agua al concentrado. Después se  
filtra la mezcla acuosa y el filtrado se alcaliniza ligera-  
mente por adición de solución acuosa diluída de hidróxido  
10 amónico dando un precipitado que entonces se recupera por fil-  
tración, se lava con agua y se seca a vacío durante 18 ho-  
ras a 70°C, dando 2-amino-5-metoxicarboniltiazol.

15 Una mezcla conteniendo 100 g de nitrato de amilo y  
600 ml de bromoformo se calienta a 70°C y después se añaden  
poco a poco y agitando rápidamente un total de 100 g de  
2-amino-5-metoxicarboniltiazol, mientras se mantiene la tem-  
peratura a unos 95-100°C. Después la mezcla se agita duran-  
te 10 minutos más a esta temperatura y después el bromoformo  
se separa por destilación a vacío. El residuo se cromatogra-  
20 fía sobre gel de sílice dando 2-bromo-5-metoxicarboniltiazol.

Análogamente se prepara 2-bromo-5-etoxicarboniltiazol  
siguiendo el mismo procedimiento pero empleando cloroacetato  
de etilo y etóxido sódico en lugar de cloroacetato de metilo  
y metóxido sódico.

25 Se preparan respectivamente 2-bromo-4-metoxicarbonil-  
tiazol y 2-bromo-4-etoxicarboniltiazol siguiendo el procedi-  
miento descrito en Helv. Chim. Acta., vol. 25, pág. 1432  
(1942); ibid., vol. 28, 362 (1945) e ibid., vol. 27, pág.  
30 1432 (1944).



1

PREPARACION 2

2-Bromo-5-amino(sustituído)carboniltiazol

5

Una mezcla conteniendo 10 g de 2-bromo-5-metoxicarbo-  
niltiazol, 10 ml de 5'-metilhexilamina, 12 ml de agua y 50 ml  
de metanol se agita durante 18 horas a la temperatura ambien-  
te. Después la mezcla se evapora para separar el metanol y  
se vierte en 500 ml de acetato de etilo, que después se lava  
tres veces con agua y a continuación se seca sobre sulfato  
magnésico y se evapora a sequedad. Después el residuo se re-  
disuelve y recristaliza en acetato de etilo dando 2-bromo-5-  
(5'-metilhexilaminocarbonil)tiazol.

10

15

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
sustituyendo respectivamente la 5'-metilhexilamina por 4'-  
metilhexilamina, 3'-metilhexilamina, 4'-etilhexilamina, 3'-  
propilhexilo, ciclopentilamina,  $\beta$ -ciclopentiletilo,  $\gamma$ -ciclo-  
pentilpropilo, 4'-ciclopentilbutilamina,  $\gamma$ -ciclohexilpropi-  
lo, n-heptilamina, cicloheptilamina, n-octilamina, n-nonil-  
amina, n-dodecilamina, 7'-hidroxi-n-heptilamina, 9'-acetoxi-  
n-nonilamina,  $\beta$ -metoxietilamina, di-( $\gamma$ -ciclopentilpropil)-  
amina, di-(n-dodecil)amina, se preparan respectivamente los  
siguientes compuestos:

20

25

30

- 2-bromo-5-(4'-metilhexilaminocarbonil)tiazol,
- 2-bromo-5-(3'-metilhexilaminocarbonil)tiazol,
- 2-bromo-5-(4'-etilhexilaminocarbonil)tiazol
- 2-bromo-5-(3'-propilhexilaminocarbonil)tiazol,
- 2-bromo-5-ciclopentilaminocarboniltiazol
- 2-bromo-5-( $\beta$ -ciclopentiletilaminocarbonil)tiazol,
- 2-bromo-5-( $\gamma$ -ciclopentilpropilaminocarbonil)tiazol,
- 2-bromo-5-n-heptilaminocarboniltiazol,
- 2-bromo-5-(4'-ciclopentilbutilaminocarbonil)tiazol,



- 1 2-bromo-5-( $\gamma$ -ciclohexilpropilaminocarbonil)tiazol,  
2-bromo-5-cicloheptilaminocarboniltiazol,  
2-bromo-5-octilaminocarboniltiazol,  
2-bromo-5-nonilaminocarboniltiazol,  
5 2-bromo-5-dodecilaminocarboniltiazol,  
2-bromo-5-(7'-hidroxiheptilaminocarbonil)tiazol,  
2-bromo-5-(9'-acetoxinonilaminocarbonil)tiazol,  
2-bromo-5-( $\beta$ -metoxietilaminocarbonil)tiazol,  
10 2-bromo-5-di-( $\gamma$ -ciclopentilpropil)aminocarboniltiazol y  
2-bromo-5-di(n-dodecil)aminocarboniltiazol.

15 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero empleando 2-bromo-4-metoxicarboniltiazol en lugar de 2-bromo-5-metoxicarboniltiazol, se preparan respectivamente los correspondientes isómeros en la posición 4 de cada uno de los productos anteriores.

### PREPARACION 3

#### 2-Bromo-5-carboxitiazol

20 Una mezcla conteniendo 10 g de 2-bromo-5-metoxicarboniltiazol, 100 ml de solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % y 200 ml de metanol se agita a 0°C durante 5 minutos. El metanol se separa por destilación a vacío y el concentrado resultante se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa residual se acidula mediante la adición cuidadosa de solución acuosa diluída de ácido clorhídrico dando lugar a  
25 la formación de un precipitado que después se recupera por filtración y se seca a vacío dando 2-bromo-5-carboxitiazol.

30 Análogamente se prepara 2-bromo-4-carboxitiazol por el mismo procedimiento pero empleando 2-bromo-4-metoxicarboniltiazol en lugar de 2-bromo-5-metoxicarboniltiazol.



