



No 424.501

Int. Cl: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un^a

PATENTE DE INVENCION

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

RESIDENCIA: 3401 Hillview Avenue, Palo Alto,

CALIFORNIA 94304, Estados Unidos

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,2-ACETO
NIDOS DE 3-(TIAZOL-2-OXI-4- 6 5-SUSTITUI
DOS)-PROPANODIOL.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 451.194 del 14-3-1.974

IN.-



7 MAY 1978

1 Procedimientos para preparar 1,2-acetonidos de
3-(tiazol-2-oxi-4- ó 5-sustituídos)-propanodiol. Los proce-
dimientos se caracterizan por las etapas de tratamiento de
la sal de litio del 1,2-acetonido del 3-(4- ó 5-carboxitia-
5 zol-2-oxi)-propanodiol con un cloroformiato de alquilo para
dar el correspondiente derivado 4'- ó 5'-alquilcarbonildioxi
carbónico que se hace reaccionar después con una azida de
metal alcalino para dar el correspondiente 1,2-acetonuro de
3-(4- ó 5-azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol. El deri-
10 vado azidocarbónico puede transponerse con facilidad al de
rivado de isocianato, que es un producto intermedio en la -
preparación de agentes cardiovasculares útiles para el tra-
tamiento de mamíferos.

FUNDAMENTOS DE LA INVENCION

Campo de la invención

15 Esta invención se refiere a procesos para la
preparación de 1,2-acetonidos de 3-(tiazol-2-oxi-4- ó 5-sus-
tituídos)-propanodiol. Un aspecto adicional de esta inven-
ción se refiere a métodos para la preparación de 1,2-acetoni-
20 do de 3-(4- ó 5-azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol y 1,2-
-acetonido de 3-(4- ó 5-isocianatotiazol-2-oxi)-propanodiol.
Otro aspecto de esta invención se refiere a la preparación
de 1,2-acetonidos de 3-(carbonilaminotiazol-2-oxi-4- ó 5-sus-
tituído)-propanodiol.

RESUMEN DE LA INVENCION

25 En resumen, el procedimiento de la invención
comprende la carboxilación del deseado 1,2-acetonido de 3-
(4- ó 5-litiotiazol-2-oxi)-propanodiol para dar la correspon-
diente sal de carboxilato de litio que a su vez se trata con
30 un cloroformiato de alquilo inferior para dar el correspon-



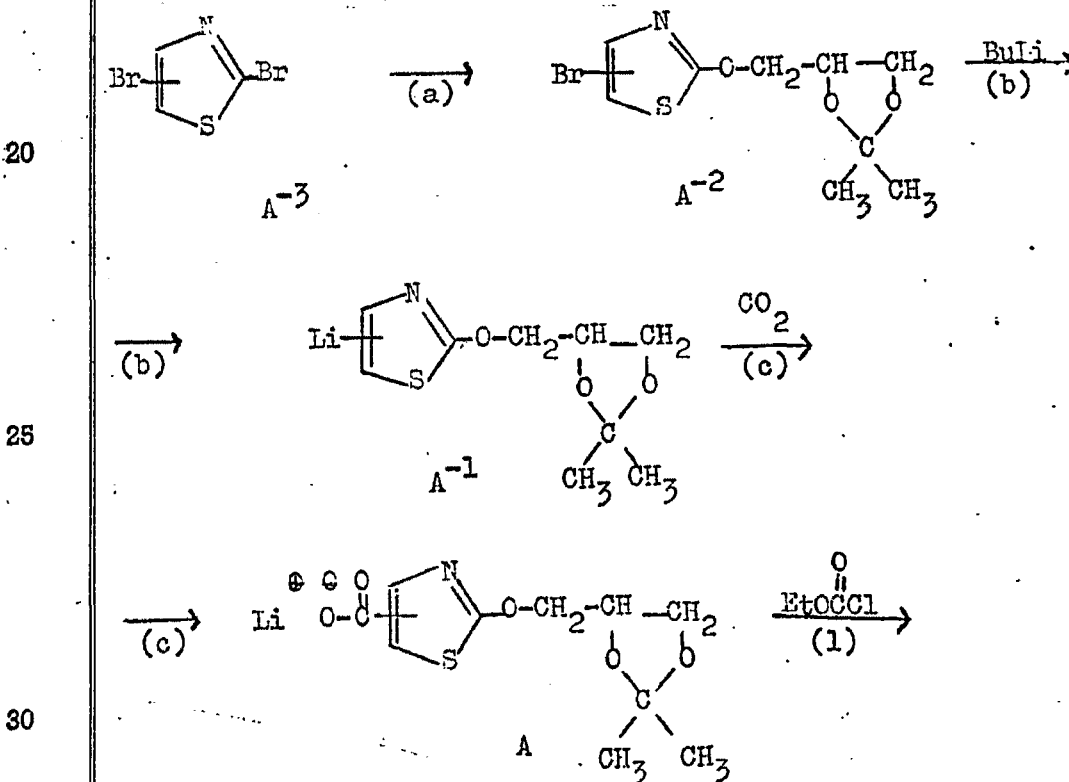
7 MAY. 1976

1 diente compuesto alcocarboniloxycarbonílico que a su vez se
 trata de una azida de metal alcalino para dar el correspondien-
 te compuesto de 1,2-acetonido de 3-(4- ó 5-azidocarboniltia-
 5 zol-2-oxi)-propanodiol. El correspondiente compuesto de 4-
 ó 5-isocianato puede prepararse refluendo el producto 4- ó
 5-azidocarboniltiazol en un disolvente aromático. Los 1,2-
 acetónidos de 3-(carbonilaminotiazol-2-oxi-4- ó 5-sustitui-
 dos)- propanodiolos pueden prepararse tratando los correspon-
 dientes derivados 4- ó 5-isocianatotiazoles con un reactivo
 10 de Grignard que tiene el sustituyente deseado o con un alco-
 hol que tiene el deseado grupo éter (por ejemplo RO-H).

La invención se describirá en adelante.

DESCRIPCION DE LA INVENCION Y CAMPOS PREFERIDOS

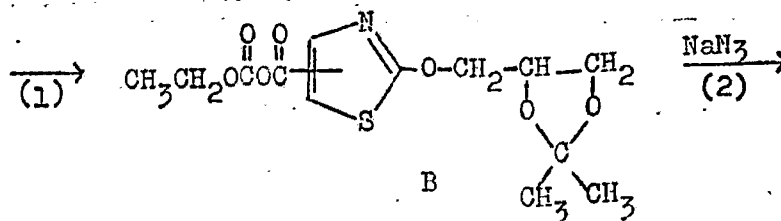
15 El procedimiento de la presente invención -
 puede representarse convenientemente mediante la siguiente
 secuencia de reacciones en conjunto:



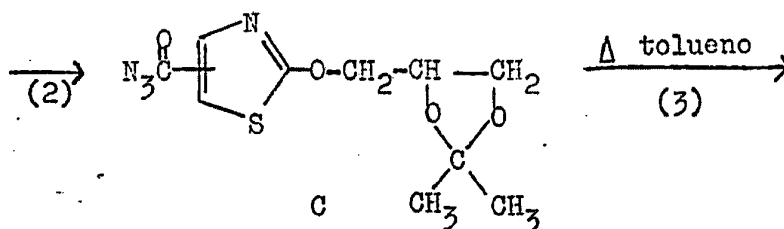


MAY. 1976

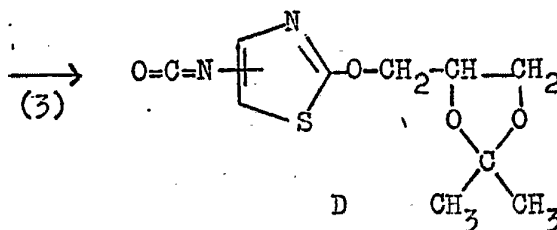
1



5



10



15

Las etapas a, b, y c ilustran la preparación de la sal carboxílica de litio utilizada como material de partida inicial (fórmula A) en el procedimiento. La etapa a del procedimiento puede llevarse a cabo convenientemente tratando el material de partida 2,4-dibromotiazol ó 2,5-dibromotiazol con un acetonido de glicerina en un disolvente orgánico inerte adecuado en presencia de un hidruro de metal alcalino o hidruro cálcico. De un modo típico, este tratamiento se efectúa a temperaturas comprendidas en el intervalo que vá de los 20°C aproximadamente a la de reflujo durante un tiempo que vá de los pocos minutos a las 20 horas, utilizando relaciones molares comprendidas entre aproximadamente 1 a 100 moles de acetonuro de glicerina por mol de dibromotiazol (A^{-3}). Sin embargo, también pueden utilizarse temperaturas, tiempos de reacción y relaciones molares superiores

20

25

30



1 o inferiores a las mencionadas antes. Hidruros de metal -
alcalino adecuados que pueden ser utilizados incluyen, por
ejemplo, hidruro sódico, hidruro potásico, hidruro de li-
tio y similares. Disolventes orgánicos inertes adecuados -
5 que pueden ser utilizados incluyen, por ejemplo, monogli-
me, tetrahidrofurano, diglime, dimetilformamida y simila-
res. También puede emplearse como disolvente un exceso -
del acetono de glicerina. Incluso, utilizando el acetono-
ro de isómero de (+)glicerina puro (veáse J. Biol. Chem.,
10 v. 128, p. 463 (1939))o el acetono de isómero de (-)gli-
cerina puro (veáse J. Am. Chem. Soc. v. 67, p. 944 (1945))
pueden obtenerse los correspondientes isómeros (+) ó (-)
ópticamente activos de fórmula A^2 . De forma similar si se -
utiliza una mezcla de los isómeros (+) y (-) del acetono de
15 de glicerina el producto que resulta es una mezcla de isó-
meros. Esta relación de actividad óptica isómera entre pro-
ductos de partida y productos obtenidos existe en todas -
las diversas etapas de los procedimientos descritos aquí.
También en la práctica y por conveniencia se utiliza una -
20 mezcla racémica de isómeros del acetono de glicerina y
por tanto el producto es también una mezcla racémica.

El 2,5-dibromotiazol y el 2,4-dibromotiazol
son compuestos conocidos y pueden prepararse siguiendo res-
pectivamente los procedimientos descritos en Recueil des Tra-
25 vaux Chimiques des Pays Bas, vol.73, pág. 325 (1964) y en -
Bulletin de la Societé Chimique de France, pág. 1735 (1962)
respectivamente.

La etapa b puede efectuarse tratando el com-
puesto de fórmula A^{-2} con un reactivo de alquil-litio (pre-
feriblemente t- ó n-butillitio) en un disolvente orgánico
30



7 MAY 1978

1 inerte adecuado. De un modo típico este tratamiento se lle-
va a cabo a temperaturas comprendidas en el intervalo de
-10° a -150°C, preferiblemente entre aproximadamente -60°
5 y -80°C, durante aproximadamente 10 minutos a 2 horas, y
preferiblemente durante aproximadamente 15 minutos a 1 ho-
ra, utilizando relaciones molares comprendidas en el inter-
valo de 2 a 3 moles aproximadamente de alquil-litio por mol
del compuesto de fórmula A⁻². Los mejores resultados se ob-
tienen llevando a cabo el tratamiento bajo condiciones an-
10 hidras y, preferiblemente, en ausencia de aire, por ejem-
plo, llevando a cabo el tratamiento bajo un gas inerte, tal
como nitrógeno. Disolventes orgánicos inertes adecuados que
pueden utilizarse son, por ejemplo, tetrahidrofurano, hexa-
no, éter dietílico, monoglime y mezclas de tales disolven-
15 tes y otros similares.

La etapa c puede llevarse a cabo de forma con-
veniente in situ haciendo burbujear dióxido de carbono an-
hidro a través de la solución del producto de reacción del
compuesto de fórmula A⁻¹. La reacción con dióxido de carbo-
20 no se lleva a cabo en la práctica a temperaturas compendi-
das en el intervalo que vá de -78°C a la del ambiente y, co-
mo la velocidad de reacción varía con la velocidad de paso
del dióxido de carbono, es preferible controlar la reacción
mediante cromatografía en capa fina y proseguirla hasta que
25 ésta cromatografía revela que el acetono del tiazol-2-il-
oxi-propanodiol derivado del material de partida de fórmula
A⁻¹ se ha consumido.

La primera etapa de este procedimiento puede
llevarse a cabo convenientemente también in situ, añadiendo
30 directamente al medio de reacción un cloroformiato de alquil



1 lo inferior, preferiblemente tan pronto como la reacción an-
terior ha llegado a término. De un modo típico, esta etapa
se lleva a cabo a temperaturas comprendidas en el intervalo
que vá de -78°C a la del ambiente aproximadamente y durante
5 un tiempo comprendido entre 1 y 6 horas aproximadamente.
Cloroformiatos de alquilo inferior adecuados que pueden uti-
lizarse incluyen, por ejemplo, cloroformiato de metilo, clo-
roformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo, cloro-
formiato de t-butilo, cloroformiato de n-butilo y simila-
10 res. Los mejores resultados se obtienen normalmente utili-
zando cloroformiato de etilo. Según esto, la anterior se-
cuencia de reacciones se ha ilustrado utilizando cloroformi-
miato de etilo, pero también pueden emplearse otros cloro-
formiatos de alquilo. También, normalmente, se emplean en-
15 tre 1,1 y 3 moles aproximadamente de cloroformiato de alqui-
lo por cada mol de compuesto de fórmula A. Si esta etapa no
se realiza in situ, el material de partida inicial de fó-
mula A puede disolverse en un disolvente orgánico inerte
adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxe-
20 no, monoglime, dimetilformamida y similares y, tratarse lue-
go, con un cloroformiato de alquilo, tal como se ha descri-
to antes.