PREPARACION 4

2-Bromo-5-amino(sustituído)carboniltiazol

Una mezcla conteniendo 6 g de 2-bromo-5-carboxitiazol, 3 ml de cloruro de tionilo y 0,5 ml de dimetilformamida en 150 ml de acetato de etilo se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se evapora para separar el acetato de etilo disolvente. El residuo resultante se disuelve en 100 ml de cloroformo y después se enfría a unos 0°C. Después se añade una mezcla conteniendo 10 ml de 5'-metilhexilo en 100 ml de cloroformo, con agitación y la mezcla resultante se calienta a 0°C, se lava dos veces con agua y después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad dando un residuo sólido de 2-bromo-5,5'-metilhexilaminocarboniltiazol.

Análogamente, se prepara 2-bromo-4-terc-butilamino-carboniltiazol siguiendo el mismo procedimiento pero empleando 2-bromo-4-carboxitiazol en lugar del isómero de la posición 5.

Análogamente, sustituyendo la 5'-metilhexilamina por los reactivos amínicos indicados en la Preparación 2, se preparan respectivamente los correspondientes 2-bromo-4- y 5-amino(sustituído)carboniltiazoles.

PREPARACION 5

3-(5-Bromotiazol-2-oxi)propanodiol-acetónido

En esta preparación se lavan 18 g de hidruro sódico (dispersión al 56 % en peso en aceite) con n-hexano y el hexano se sustituye por 100 ml de monoglina. A esta mezcla se añade una solución de 44,5 g de glicerol-acetónido en 200 ml de monoglina bajo atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 15 minutos; se añaden 32 g de 2,5-dibromotiazol y la mezcla se ca-



1 luenta a reflujo durante 1,25 horas. Después se enfría la  
mezcla de reacción, se diluye con éter y se filtra. El fil-  
trado se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico  
5 dos veces, se seca y se concentra por evaporación. Por desti-  
lación fraccionada se obtiene 3-(5-bromotiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido.

Análogamente, se prepara el 3-(4-bromotiazol-2-oxi)-  
propanodiol-1,2-acetónido siguiendo el mismo procedimiento  
pero sustituyendo el 2,5-dibromotiazol por 2,4-dibromotiazol.

10 EJEMPLO A

3-(5-Azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol 1,2-acetónido

15 En este ejemplo se enfría a  $-78^{\circ}\text{C}$  150 ml de una solu-  
ción de butil-litio en hexano (cada ml de solución contiene  
100 mg de butil-litio) y después se agrega a una solución  
que contiene 60 g de 3-(5-bromotiazol-2-oxi)propanodiol -1,2-  
acetónido en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro a  $-78^{\circ}\text{C}$ , bajo  
una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se mantiene  
a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos dando 3-(5-litiotiazol-2-oxi)pro-  
panodiol-1,2-acetónido. Después se pasa una corriente de dió-  
xido de carbono anhidro a través de la solución producida.

20 La mezcla se muestrea periódicamente y se vigila por cromato-  
grafía en capa fina y el tratamiento con dióxido de carbono  
se prosigue hasta que todo el material de partida se ha con-  
sumido (alrededor de 2 horas). Entonces se añaden a la mez-  
25 cla de reacción 30 g de cloroformiato de etilo y la tempera-  
tura de la mezcla resultante se deja ascender hasta la tempe-  
ratura ambiente y se deja en reposo a esa temperatura duran-  
te 3 horas. Después se añade una solución acuosa conteniendo  
50 g de azida sódica en 100 ml de agua y la mezcla resultante  
30 se agita fuertemente durante 50 minutos. El disolvente tetra-



1 hidrofurano se destila después a 50°C y el residuo resultante se lava entonces con éter dietílico y luego con agua dando un residuo crudo de 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido. El residuo crudo se purifica de nuevo por cromatografía sobre óxido de aluminio (neutro, actividad III) eluyendo con un sistema de gradiente de 3000 ml de hexano y 3000 ml de benceno.

5 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero empleando 3-(4-bromotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido como material de partida, se prepara el correspondiente 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido.

10 EJEMPLO B

3-[5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi]propanodiol-1,2-acetónido

15 En este ejemplo se prepara un reactivo de Grignard por adición de 5 g de bromuro de γ-ciclopentilpropilo a una suspensión de 700 mg de magnesio en 100 ml de éter etílico anhidro, a la temperatura ambiente, bajo atmósfera de argon. La reacción exotérmica resultante se deja completar dando una mezcla líquida que contiene el reactivo de Grignard bromuro de γ-ciclopentilpropilmagnesio, que después se enfría y se mantiene a -78°C.

20 Se prepara 3-(5-isocianatotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido añadiendo 5,5 g de 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido a 100 ml de tolueno anhidro. Después se calienta la mezcla en atmósfera de argon a 108°C durante 40 minutos. La mezcla resultante se enfría entonces a -78°C y se añade a la solución de bromuro de γ-ciclopentilpropilmagnesio en éter dietílico previamente preparada. La mezcla de reacción combinada se deja reaccionar durante

25

30



1 1 minuto y después se añaden 2 ml de agua y la temperatura  
 de la mezcla se deja ascender hasta la temperatura ambiente.  
 La mezcla producida resultante se filtra entonces, se seca  
 sobre sulfato sódico, se filtra y evapora a sequedad dando  
 5 un residuo que después se purifica por cromatografía en pla-  
 ca eluyendo con un sistema de 5 % de metanol y 95 % de cloro-  
 forme dando 3-(5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-  
 oxi)propanodiol-1,2-acetónido.