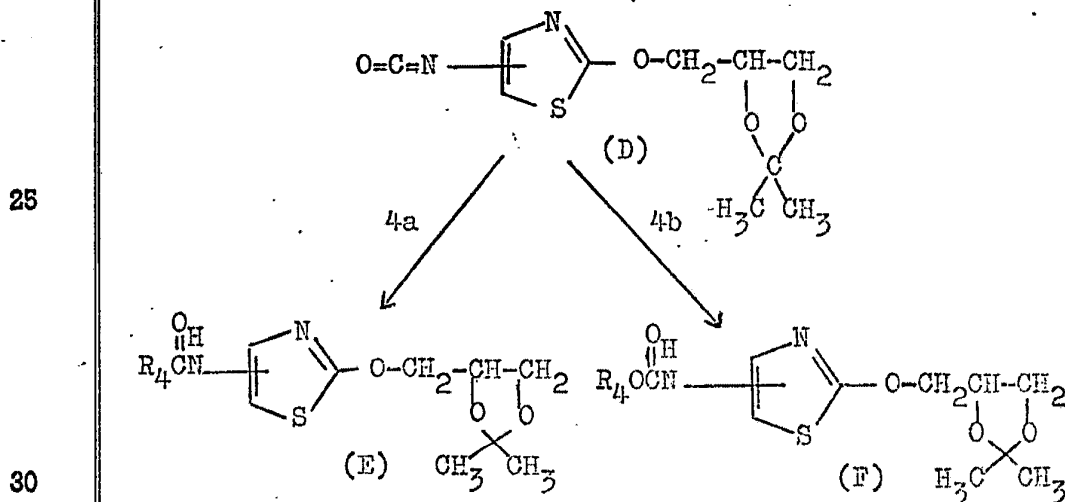
La etapa 2 se lleva a cabo convenientemente tam-
bién in situ, añadiendo una azida de metal alcalino, prefe-
25 riblemente en solución acuosa, directamente a la mezcla de
productos de reacción de fórmula B. Ordinariamente, esta
etapa se realiza a temperaturas comprendidas en el interva-
lo de -10° a 30°C aproximadamente, preferiblemente entre
 10° y 25°C aproximadamente, durante un tiempo que vá de la
30 1/2 a las 6 horas aproximadamente, preferiblemente entre

107 MAY 1978

1 1/2 y 2 horas, aproximadamente. Azidas de metal alcalino
adecuadas que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo azida
sódica, azida potásica y azida de litio. Ordinariamente los
mejores resultados se obtienen utilizando azida sódica.

5 La etapa 3 se lleva a cabo de manera convenien
te añadiendo el compuesto de fórmula C a un disolvente aro-
mático inerte, tal como tolueno, y calentando la mezcla a
temperaturas comprendidas en el intervalo 100-110°C aproxi-
madamente, preferiblemente entre 105-108°C aproximadamente,
10 durante 1/2 a 2 horas aproximadamente. Ha de indicarse que
aunque se obtienen los mejores resultados utilizando estas
condiciones, temperaturas y tiempos de reacción, pueden em-
plearse también otros por encima o por debajo de estos már-
genes. Pueden emplearse también otros disolventes inertes
15 tales como, por ejemplo, xileno y diglime y similares.

Los compuestos de isocianato de fórmula D pue-
den entonces ser empleados como materiales de partida conve-
nientes para la preparación de los correspondientes carboni-
lamino- 6 -oxicarbonilaminotiazoles sustituidos. Esto puede
representarse mediante la siguiente ecuación de reacción es-
quemática:
20





MAY 1976

1 en la que R_4 se selecciona dentro del grupo alquilo que tie
ne entre 1 y 12 átomos de carbono; cicloalquilo que tiene -
entre 3 y 12 átomos de carbono; fenilo; fenialquilo inferior
5 o fenilo sustituido o fenialquilo inferior sustituido en el
que dicho fenilo tiene entre 1 y 2 sustituyentes selecciona
dos independientemente dentro del grupo de hidroxilo, alqui
lo inferior, alcoxilo inferior, ó halógeno; grupo alquilo -
10 sustituido terminalmente que tiene entre 2 y 12 átomos de -
carbono que lleva un átomo de carbono terminal sustituido,
estando el sustituyente seleccionado dentro del grupo de -
hidroxilo, aciloxilo que tiene entre 2 y 12 átomos de carbo
no y alcoxilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono; y -
15 grupos que tienen las fórmulas $-(CH_2)_{n+1}NR_8R_9$ ó $-(CH_2)_nR_{10}$
en las que n es un número entero comprendido entre 1 y 4,
 R_8 y R_9 están seleccionados independientemente dentro del -
grupo del hidrógeno y grupos alquilo que tienen entre 1 y 4
átomos de carbono y R_{10} es cicloalquilo que tiene entre 3 y
20 8 átomos de carbono.

La etapa 4a puede llevarse a cabo en forma -
conveniente a través de una reacción tipo Grignard tratando
el isocianato de fórmula D con un reactivo de Grignard que
tenga los deseados R_4 -sustituyentes. Este tratamiento suele
realizarse a temperaturas comprendidas en el intervalo de -
25 aproximadamente $-78^{\circ}C$ a $-100^{\circ}C$, preferiblemente aproxima
damente $-78^{\circ}C$, durante 1 minuto a 1/2 hora aproximadamente
y preferiblemente durante 1 minuto a 15 minutos aproxima
mente. El tratamiento se lleva normalmente a cabo en un di
solvente inerte tal como, por ejemplo, tolueno, eter (die
30 tílico), tetrahidrofuranadno, monoglime y similares y mezclas



1 de ellos. Reactivos de Grignard adecuados que pueden utilizarse son aquellos que tienen la fórmula general R_4MgX' en la que X' es cloro, bromo ó yodo y R_4 es como se ha definido antes, incluyendo tales reactivos de Grignard, por ejemplo, bromuro de 5'-metilhexilmagnesio; bromuro de 4'-metilhexilmagnesio; yoduro de metilmagnesio; cloruro de butilmagnesio; bromuro de γ -ciclopentilpropilmagnesio; bromuro de dodecilmagnesio y similares. El reactivo de Grignard puede prepararse según los procedimientos conocidos o por modificaciones obvias de los mismos, tales como se describen en Reagents for Organic Synthesis, de Fieser and Fieser, páginas 415-424 (1967) John Wiley and Sons, Inc.

15 En lugar de los reactivos de Grignard, también pueden utilizarse reactivos de litio sustituidos adecuados en las mismas condiciones establecidas para los reactivos de Grignard. Son reactivos de litio sustituidos adecuados los que tienen la fórmula $R_4'Li$ en la que R_4' es un alquilo que tiene de uno a 12 átomos de carbono; cicloalquilo que tiene de tres a 12 átomos de carbono; fenilo; fenilalquilo; inferior en el que dicho alquilo tiene de uno a seis átomos de carbono o el grupo que tiene la fórmula $-(CH_2)_nR_5$ donde n es un número entero de 1 a 4 y R_5 es un cicloalquilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono.

25 La etapa 4b puede llevarse a cabo por tratamiento del compuesto de fórmula D con un alcohol que tenga el deseado grupo R_4O- , por ejemplo R_4OH . Aunque el tratamiento puede hacerse sin disolvente (sirviendo por ejemplo el alcohol de disolvente) se suele llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, tolueno, ya que ello simplifica el aislamiento del producto resultante.

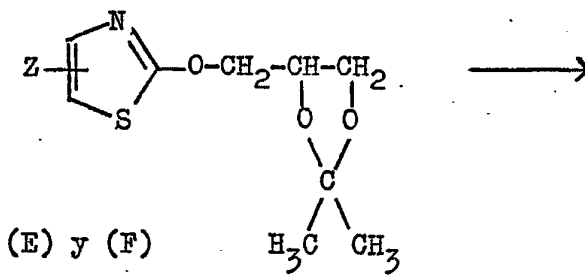
30



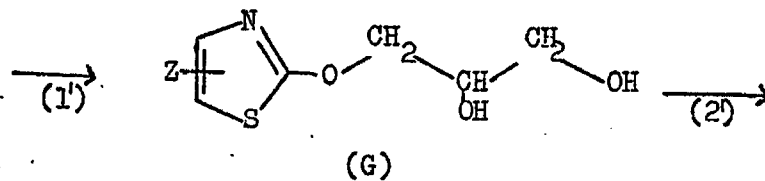
1 Otros disolventes orgánicos inertes que pueden utilizarse
 incluyen, por ejemplo, xileno, diglimes, dioxano y simila-
 res. El tratamiento se lleva a cabo de forma típica a tem-
 5 peraturas comprendidas en el intervalo de 95°C a 120°C du-
 rante aproximadamente media hora a cuatro horas, preferible
 mente de una a dos horas aproximadamente. Normalmente se
 utilizan de una a 50 moles del alcohol aproximadamente, por
 mol de compuesto de fórmula D. Los alcoholes R₄OH adecuados
 que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, 5-metilhexilal-
 10 cohól; 4-metilhexilalcohol; metanol; fenol; γ-ciclofenilpro-
 pil-alcohol; dodecilalcohol y similares.

Los compuestos de fórmulas E y F pueden conver-
 tirse en compuestos activos cardiovasculares según el proce-
 dimiento descrito por Edwards en la solicitud U.S. serie
 15 n^o _____, solicitada con la misma fecha que esta (Expe-
 diente del agente N^o PA-647), procedimiento que puede repre-
 sentarse por la siguiente secuencia esquemática de ecuacio-
 nes de reacción en conjunto:

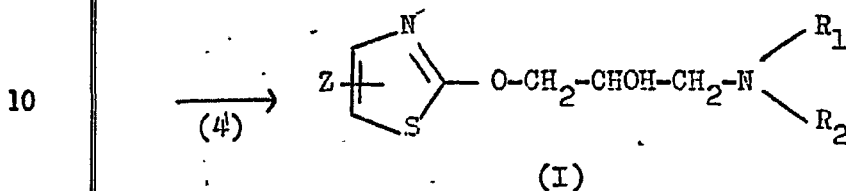
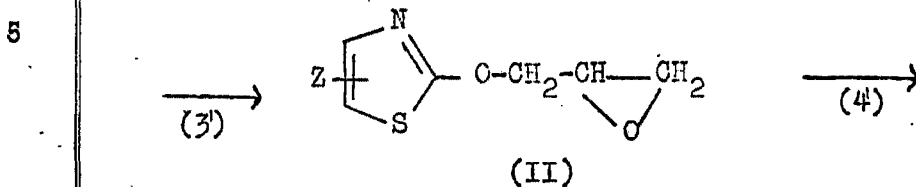
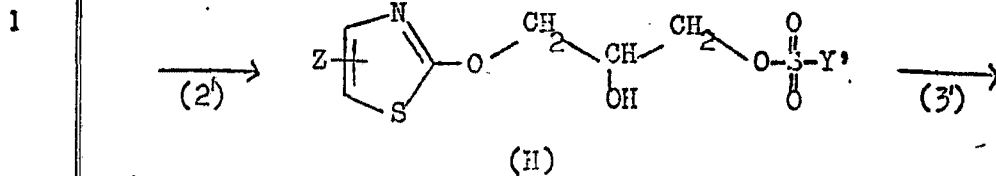
20



25



30



15 donde R_1 y R_2 están seleccionados independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior, Y' es alquilo o fenilo y Z es el grupo $R_4\overset{\text{OH}}{\underset{\text{||}}{\text{CN}}}$ ó $R_4\overset{\text{OH}}{\underset{\text{||}}{\text{OCN}}}$ donde R_4 es el definido anteriormente.

20 La etapa 1' puede realizarse en forma conveniente tratando el compuesto de fórmulas E o F con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, preferiblemente en un disolvente inerte adecuado. Normalmente este tratamiento se lleva a cabo a temperaturas comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0° a 65° C y preferiblemente de 25-30° C durante un periodo de tiempo de tres minutos a 18 horas y preferiblemente de una a cuatro horas aproximadamente. Los ácidos

25 inorgánicos adecuados que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Ácidos orgánicos adecuados que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido acético, ácido propiónico y similares.

30 Entre los disolventes adecuados que pueden utili-



1 zarse están, por ejemplo, agua, metanol, acetona monoglime,
eter y similares. Se obtienen buenos resultados normalmen-
te utilizando una solución acuosa de ácido fórmico.

5 La etapa 2' del anterior procedimiento puede
realizarse por tratamiento del compuesto de fórmula G con
un bromuro o cloruro de fenilosulfonilo adecuado o cloruro
o bromuro de alquilosulfonilo, en un disolvente orgánico
10 inerte adecuado en presencia de una base. El sulfonil deri-
vado particular empleado no se materializa ya que el susti-
tuyente sulfonilo se rompe enseguida en la etapa siguiente.
Este tratamiento se lleva a cabo en forma típica a tempera-
turas comprendidas en el intervalo de aproximadamente 0º a
60ºC y preferiblemente de 0º a 25ºC aproximadamente durante
un tiempo de unos cinco minutos a 18 horas, preferiblemente
15 de 10 minutos a 45 minutos, utilizando relaciones molares
comprendidas en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 1,1
moles de derivados sulfonílicos por mol del compuesto de
fórmula G. Los cloruros o bromuros de fenilosulfonilo ade-
cuados que pueden utilizarse incluyen por ejemplo cloruro
20 de bencenosulfonilo, bromuro de bencenosulfonilo, o cloruro
de p-toluenosulfonilo, bromuro de p-etilbencenosulfonilo y
similares. Los cloruros, y bromuros de alquilosulfonilo ade-
cuados que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, cloruro
de metanosulfonilo, bromuro de metanosulfonilo y similares.
25 Disolventes adecuados que pueden utilizarse son eter dietí-
lico, dicloruro de metilo, tetrahidrofurano y similares.
Además las bases como piridina pueden servir como bases y
disolventes al mismo tiempo. Bases adecuadas que pueden uti-
lizarse incluyen, por ejemplo, piridina, trietilamina u
30 otras aminas terciarias, y similares.