10 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
 empleando los reactivos de Grignard apropiados, se preparan  
 respectivamente los siguientes compuestos:

3-(5-5'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
 acetónido,

15 3-(5-3'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
 acetónido,

3-(5-4'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
 acetónido,

3-(5-4'-etilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
 acetónido,

20 3-(5-3'-propilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
 acetónido,

3-(5-n-heptilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-ace-  
 tónido,

25 3-(5-β-ciclopentiletilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-  
 1,2-acetónido,

3-(5-4'-ciclopentilbutilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propano-  
 diol-1,2-acetónido y

3-(5-γ-ciclohexilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi)propano-  
 diol-1,2-acetónido.

30 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero



1 utilizando los correspondientes isómeros en la posición 4,  
se prepara respectivamente el correspondiente isómero en la  
posición 4.

EJEMPLO C

5 3-[5-N'-metil-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi]-  
propanodiol-1,2-acetónido

10 En este ejemplo se añaden 1,1 equivalentes de butil-  
litio en 25 ml de hexano a una solución conteniendo 0,5 g de  
3-[5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-2-oxi]propano-  
diol-1,2-acetónido en 25 ml de tetrahidrofurano a -78°C. Des-  
pués se añaden 10 equivalentes de yoduro de metilo y la mez-  
cla resultante se deja en reposo durante 50 minutos y después  
se refluye durante 5 horas. Después se filtra la mezcla, se  
seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad dando un  
15 residuo crudo de 3-[5-N'-metil-γ-ciclopentilpropilcarbonil-  
aminotiazol-2-oxi]propanodiol-1,2-acetónido que después se pu-  
rifica por cromatografía en capa fina.

20 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento emplean-  
do los productos del Ejemplo B como materiales de partida,  
se preparan respectivamente los correspondientes derivados  
N'-metílicos de los productos del Ejemplo B.

25 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
empleando en lugar de cloruro de metilo los siguientes com-  
puestos: cloruro de 5'-metilhexilo, bromuro de 4'-metilhe-  
xilo, bromuro de fenilo, bromuro de γ-ciclopentilpropilo y  
yoduro de etilo, se preparan respectivamente los correspon-  
dientes derivados N'-metilhexílico, N'-fenílico, N-γ-ciclo-  
pentilpropílico y N-etílico.



1

EJEMPLO D

3-(5-γ-Ciclopentilpropoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido

5

En este ejemplo se añaden 5,2 g de 3-(5-azidocarbonil-  
tiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido a una mezcla de 100 ml  
de tolueno anhidro y 4 ml de γ-ciclopentilpropanol. La mez-  
cla resultante se calienta durante 1 hora a 107°C y después  
el disolvente se separa por destilación a presión reducida  
dando un residuo crudo de 3-(5-γ-ciclopentilpropoxycarbonil-  
aminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido que se purifica  
de nuevo por cromatografía.

10

15

Análogamente, siguiendo los mismos procedimientos em-  
pleando el alcohol sustituido correspondiente como material  
de partida, se preparan respectivamente los siguientes com-  
puestos:

20

3-(5-4'-metilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

3-(5-5'-metilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

3-(5-3'-metilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

25

3-(5-4'-etilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

3-(5-3'-propilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

30

3-(5-n-heptoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-ace-  
tónido,

3-(5-β-ciclopentiletotoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-  
1,2-acetónido,



1 3-(5-4'-ciclopentilbutoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido y

3-(5-γ-ciclohexilpropoxicarbonilamino-tiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido.

5 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
empleando el isómero de azidocarboniltiazol en la posición 4  
como material de partida, se preparan respectivamente los co-  
rrespondientes isómeros en la posición 4 de los compuestos  
anteriores.

10 EJEMPLO E

5-(N'-metil-γ-ciclopentilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-  
propanodiol-1,2-acetónido

15 En este ejemplo se añaden 1,1 equivalentes de butil-  
litio en hexano a una solución conteniendo 500 mg de 3-(5-γ-  
ciclopentilpropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido en 25 ml de tetrahidrofurano a -78°C. Entonces se  
añaden 10 equivalentes de yoduro de metilo y la mezcla resul-  
tante se deja en reposo durante 50 minutos y se calienta a  
20 reflujo durante 5 horas. Después se filtra la mezcla, se se-  
ca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad dando un  
residuo crudo de 5-(N'-metil-γ-ciclopentilpropoxicarbonilami-  
notiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido que después se pu-  
rifica de nuevo por cromatografía.

25 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento emplean-  
do los productos del Ejemplo D, como materiales de partida,  
se preparan los correspondientes derivados N'-metílicos de  
los productos del Ejemplo D.

30 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
empleando en lugar de cloruro de metileno los siguientes  
compuestos: cloruro de 5-metilhexilo, bromuro de 4-metilhe-



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

xilo, bromuro de fenilo, bromuro de  $\gamma$ -ciclopentilpropilo y yoduro de etilo, se preparan respectivamente los correspondientes derivados N'-metilhexílico, N'-fenílico, N'- $\gamma$ -ciclopentilpropílico y N'-etílico.

EJEMPLO 1

En este ejemplo se agitan 10 g de 2-bromo-5-etoxicarboniltiazol en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro, en atmósfera de nitrógeno, y después se añaden gota a gota y agitando 8,4 g de un glicerol acetónido y se continúa agitando hasta que la disolución es completa. Después la mezcla se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$  y luego se añaden 2,24 g de hidruro sódico (dispersión al 50 % conteniendo 2,24 g de hidruro sódico en aceite mineral) en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro y la mezcla resultante se deja calentar a la temperatura ambiente y después en reposo durante media hora. La mezcla se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  dando lugar a la formación de un precipitado y después se vierte en 200 ml de acetato de etilo. La mezcla de acetato de etilo se lava tres veces con agua y después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta dar un aceite que a continuación se cromatografía sobre gel de sílice dando 3-(5-etoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento empleando el correspondiente 2-bromo-4- ó 5-alcoxicarboniltiazol de partida, se preparan respectivamente los siguientes compuestos:

- 3-(4-etoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido,
- 3-(5-metoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido y
- 3-(4-metoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido.