1

5

10

15

20

25

30

La etapa 3' puede efectuarse de forma conveniente por tratamiento del compuesto de fórmula H con una base fuerte preferiblemente en un disolvente orgánico inerte. Este tratamiento se lleva a cabo en forma conveniente añadiendo una base fuerte directamente a la mezcla de productos de reacción de la etapa 2' sin separar el producto de fórmula H de la mezcla de reacción. De una forma típica este tratamiento se lleva a cabo a temperaturas que oscilan entre 0^o a 100^oC aproximadamente, preferiblemente entre 20^o y 60^oC aproximadamente, durante media a tres horas, y preferiblemente entre media y una hora. Bases fuertes adecuadas que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, hidróxido de metal alcalino, tales como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, y alcóxidos de metal alcalino tales como, por ejemplo, metóxido sódico, metóxido potásico, y alquil o arillitio, tales como butillitio y similares. Entre los disolventes orgánicos inertes adecuados se incluyen, por ejemplo, monoglime, eter etílico, benceno y similares.

La etapa 4' puede llevarse a cabo tratando el producto intermedio de fórmula II con la amina o derivado R₁, R₂ amínico. Por ejemplo, tratando el compuesto de fórmula II con una solución alcohólica de amoniaco se obtiene el correspondiente compuesto de fórmula I en el que tanto R₁ como R₂ son hidrógeno. De forma similar, el tratamiento con una monoalquilamina dá el correspondiente compuesto de fórmula I en el que uno de los R₁ o R₂ es el correspondiente grupo alquilo y el otro es hidrógeno, y cuando se emplea una dialquilamina cada uno de los R₁ y R₂ es un grupo alquilo. Es más, aunque las condiciones y di



1 solventes óptimos varían con el producto intermedio de fórmula II y con el amoniaco o derivados de tipo amínico utilizados en cada caso, el tratamiento se conduce de modo típico a temperaturas comprendidas en el intervalo de 25° a 100°C
5 aproximadamente durante 10 minutos a 18 horas aproximadamente. Los disolventes adecuados que pueden utilizarse incluyen, por ejemplo, monoglime, metanol, etanol, piridina y similares.

10 También, aunque no se dice específicamente, ha de entenderse, tal como resultará lógico a cualquier persona familiarizada con la especialidad, que si el material de partida para cualquiera de las etapas mencionadas tiene grupos hidróxilo o amino libres, que podrían interferir en el tratamiento, tales grupos han de protegerse por métodos convencionales de formación de grupos ester o éter lábiles, mediante procedimientos que han de incluirse en el alcance de la especialidad. Por ejemplo, en lo que respecta a la etapa
15 2, los grupos hidróxilo libres, distintos de los grupos del 1- y 2-hidroxiopropano, se protegen convenientemente por tratamiento con anhídrido acético. Los grupos acetato protectores pueden luego eliminarse convenientemente, tras el tratamiento de la etapa 2, mediante una base débil.

20 De forma preferente, si se exceptúa la etapa 3, que como se ha dicho antes se lleva a cabo de forma conveniente por adición directa a la mezcla producto de reacción, los productos correspondientes a cada etapa se aíslan previamente a su posterior empleo como materiales de partida para la próxima etapa sucesiva. La separación y aislamiento pueden efectuarse mediante procedimientos adecuados de separación o purificación, tales como, por ejemplo, eva
25
30



1 poración, cristalización, cromatografía, cromatografía en
capa fina, etc. Cuando se obtiene una mezcla de isómeros del
producto de fórmula I, pueden resolverse, si se desea, los
5 respectivos isómeros ópticamente activos (+) y (-) mediante
procedimientos convencionales. Por ejemplo, haciendo reac-
cionar los compuestos de fórmula I con un ácido ópticamente
activo, que dará sales ópticamente puras de los compuestos
de fórmula I que posteriormente podrían aislarse en forma
de sales puras ópticamente (+) y (-) mediante repetida cris-
10 talización.

Las sales de adición con ácidos farmacéutica-
mente aceptables (por ejemplo hidrocioruro) de los compues-
tos de fórmula I pueden prepararse por neutralización del
compuesto de origen, y de forma típica por neutralización
15 de una porción amínica con el ácido deseado.

Los compuestos de fórmula I son útiles en tra-
tamiento y alivio de anomalías cardiovasculares en marí-
feros. Estos compuestos alcanzan principalmente su acción
terapéutica por bloqueo selectivo de los puntos receptores
20 β -adrenérgicos cardíacos y por esto, debido a su selectivi-
dad cardíaca, pueden aplicarse al tratamiento de anomalías
cardíacas en pacientes que sufren asma u otra enferme-
dad de obstrucción pulmonar crónica. Estos compuestos re-
sultan especialmente útiles en el tratamiento o alivio de
25 arritmias cardíacas, angina de pecho, estenosis subaórtica
hipertrófica, feocromocitoma, tirotoxicosis, síndromes hi-
percinéticos, tetralogía de Fallot, estenosis mitral con ta-
quicardia, condiciones isquémicas generales, e hipertensión
debida a impulsores cardíacos elevados como causa de un es-
tado hiperadrenérgico. Los compuestos son activos en el tra-
30

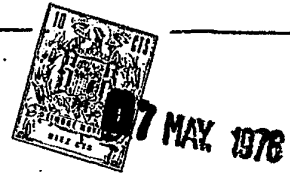


1 tamiento o alivio de ataques agudos de tales desórdenes car-
diacos y además se pueden utilizar como profilácticos para
prevenir o reducir la frecuencia de tales ataques. Esta ac-
5 ción profiláctica se busca sobre todo para reducir la fre-
cuencia de los ataques de angina de pecho, ya que la medi-
cación (por ejemplo nitroglicerina) utilizada comunmente en
la actualidad en el tratamiento de la angina de pecho, no
tiene acción profiláctica reconocida.

10 . Puede obtenerse mayor información en cuanto
al empleo, acción y determinación de β -bloqueantes en la bi-
bliografía tal como, por ejemplo, en Clinical Pharmacology
and Therapeutics de Dotlery y otros, volumen 10, nº 6, 765-
797 y en las referencias citadas allí.

15 Los compuestos de fórmula I pueden adminis-
trarse en una amplia variedad de formas de dosificación, -
bien solos o en combinación con otros medicamentos farmacéu-
ticamente compatibles, en forma de composiciones farmacéuti-
cas adecuadas para administración oral o parenteral. Los -
compuestos se administran normalmente como composiciones -
20 farmacéuticas que consisten esencialmente en sales farmacéu-
ticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y un -
vehículo farmacéutico. El vehículo farmacéutico puede ser -
un material sólido o líquido, en el cual el compuesto se di-
suelva, disperse o suspenda, y puede contener, opcionalmen-
te, pequeñas cantidades de preservantes y/o agentes tampón
25 del pH. Los preservantes adecuados que pueden utilizarse -
son, por ejemplo, alcohol bencílico y similares. Entre los
agentes tampón adecuados se incluyen, por ejemplo, acetato
sódico y fosfatos farmacéuticos y similares.

30 Las composiciones líquidas pueden, por ejem-



1 plo, estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes o elixires y pueden contener, si se quiere, pequeñas cantidades de preservantes y/o agentes tampón.

5 Las composiciones sólidas pueden tener la forma de tabletas, polvos, cápsulas, píldoras y otras semejantes, siendo preferible que tengan forma correspondientes a dosis unidad para una administración más sencilla o mayor precisión en la dosificación. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de almidón, lactosa, sacarina sódica, bisulfito sódico y similares.

10 Los compuestos de fórmula I se administran, en forma típica, en dosis de aproximadamente 0,01 a 5 mg por kg de peso del paciente. La dosis eficaz precisa variará, naturalmente, con el modo de administración, la condición del tratamiento y el huésped. Los compuestos se administran, de preferencia, por vía oral, ya sea como composiciones sólidas, por ejemplo tabletas, o líquidas como se han descrito antes.

15 Definiciones

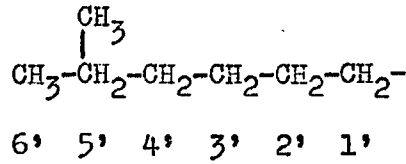
20 Tanto en lo escrito antes como en lo que viene después, los términos siguientes tendrán el significado que se expresa a continuación a menos que se diga lo contrario expresamente. El término alquilo, o alquilenos, se refiere a grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Cuando se utilizan números con apóstrofe al referirse a los grupos alquilo, los grupos alquilo ramificados se expresan con el número con apóstrofe que indica la posición de grupos alquilo menores sobre la cadena alquílica primaria más larga. Así, por ejemplo, el término 5'-metilhexilo

25

30



1 se refiere al grupo



5 El término alquilo inferior se refiere tanto a los grupos alquilos de cadena lineal como ramificada, que tienen un total de uno a seis átomos de carbono y que incluyen así grupos alquilo primarios, secundarios y terciarios. Entre los grupos alquilo inferiores se incluyen, por ejemplo, metilo, 10 etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-hexilo y similares. El término cicloalquilo se refiere a radicales de hidrocarburos cíclicos que tienen de tres a 12 átomos de carbono y preferiblemente tres a siete átomos de carbono tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, cicloheptilo y similares. El término alquenilo se refiere a grupo 15 alifáticos con insaturación monoetilénica y el término alquenilo inferior significa dichos grupos que tienen dos a seis átomos de carbono y donde el doble enlace puede estar entre cualesquiera de dos átomos de carbono adyacentes. Entre 20 los grupos alquenilo inferior están, por ejemplo, vinilo, propenilo y similares. El término alcoxilo se refiere a grupos que tienen la fórmula R'O en los que R' es alquilo y de la misma forma el término alcoxilo inferior se refiere al grupo que tiene la fórmula R'O- donde R' es alquilo inferior. 25 Entre los grupos alcoxilo típicos se incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, t-butoxilo y similares. El término alquilo inferior (alcoxilo inferior) o quizá más correctamente alquilenio inferior (alcoxilo inferior) se refiere al grupo -R'-OR" donde R' es alquilenio inferior y OR" es 30 alcoxilo inferior. El término hidroxialquilo inferior o hi-



1 droxialquileno inferior se refiere a grupos que tienen la
fórmula HOR'- donde R' es alquileno inferior. Los grupos -
hidroxialquilo o hidroxialquileno típicos incluyen, por -
ejemplo, α -hidroxietileno, β -hidroxipropileno, hidroxiso-
5 propileno y similares. El término alquilo (o alquileno) sus-
tituído terminalmente se refiere a grupos alquileno que tie-
nen de dos a 12 átomos de carbono en los que el átomo de -
carbono terminal, o en el caso de grupo tales como t-buti-
lo, que tienen más de un carbono terminal, uno de tales áto-
10 mos de carbono terminales, se sustituye con uno a tres sus-
tituyentes independientemente seleccionados del grupo de -
hidroxilo, aciloxilo, y alcoxilo. Entre los grupos alquilo
sustituídos terminalmente, típicos, están 2-hidroxietileno,
3-acetoxipropilo, β -metoxietileno y similares. El término -
15 carboxilo se refiere al grupo -COOH. El término halógeno se
refiere a grupos de yodo, bromo, cloro y fluor. El término
acilo se refiere a grupos formilo y acilo derivados de áci-
dos carboxílicos que tienen de dos a 12 átomos de carbono,
tales como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovale-
20 rilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, undeca-
noilo, lauroilo, benzoilo, fenilacetilo, fenilpropionilo, -
o-, m-, p-toluoilo, β -ciclopentilpropionilo, y similares.
El término alcoxycarbonilo se refiere a gru-
25 pos que tienen la fórmula $R_3\overset{O}{C}$ - donde R_3 es un grupo alqui-
lo que tiene de uno a 11 átomos de carbono. Así los grupos
alcoxycarbonilo típicos incluyen, por ejemplo, metoxycarbo-
nilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, undecanoxycar-
bonilo y similares. El término aciloxilo se refiere a gru-
30 pos derivados de ácidos carboxílicos que tienen de dos a -
12 átomos de carbono, tales como acetiloxilo, propioniloxi-



MAY 1976

1 lo, butiriloxilo, valeriloxilo, isovaleriloxilo, hexanoilo-
xilo, heptanoiloxilo, octanoiloxilo, nonanoiloxilo, undeca-
noiloxilo, lauroiloxilo, benzoiloxilo, fenilacetiloxilo, fe-
5 nilpropioniloxilo, o-, m-, p-toluoiloxilo, β -ciclopentilpro-
pioniloxilo y similares.

El término arilo se refiere a fenilo o feni-
los sustituidos como se define a continuación. Por término
aralquilo se entiende un grupo fenilo alquilo-sustituído que
tiene uno o más sustituyentes alquilo y hasta con 12 átomos
10 de carbono tales como o-tolilo, m-tolilo, p-isopropilfenilo,
2,3-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo y similares. El térmi-
no fenilalquilo inferior se refiere a un grupo alquilo que
tiene de uno a seis átomos de carbono y que tiene un susti-
tuyente fenilo. El término fenilalquilo inferior sustituido
15 se refiere a un grupo alquilo con uno a seis átomos de car-
bono y que tiene un fenilo sustituido como sustituyente (co-
mo se define aquí). El término arilalquilo significa un gru-
po de fenilalquilo inferior y fenilalquilo inferior susti-
tuido inclusive. El término fenilo sustituido significa gru-
20 pos fenilo que tienen uno o dos sustituyentes seleccionados
independientemente del grupo hidróxilo, alquilo inferior, -
alcoxilo inferior o halógeno. Entre los grupos fenilos sus-
tituidos típicos se encuentran, por ejemplo, p-hidroxifeni-
lo, p-etilfenilo, p-t-butoxifenilo, p-fluorofenilo, p-clo-
25 rofenilo y los correspondientes isómeros, orto y meta, 3,4-
dimetoxifenilo, 3-bromo-4-clorofenilo y similares.