EJEMPLO 1A

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la inven-



1 ción para preparar los intermediarios de fórmula A donde Z  
es  $R^3R^4N\overset{O}{C}$ . En este ejemplo, una solución metanólica conte-  
niendo 5 g de 3-(5-etoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
5 acetónido, 20 ml de agua y 30 ml de 4'-metilhexilamina y me-  
tanol suficiente para que la mezcla sea homogénea, se agita a  
la temperatura ambiente durante 18 horas y después se vierte  
en 500 ml de acetato de etilo. La mezcla de acetato de etilo  
se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico  
y se evapora a sequedad dando un residuo de 3-(5-4'-metilhe-  
10 xilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido que  
después se purifica por recristalización empleando una mez-  
cla de etilo-hexano.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
sustituyendo respectivamente la 4-metilhexilamina por las  
15 aminas enumeradas en la Columna A, se preparan respectiva-  
mente los correspondientes productos de la Columna B:

COLUMNA A

- 3'-metilhexilamina,
- 20 5'-metilhexilamina,
- 4'-etilhexilamina,
- 3'-propilhexilamina,
- n-heptilamina,
- β-ciclopentiletilamina,
- γ-ciclopentilpropilamina,
- 25 4'-ciclopentilbutilamina,
- γ-ciclohexilpropilamina,
- 5'-metil-2'-metilhexilamina,
- 4'-metil-1'-metilhexilamina,
- γ-dimetilaminopropilamina,
- 30 6'-metilheptilamina,



1

5'-metilheptilamina,  
N-(5'-metilhexil)-N-metilamina,  
N-(4'-metilhexil)-N-metilamina y  
6'-etoxi-n-hexilamina.

5

COLUMNA B

3-(5-3'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

3-(5-5'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

10

3-(5-4'-etilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

3-(5-3'-propilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-  
acetónido,

15

3-(5-n-heptilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-ace-  
tónido,

3-(5-β-ciclopentiletilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-  
1,2-acetónido,

3-(5-γ-ciclopentilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-  
1,2-acetónido,

20

3-(5-4'-ciclopentilbutilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido,

3-(5-γ-ciclohexilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido,

25

3-(5-5'-metil-2'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido,

3-(5-4'-metil-1'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido,

30

3-(5-γ-dimetilamino-propilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano-  
diol-1,2-acetónido,



- 1 3-(5-6'-metilheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido,
- 3-(5-5'-metilheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido,
- 5 3-(5-N-(5'-metilhexil)-N-metilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido,
- 3-(5-N-(4'-metilhexil)-n-metilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido, y
- 10 3-(5-6'-etoxi-n-hexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero substituyendo el 3-(5-etoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido por 3-(4-etoxicarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido, se obtienen respectivamente los correspondientes isómeros en la posición 4 de 3-(5-aminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido y de cada uno de los productos enumerados en la Columna B.

EJEMPLO 1B

20 Este ejemplo ilustra la preparación de materiales de partida 4- y 5-aminocarbonílicos de fórmula A. En este ejemplo, se lavan con n-hexano 18 g de hidruro sódico (dispersión al 56 % en peso en aceite) y el hexano se substituye por 100 ml de monoglina. A esta mezcla se añade una solución de 44,5 g de glicerol-acetónido en 200 ml de monoglina en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 15 minutos, se añaden 32 g de 25 2-bromo-5-5'-metilhexilaminocarboniltiazol y la mezcla se calienta a reflujo durante 1,25 horas. Después se enfría la mezcla de reacción, se diluye con éter y se filtra. Se lava el filtrado con solución acuosa saturada de cloruro sódico 30 dos veces, se seca y se concentra por evaporación. Por des-



1 tilación fraccionada se obtiene 3-(5'-metilhexilaminocarbo-  
niltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido.

5 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
sustituyendo respectivamente el 2-bromo-5-5'-metilhexilamino-  
carboniltiazol por los compuestos preparados en la Prepara-  
ción 2, se obtienen respectivamente los correspondientes com-  
puestos 3-(aminocarboniltiazol sustituido-2-oxi)propanodiol-  
1,2-acetónido..

EJEMPLO 2

10 Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la Eta-  
pa 1 del procedimiento genérico de la invención. En este  
ejemplo, se agita a la temperatura ambiente durante 5 minu-  
tos una mezcla conteniendo 2 g de 3-(5-4'-metilhexilamino-  
carboniltiazol-2-oxi)propanodiol-1,2-acetónido en 5 ml de so-  
lución acuosa de ácido fórmico al 80 %. Después la solución  
15 se evapora a vacío a la temperatura ambiente dando un residuo  
de 3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-1,2-propano-  
diol que después se purifica de nuevo por recristalización  
usando una mezcla de acetato de etilo y hexano.

20 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento, los  
productos obtenidos de acuerdo con los Ejemplos 1A, 1B y  
Ejemplos B, C, D y E se escinden a los correspondientes com-  
puestos propanodiólicos.

EJEMPLO 3

25 Este ejemplo ilustra las Etapas 3 y 4 del procedimien-  
to genérico de la invención y además ilustra la preparación  
de los compuestos de fórmula II de la invención. En este ejem-  
plo, se añade 0,6 g de cloruro de metilsulfonilo con rápida  
agitación a una mezcla que contiene 1,2 g de 3-(5-4'-metil-  
hexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanodiol en 20 ml de piri-  
30



1        dina a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Después la mezcla se deja calentar a la tempe-  
ratura ambiente y se evapora a sequedad dando un residuo de  
2-hidroxi-1-metilsulfoniloxi-3-(5-4'-metilhexilaminocarbonil-  
5        tiazol-2-oxi)propano. Después el residuo se disuelve en  
50 ml de metanol anhidro y se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añade una mez-  
cla conteniendo 1 g de metóxido sódico en 10 ml de metanol  
anhidro y la mezcla resultante se agita durante 2 minutos y  
después se evapora para separar el metanol. Se añaden 100 ml  
de acetato de etilo y la mezcla de acetato de etilo resultan-  
10        te se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magné-  
sico y se evapora dando un residuo de 1,2-epoxi-3-(5-4'-me-  
tilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano en forma de residuo  
oleoso.

15        Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento ante-  
rior, los productos preparados de acuerdo con el Ejemplo 2  
se convierten en los correspondientes compuestos de 1,2-epo-  
xipropanotiazol de fórmula 2.

EJEMPLO 4

20        Este ejemplo ilustra otros métodos de la invención  
para preparar los compuestos de fórmula I. En este ejemplo,  
se añaden 0,6 g de isopropilamina a una solución conteniendo  
0,3 g de 1,2-epoxi-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-  
oxi)propano en 20 ml de etanol absoluto anhidro y después se  
25        deja en reposo durante 12 horas a la temperatura ambiente.  
Después se evapora la mezcla a sequedad y el residuo resul-  
tante se cromatografía sobre gel de sílice dando 1-isopro-  
pilamino-3-(5-4'-metilhexilaminocarboñiltiazol-2-oxi)-2-pro-  
panol.

30        Análogamente, siguiendo el procedimiento anterior pero  
empleando respectivamente los productos preparados de acuerdo



1 con el Ejemplo 3 como materiales de partida, se obtienen res-  
pectivamente los correspondientes compuestos enumerados aquí  
bajo el encabezamiento Columna C y también los N'-derivados  
correspondientes a los materiales de partida preparados en  
5 los Ejemplos C y E:

COLUMNA C

1-isopropilamino-3-(5-3'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-  
2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-5'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-  
10 2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-4'-etilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-  
2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-3'-propilhexilaminocarboniltiazol-2-  
oxi)-2-propanol,

15 1-isopropilamino-3-(5-n-heptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-  
propanol,

1-isopropilamino-3-(5-β-ciclopentiletetilaminocarboniltiazol-  
2-oxi)-2-propanol,

20 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropilaminocarboniltiazol-  
2-oxi)-2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutilaminocarboniltiazol-  
2-oxi)-2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropilaminocarboniltiazol-  
2-oxi)-2-propanol,

25 1-isopropilamino-3-(5-5'-metil-2'-metilhexilaminocarboniltia-  
zol-2-oxi)-2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-4'-metil-1'-metilhexilaminocarbonil-  
tiazol-2-oxi)-2-propanol,

30 1-isopropilamino-3-(5-γ-dimetilaminopropilaminocarbonil-  
tiazol-2-oxi)-2-propanol,



1976

- 1 1-isopropilamino-3-(5-6'-metilheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-5'-metilheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 5 1-isopropilamino-3-(5-N-(5'-metilhexil)-N-metilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-N-(4'-metilhexil)-N-metilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-ciclopentilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 10 1-isopropilamino-3-(5-cicloheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-n-octilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 15 1-isopropilamino-3-(5-n-nonilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-n-dodecilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 20 1-isopropilamino-3-(5-7'-hidroxiheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-9-acetoxinonilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-N,N-di(γ-ciclopentilpropil)aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 25 1-isopropilamino-3-(5-N,N-di-(n-dodecil)aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-N,N-di-(n-dodecil)aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 30 1-isopropilamino-3-(5-N,N-di-(n-dodecil)aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,



- 1 1-isopropilamino-3-(5-3'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-  
2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-  
oxi)-2-propanol,
- 5 1-isopropilamino-3-(5-5'-metilhexilcarbonilaminotiazol-2-  
oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-etilhexilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-  
2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-3'-propilhexilcarbonilaminotiazol-2-  
oxi)-2-propanol,
- 10 1-isopropilamino-3-(5-n-heptilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-  
propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-β-ciclopentiletetilcarbonilaminotiazol-  
2-oxi)-2-propanol,
- 15 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropilcarbonilaminotiazol-  
2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutilcarbonilaminotiazol-  
2-oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropilcarbonilaminotiazol-  
2-oxi)-2-propanol,
- 20 1-isopropilamino-3-(5-3'-metilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-  
2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-metilhexoxicarbonilaminotiazol-2-  
oxi)-2-propanol,
- 25 1-isopropilamino-3-(5-5'-metilhexoxicarbonilaminotiazol-2-  
oxi)-2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-4'-etilhexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-  
2-propanol,
- 1-isopropilamino-3-(5-3'-propilhexoxicarbonilamino-tiazol-2-  
oxi)-2-propanol,
- 30



1

1-isopropilamino-3-(5-n-heptoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-  
2-propanol,

1-isopropilamino-3-(5-β-ciclopentiletotoxicarbonilaminotiazol-  
2-oxi)-2-propanol,

5

1-isopropilamino-3-(5-γ-ciclopentilpropoxicarbonilaminotia-  
zol-2-oxi)-2-propanol,

1-<sub>1</sub>isopropilamino-3-(5-4'-ciclopentilbutoxicarbonilaminotiazol-  
2-oxi)-2-propanol y

10

1-<sub>1</sub>isopropilamino-3-(5-γ-ciclohexilpropoxicarbonilamino-tia-  
zol-2-oxi)-2-propanol,

Análogamente, los correspondientes compuestos N'-sus-  
tituidos de fórmula I (Z es R<sup>4</sup><sup>OR<sup>3</sup></sup>CN- o R<sup>4</sup><sup>OR<sup>3</sup></sup>OCN-) correspondientes  
al material de partida preparado de acuerdo con los Ejem-  
plos C y E, son también respectivamente preparados pero no  
han sido enumerados para mayor brevedad.