El término alquilamino se refiere al grupo
que tiene de fórmula R'HN donde R' es alquilo, y el término
30 alquilamino inferior se refiere a aquellos grupos en los que



7 MAY 1978

1 R' es alquilo inferior. El término dialquilamino se refiere
al grupo que tiene la fórmula $R_1'R_2'N$ - donde R_1' y R_2' son alqui
los independientemente. Entre los grupos dialquilamino infe
rior se incluyen, por ejemplo, dimetilamino, N-metil-N-eti
5 lamino, dietilamino, N-t-butil-N-isopropilamino y simila
res.

El término amido sustituido (por ejemplo alqui
lamido) o carbonilamino sustituido (por ejemplo alquilcarbo
nilamino) o acilamino se refiere al grupo que tiene la fór
10 mula $R_4\overset{O}{\parallel}CN$ - donde R_4 es como se definió antes. El término
amido N-(sustituido)-sustituido o carbonilamino N-(sustitui
do)-sustituido o acilamino N-sustituido se refiere a grupos
que tienen la fórmula $R_4\overset{O}{\parallel}CNR_3$ - donde R_3 y R_4 son como ya se
definieron antes aquí. Los grupos típicos que tienen la fór
15 mula $R_4\overset{O}{\parallel}CNH_3$ - incluyen, por ejemplo, N-heptilacetamido ó N-hep
tilacetilamino, ó N-heptil-metilcarbonilamino, N-metil-hep
tilcarbonilamino, y similares.

El término oxicarbonilamino sustituido (por
ejemplo alcoxicarbonilamino; fenoxicarbonilamino) significa
20 el grupo que tiene la fórmula $R_4\overset{O}{\parallel}OCN$ - donde R_4 es el definido
anteriormente. El término oxicarbonilamino sustituido-N-sus
tituido (por ejemplo N-alquil-alcoxicarbonilamino; N-alquil
fenoxicarbonilamino) se refiere a grupos que tienen las fór
mulas $R_4\overset{O}{\parallel}OCNR_3$ - donde R_3 y R_4 son como se definió antes. Gru
25 pos $R_4\overset{O}{\parallel}OCNH_3$ - típicos son, por ejemplo, N-metil-heptoxicarboni
lamino, N-heptil-t-butoxicarbonilamino y similares.

Se puede tener un conocimiento más amplio de
la invención con los siguientes Ejemplos y Preparaciones no
limitativas. Tanto en lo anterior como en lo siguiente, y
30 al menos que se establezca lo contrario, todas las tempera



1 turas y los intervalos de temperaturas se refieren al sistema centígrado y los términos de temperatura ambiente o
temperatura de la habitación se refieren a 20°C aproximadamente. El término tanto por ciento o (%) significa el tanto
5 por ciento en peso. El término equivalente significa una cantidad de reactivo igual en moles a las moles del reactivo precedente o subsiguiente señalado en cada Preparación, ó Ejemplo, en término de moles o peso o volumen finito. También, al menos que se diga expresamente lo contrario, se
10 utilizan mezclas racémicas como materiales de partida y como productos se obtienen las mezclas racémicas correspondientes y cuando es necesario se repiten las preparaciones y los ejemplos para proporcionar las cantidades suficientes de materiales de partida para las preparaciones y ejemplos
15 subsiguientes.

PREPARACION 1

Acetonuro de 3-(5-bromotiazol-2-oxi)-propanodiol.

En esta preparación se lava hidruro de sodio (18 g., dispersión en aceite al 56% en peso) con n-hexano,
20 y se reemplaza el hexano con monoglime (100 ml.) A esta mezcla se añade una solución de acetonuro de glicerina (44,5 g) en monoglime (200 ml.) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se añade 2,5-dibromotiazol (32 g.) y se somete la mezcla a reflujo durante 1,25 horas. Se enfría en
25 tonces la mezcla de reacción, se diluye con éter y se filtra. Se lava dos veces el filtrado con cloruro sódico acuoso saturado, se seca y se concentra por evaporación. La destilación fraccionada dá 1,2-acetonuro de 3-(5-bromotiazol-2-oxi)-propanodiol.

30 De modo semejante se prepara el 1,2-acetonuro



17 MAY 1978

1 de 3-(4-bromotiazol-2-oxi)-propanodiol siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 2,4-dibromotiazol en lugar de 2,5-dibromotiazol.

EJEMPLO A

5 Los ejemplos de A-E ilustran procedimientos según la invención (incluyendo la preparación de los intermediarios relacionados, en los ejemplos C y E).

10 En este ejemplo se enfrían a -78°C , 150 ml de una solución de butillitio en hexano (cada ml de solución contiene 100 mg de butillitio) y se añade después a una solución que contiene 60 g de 1,2-acetonuro de 3-(5-bromotiazol-2-oxi)-propanodiol en 200 ml de tetrahidrofurano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Se mantiene la mezcla resultante a -78°C durante 15 minutos para dar la sal del 1,2-acetonuro de 3-(5-litio-tiazol-2-oxi)-propanodiol. Se pasa entonces una corriente de dióxido de carbono anhidro a través de la solución producto. Se hace un muestreo periódico de la mezcla controlándose por cromatografía en capa fina y se continúa el tratamiento con dióxido de carbono hasta que se consume todo el material de partida (dos horas aproximadamente). Se añaden entonces treinta gramos de cloroformiato de etilo a la mezcla de reacción y se deja que la temperatura de la mezcla resultante se eleve a la temperatura ambiente dejándola a esta temperatura durante tres horas. Se añade entonces una solución acuosa que contiene 50 g de azida sódica en 100 ml de agua y se agita fuertemente la mezcla resultante durante 50 minutos. Se elimina entonces el disolvente tetrahidrofurano por destilación a 50°C y el residuo resultante se lava con eter dietílico y después con agua para dar un residuo bruto de 1,2-acetonuro

15

20

25

30



1 de 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol. Se purifica después el residuo crudo por cromatografía sobre óxido de aluminio (neutro, actividad III) eluyendo con un sistema gradiente de 3.000 ml de hexano y 3.000 ml de benceno.

5 De forma semejante, siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando 1,2-acetonuro de 3-(4-bromotiazol-2-oxi)-propanodiol como material de partida, se prepara el correspondiente 1,2-acetonuro de 3-(4-azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol.

10 EJEMPLO B

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 temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se deja completar la reacción exotérmica que tiene lugar hasta dar 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 1,2-acetonuro de 3-(5-isocianato-tiazol-2-oxi)-propanodiol por adición de 5,5 g de 1,2-acetonuro de 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol a 100 ml de tolueno anhidro. Se calienta después la mezcla bajo atmósfera de argón, a 108°C durante 40 minutos. La mezcla resultante se enfría después 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 1 minuto y después se le añaden 2 ml de agua y se deja subir la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente. Se filtra entonces la mezcla producto resultante, se seca sobre sulfato sódico, se

25

30



1 filtra y se evapora hasta sequedad quedando un residuo que
se purifica posteriormente por cromatografía en placa elu-
yendo con un sistema de 5% de metanol y 95% de cloroformo
5 para dar 1,2-acetonuro de 3-(5- γ -ciclo-pentilpropilcarbonil
aminotiazol-2-oxi)-propanodiol.