15

Los isómeros de la posición 4 se preparan análogamen-  
te por el mismo procedimiento pero empleando los correspon-  
dientes isómeros de partida en la posición 4.

20

Las sales de adición de hidrocioruro de cada uno de  
los productos anteriores se preparan después tratando respec-  
tivamente 1 g de cada compuesto con un equivalente molar  
y 50 ml de éter etílico saturado de cloruro de hidrógeno ga-  
seoso anhidro a 20°C durante 1 hora.

25

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento ante-  
rior pero empleando terc-butilamina en lugar de isopropil-  
amina, se preparan respectivamente los correspondientes de-  
rivados de 1-terc-butilamina de cada uno de los productos an-  
teriores y también sus sales de adición de hidrocioruro.

30

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la inven-



1 ción para convertir los compuestos de fórmula II en los co-  
respondientes compuestos de fórmula I de la invención. En  
este ejemplo, se disuelven 350 mg de 1,2-epoxi-3-(5-4'-metil-  
5 hexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano en 6 ml de etanol an-  
hidro saturado con amoniaco y se deja en reposo a la tempera-  
tura ambiente durante 20 horas. Después la mezcla se evapora  
para separar el etanol y el residuo resultante se purifica  
por cromatografía en capa fina sobre placas de sílice prepara-  
tiva utilizando un sistema desarrollador de 1 % de trietilami-  
10 na, 1,5 % de metanol y el resto de acetato de etilo, dando  
1-amino-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propanol.

Análogamente, siguiendo el procedimiento anterior pe-  
ro empleando respectivamente los productos preparados se-  
gún el Ejemplo 3 como materiales de partida, se obtienen res-  
15 pectivamente los correspondientes compuestos de 1-amino-3-  
(5- y 4-tiazol(sustituído)-2-oxi)-2-propanol.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
sustituyendo el amoniaco por metilamina, dimetilamina y etil-  
amina, respectivamente, se preparan los correspondientes de-  
20 rivados 1-metilamino-, 1-dimetilamino y 1-etilamino.

EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra otros métodos de acuerdo con la  
invención para preparar los compuestos de fórmula I de la  
misma. En este ejemplo, se agrega 1 g de morfolina a una so-  
25 lución que contiene 0,3 g de 1,2-epoxi-3-(5-4'-metilhexil-  
aminocarboniltiazol-2-oxi)propano en 20 ml de etanol absolu-  
to anhidro a 20°C. La mezcla resultante se sigue por análi-  
sis cromatográfico en capa fina y se deja en reposo hasta  
que la conversión del 1,2-epoxi-3-(5-aminocarboniltiazol-2-  
30 oxi)propano es prácticamente completa. Después la mezcla se



1        evapora a sequedad dando un residuo crudo de 1-(N-morfolino-  
3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol que  
después se purifica por cromatografía en capa fina sobre gel  
de sílice.

5        Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento ante-  
rior pero empleando respectivamente los productos del Ejem-  
plo 3 como materiales de partida, se preparan los correspon-  
dientes derivados de 1-(N-morfolino)-3-(5-amino(sustituído)-  
carboniltiazol-2-oxi)-2-propanol.

10       Las correspondientes sales de adición de hidrocioruro  
de cada uno de los productos anteriores se preparan respecti-  
vamente tratando los correspondientes derivados 1-(N-morfo-  
lino), antes enumerados, con cloruro de hidrógeno como se ha  
descrito en el Ejemplo 4.

15       Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
empleando respectivamente pirrolidina, piperidina, 4-β-hidro-  
xietilpiperidina, N-β-hidroxiethylpiperazina en lugar de mor-  
folina, se preparan respectivamente los correspondientes de-  
rivados 1-(N-pirrolidinilo), 1-(N-piperidinilo), 1-[N-(4-β-  
20       hidroxietil)piperidinilo] y 1-[N-(N'-β-hidroxiethylpiperazi-  
nilo)] y sus sales de adición de hidrocioruro para cada uno  
de los productos del Ejemplo 3.

25       Los isómeros de la posición 4 se preparan de forma si-  
milar por el mismo procedimiento pero empleando los corres-  
pondientes isómeros de la posición 4 como materiales de par-  
tida.

#### EJEMPLO 7

30       Este ejemplo ilustra otros métodos de acuerdo con la  
invención para preparar otros compuestos de fórmula I de la  
misma. En este ejemplo, se añade 1 g de β-(4-aminocarbonil-



1 fenoxi)etilamina a una solución que contiene 0,4 g de 1,2-  
epoxi-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)propano en  
20 ml de etanol absoluto anhidro a 20°C. La mezcla resultan-  
te se sigue por cromatografía en capa fina y se deja en repo-  
5 so hasta que la conversión del 1,2-epoxi-3-(5-4'-metilhexil-  
aminocarboniltiazol-2-oxi)propano es prácticamente completa.  
Después la mezcla se evapora a sequedad dando un residuo cru-  
do que se purifica de nuevo por cromatografía en capa fina  
sobre gel de sílice dando 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etil-  
10 amino]-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propa-  
nol.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero  
empleando los productos del Ejemplo 3 como materiales de par-  
tida, se preparan respectivamente los correspondientes pro-  
15 ductos enumerados a continuación en la Columna E y también  
los N'-derivados correspondientes a los materiales de par-  
tida preparados en los Ejemplos C y E:

COLUMNA E

- 20 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-metilhexilami-  
nocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,  
1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-5'-metilhexilami-  
nocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,  
1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-etilhexilamino-  
25 carboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,  
1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-propilhexil-  
aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,  
1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-n-heptilaminocar-  
boniltiazol-2-oxi)-2-propanol,  
30 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-β-ciclopentil-  
etilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,



- 1 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-γ-ciclopentil-propilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-4'-ciclopentil-butilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 5 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-γ-ciclohexilpropilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-5'-metil-2'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 10 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-4'-metil-1'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-γ-dimetilamino-propilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-6'-metilheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 15 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-5'-metilheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-N-(5'-metilhexil)-N-metilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 20 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-ciclopentilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-cicloheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-n-octilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 25 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-n-nonilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-n-dodecilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 30 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi) etilamino]-3-(5-7'-hidroxiheptilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,



- 1 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-9-acetoxinonil-aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-N,N-di-(γ-ciclo-  
pentilpropil)aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 5 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-N,N-di-(n-dode-  
cil)aminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-ciclopentil-  
butilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 10 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclohexilpro-  
pilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-metilhexil-  
carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-metilhexil-  
carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 15 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-5'-metilhexil-  
carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-etilhexilcar-  
bonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 20 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-propilhexil-  
carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-n-heptilcarbo-  
nilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-β-ciclopentil-  
etilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 25 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclopentil-  
propilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-ciclopentil-  
butilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,
- 30 1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclohexil-  
propilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,



1

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-metilhexoxi-carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-metilhexoxi-carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

5

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)-etilamino]-3-(5-5'-metilhexoxi-carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-etilhexoxi-carbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

10

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-3'-propilhexoxi-carboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-n-heptoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-β-ciclopentil-etoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

15

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclopentil-propoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol,

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-4'-ciclopentil-butoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol, y

20

1-[β-(4-aminocarbonilfenoxi)etilamino]-3-(5-γ-ciclohexil-propoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-propanol.

Análogamente, los correspondientes compuestos N'-sustituídos de fórmula I (Z es  $R^4\overset{O}{\parallel}CN-$  o  $R^4\overset{O}{\parallel}OCN-$ ) correspondientes a los materiales de partida preparados de acuerdo con los Ejemplos C y E, son también preparados respectivamente pero no han sido enumerados por razones de brevedad.

25

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4, se preparan respectivamente las sales de adición de hidrocioruro de cada uno de los compuestos anteriores.

30



81 MAR



1 preparados de acuerdo con el Ejemplo 3 como materiales de  
partida, se preparan respectivamente las correspondientes sa-  
les de adición de hidrocioruro de cada uno de estos compues-  
tos.

5 EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra métodos de preparación de las sa-  
les de adición de maleato de los compuestos de fórmula I.

10 En este ejemplo, se disuelve 1 g de 1-terc-butilamino-3-(5-5'-  
metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol en una solu-  
ción de 5 ml de éter etílico y 5 ml de etanol a 20°C. A esta  
solución se añaden 10 ml de una solución saturada de ácido  
maleico en éter etílico. La mezcla se deja en reposo durante  
1 hora a la temperatura ambiente. El precipitado resultante  
se recupera por filtración, se lava tres veces con éter etíli-  
15 co y después se cristaliza en una mezcla de éter etílico y  
etanol (1:1) dando maleato de 1-terc-butilamino-3-(5-5'-metil-  
hexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol cristalino.

20 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento emplean-  
do cada uno de los compuestos de fórmula I, preparados de  
acuerdo con los Ejemplos 4-7 y los compuestos de fórmula I  
enumerados en el Ejemplo 3 como materiales de partida, se pre-  
paran respectivamente las correspondientes sales de adición  
de maleato de cada uno de estos compuestos.

25 EJEMPLO 10

30 Este ejemplo ilustra la preparación de acuerdo con el  
invento de los isómeros ópticos (+) puros de los compuestos  
de fórmula I. En este ejemplo, se repiten los pro-  
cedimientos de la Preparación 5 y de los Ejemplos A-E y 1-7  
pero en este caso en lugar del glicerol-acetónido racémico, se utiliza isó-  
mero óptico (+) puro del glicerol-acetónido como material de



1

partida en la Preparación 5 y en los Ejemplos 1-A y 1-B.

EJEMPLO 11

5

Este ejemplo ilustra la preparación de acuerdo con el invento de los isómeros ópticos (-) puros de los compuestos de fórmula I. En este ejemplo, se repiten los procedimientos de la Preparación 5 y de los Ejemplos A-E y 1-7 pero en este caso, en lugar del glicerol-acetónido racémico, se utiliza el isómero óptico (-) puro del glicerol-acetónido como material de partida en la Preparación 5 y en los Ejemplos 1A y 1B.

10

Evidentemente, pueden introducirse muchas modificaciones y variaciones de la invención, descrita en lo que antecede y en las reivindicaciones, sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

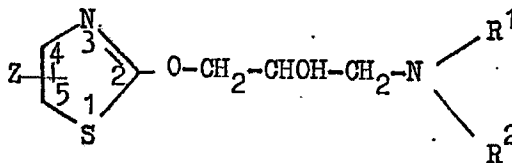
15

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20

1. Un procedimiento de preparación de derivados de 1-amino(sustituído)-3-(4'-o 5'-tiazol(sustituído)-2-oxo)-2-propanol de fórmula:



(I)

25

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo de 3 a 7 átomos en el anillo, alquenilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi(inferior)alquilo inferior, alquilo inferior (N-heterocíclico conteniendo de 5 a 7 átomos en el

*[Handwritten signature]*

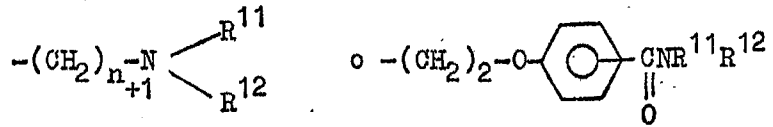
30



1

anillo incluyendo uno o dos heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y donde por lo menos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno) y grupos de fórmulas

5



donde n es un número entero de 1 a 4; y R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; o

10

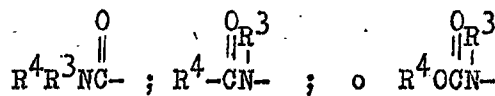
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> unidos al átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo nitrogenado de 5 a 7 átomos en el anillo conteniendo 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y donde por lo menos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno o bien R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman un heterociclo nitrogenado sustituido de 5 a 7 átomos en el anillo incluyendo 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre y donde por lo menos uno de dichos heteroátomos es nitrógeno y conteniendo uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por alquilo inferior e hidroxialquilo inferior;

15

20

Z es un sustituyente del anillo de tiazol en la posición 4 ó 5, seleccionado entre el grupo de fórmulas

25

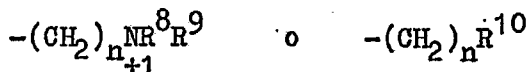


donde uno de los radicales R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> está seleccionado independientemente entre el grupo formado por alquilo de 7 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; un grupo alquilo terminalmente sustituido conteniendo de 2 a 12 átomos de carbono con un átomo de carbono terminal sus-

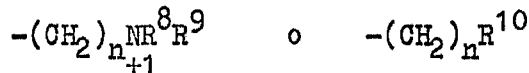
*[Handwritten signature]*  
30



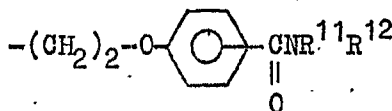
1 tituído que lleva un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por hidroxí, aciloxi de 2 a 12 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y grupos de fórmulas



5 donde n es un número entero de 1 a 4, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>10</sup> es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; y el otro radical R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; alquilo de 1 a 10  
10 12 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12 átomos de carbono; fenilo, fenilalquilo inferior donde el radical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo sustituido y fenilalquilo sustituido donde dicho anillo fenílico lleva uno  
15 o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno; un grupo alquilo terminalmente sustituido conteniendo de 2 a 12 átomos de carbono, con un átomo de carbono terminal sustituido que lleva un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por hidroxí, aciloxi de 2 a 12 átomos de carbono y  
20 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y grupos de fórmula

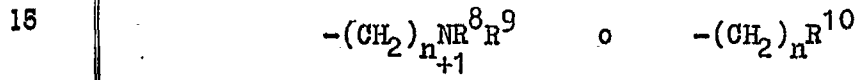


25 donde n es un número entero de 1 a 4; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están seleccionados independientemente entre hidrógeno y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>10</sup> es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; y donde, cuando uno de los radicales R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es el grupo

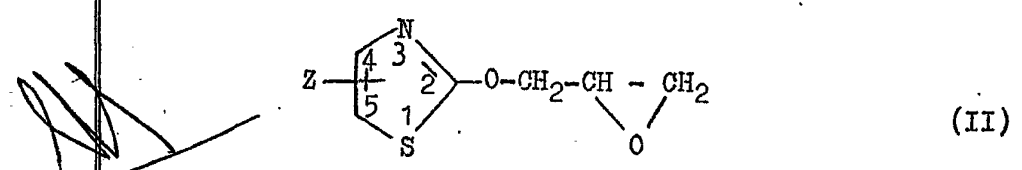




1 entonces R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden estar seleccionados cada uno de ellos  
independientemente entre el grupo formado por hidrógeno; al-  
quilo de 1 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 12  
átomos de carbono; fenilo, fenilalquilo inferior donde el ra-  
5 dical alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo  
sustituído y fenilalquilo inferior sustituído donde dicho  
anillo fenílico lleva uno o dos sustituyentes seleccionados  
independientemente entre hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi  
inferior y halógeno; un grupo alquilo terminalmente susti-  
10 tuído de 2 a 12 átomos de carbono, con un átomo de carbono  
terminal sustituído que lleva un sustituyente seleccionado  
entre el grupo formado por hidroxilo, aciloxi de 2 a 12 átomos  
de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y grupos de  
fórmula



donde n es un número entero de 1 a 4, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están selec-  
cionados independientemente entre el grupo formado por hi-  
drógeno y grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R<sup>10</sup>  
20 es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono; y además con la  
condición de que, cuando Z es R<sup>4</sup>OCN-<sup>O</sup>, entonces R<sup>4</sup> no puede  
ser hidrógeno;  
y sus sales farmacéuticamente aceptables;  
cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el correspon-  
25 diente compuesto de fórmula





1

donde  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos anteriormente, con un derivado amínico o un derivado N-heterocíclico que contenga los sustituyentes  $R^1$  y  $R^2$  deseados, dando con ello el correspondiente compuesto de fórmula I.

5

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo a temperaturas comprendidas aproximadamente entre  $25^{\circ}$  y  $100^{\circ}\text{C}$  durante unos 10 minutos a 18 horas.

10

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde Z está seleccionado entre el grupo de fórmulas  $R^4\overset{\text{OR}^3}{\underset{\text{||}}{\text{CN}}}$  y  $R^4\overset{\text{OR}^3}{\underset{\text{||}}{\text{OCN}}}$ , donde  $R^3$  y  $R^4$  son los definidos en la Reivindicación 1.

15

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 1-AMINO - (SUSTITUIDO)-3-(4'-o 5'-TIAZOL (SUSTITUIDO)-2-OXI)-2-PROPANOL.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de setenta y seis páginas mecanografiadas.

25

Madrid, 21 marzo de 1.974

BERNARDO UNGRIA

*[Handwritten signature]*

30

*[Handwritten scribble]*