De forma similar, y siguiendo el mismo proce-
dimiento pero sustituyendo los reactivos de Grignard por los
apropiados, se preparan respectivamente los siguientes com-
puestos:

10 1,2-acetonido de 3-(5-5'-metilhexilcarbonila
minotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-3'-metilhexilcarbonila
minotiazol-2-oxi)-propanodiol;

15 1,2-acetonido de 3-(5-4'-metilhexilcarbonila
minotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-4'-etilhexilcarbonila-
minotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-3'-propilhexilcarbni-
laminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

20 1,2-acetonido de 3-(5-n-heptilcarbonilamino-
tiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5- β -ciclo-pentiletetilcar-
bonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

25 1,2-acetonido de 3-(5-4'-ciclo-pentilbutilcar
bonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5- γ -ciclo-hexilpropilcar
bonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-metilcarbonilamino-
zol-2-oxi)-2-propanodiol;

30 1,2-acetonido de 3-(5-t-butilcarbonilamino-



MAY 1976

1 tiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-n-hexilcarbonilamino-
tiazol-2-oxi)-propanodiol;

5 1,2-acetonido de 3-(5-bencilcarbonilaminotia-
zol-2-oxi)-propanodiol.

De modo semejante y siguiendo el mismo proce-
dimiento pero utilizando los isómeros correspondientes de -
la posición 4, se pueden preparar los isómeros correspon-
dientes en esa posición 4.

10 EJEMPLO C

En este ejemplo se añaden 1,1 equivalentes -
de butillitio en 25 ml de hexano a una solución que contie-
ne 0,5 g de 1,2-acetonuro de 3-[5- γ -ciclopentilpropilcar-
bonilaminotiazol-2-oxi]-propanodiol en 25 ml de tetrahidro-
15 furano a -78°C. Entonces se añaden diez equivalentes de yo-
duro de metilo y se deja reposar la mezcla resultante duran-
te 50 minutos y a continuación se refluje durante 5 horas.
Se filtra entonces la mezcla, se seca sobre sulfato sódico
y se evapora a sequedad para dar un residuo bruto de 1,2-ace-
20 tonuro de 3-[5-N'-metil- γ -ciclopentil-propilcarbonilamino
tiazol-2-oxi]-propanodiol que posteriormente se purifica -
por cromatografía en capa fina.

De forma semejante, siguiendo el mismo pro-
cedimiento utilizando los productos del Ejemplo B como mate-
25 riales de partida, se preparan los correspondientes N'-me-
tilderivados de los productos del Ejemplo B.

De forma semejante utilizando el mismo proce-
dimiento pero empleando en lugar de yoduro de metilo, los -
compuestos siguientes: cloruro de 5'-metilhexilo, bromuro de
30 4'-metilhexilo, bromuro de fenilo, bromuro de γ -ciclopen-



7 MAY 1976

1 tilpropilo, y yoduro de etilo, se preparan respectivamente los correspondientes derivados N'-metilhexilo, N'-fenilo, N- γ -ciclopentilpropilo y N-etilo.

EJEMPLO D

5 1,2-acetonido de 3-(5- γ -ciclopentilpropoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol.

10 En este ejemplo se añaden 5,2 g de 1,2-acetonuro de 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol se añade a una mezcla de 100 ml de tolueno anhidro y 4 ml de γ -ciclopentilpropanol. Se calienta la mezcla resultante durante una hora a 107°C y se elimina después el disolvente por destilación a presión reducida para dar un residuo bruto de 1,2-acetonido de 3-(5- γ -ciclopentil-propoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol, que posteriormente se purifica por cromatografía.

15 De modo semejante utilizando los mismos procedimientos y empleando materiales de partida de alcoholes con la correspondiente sustitución se preparan respectivamente;

20 1,2-acetonido de 3-(5-5'-metilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-4'-metilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

25 1,2-acetonido de 3-(5-3'-metilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-4'-etilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

1,2-acetonido de 3-(5-3'-propilhexoxycarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;

30 1,2-acetonido de 3-(5-n-heptoxycarbonilamino



- 1 tiazol-2-oxi)-2-propanodiol;
1,2-acetonido de 3-(5- γ -ciclopentilpropoxi-
carbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;
1,2-acetonido de 3-(5- γ -ciclohexilpropoxi-
5 carbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;
1,2-acetonido de 3-(5-metoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;
1,2-acetonido de 3-(5-t-butoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol;
10 1,2-acetonido de 3-(5-n-hexoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol; y
1,2 acetonido de 3-(5-benciloxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol.

15 De manera semejante siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando el esómero de azidocarboniltiazol en posición 4 como material de partida, se preparan los isómeros correspondientes en posición 4 de los compuestos anteriores.

EJEMPLO E

20 En este ejemplo se añaden 1,1 equivalentes de butillitio en hexano a una solución que contiene 500 mg de 1,2-acetonido de 3-(5- γ -ciclopentil-propoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-propanodiol en 25 ml de tetrahidrofurano a -
25 -78°C. Se añaden después 10 equivalentes de yoduro de metilo y se deja reposar la mezcla resultante por espacio de 50 minutos calentándose después a reflujo durante 5 horas. Se filtra entonces la mezcla, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad para dar un residuo bruto de 1,2-acetonido de 5-(N-metil- γ -ciclopentilpropoxicarbonilaminotiazol-
30



7 MAY 1976

1 2-oxi)-propanodiol que después se purifica por cromatografía.

De forma semejante siguiendo el mismo procedimiento y utilizando los productos del Ejemplo D como materiales de partida se preparan los N'-metil derivados de los
5 productos del Ejemplo D.

Asimismo, siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando en lugar de yoduro de metilo los siguientes compuestos: cloruro de 5'-metilhexilo, bromuro de 4-metilhexilo, bromuro de fenilo, bromuro de γ -ciclopentilpropilo, yoduro de etilo, se preparan los correspondientes N'-metil
10 hexil, N'-fenil, N'- γ -ciclopentilpropil, y N'-etil-derivados.

EJEMPLO 1

15 Los ejemplos de 1-3 ilustran métodos según el procedimiento descrito por Edwards en la solicitud U.S. serie nº _____ solicitada en la misma fecha que esta (Expediente del Agente Nº PA-647), para la preparación de agentes cardiovasculares a partir de los productos intermedios preparados según la presente invención.

En este ejemplo se agita a la temperatura ambiente una mezcla que contiene 2 g de 1,2-acetonuro de 3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol en 5 ml de ácido fórmico acuoso al 30% durante 5 minutos. Se
25 evapora después la solución en vacío a la temperatura ambiente lo que da un residuo de 3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-1,2-propanodiol que después se purifica por recristalización utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

30 De modo semejante, siguiendo el mismo procedi-



7 MAY 1976

1

miento, los productos preparados según los Ejemplos B-E se rompen respectivamente para dar los correspondientes compuestos de propanodiol.

EJEMPLO 2

5

En este ejemplo se añaden 0,6 g de cloruro de metilsulfonilo, agitando rápidamente, a una mezcla que contiene 1,2 g de 3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-propanodiol en 20 ml de piridina a -30°C. Después se deja que la mezcla tome la temperatura ambiente y se evapora a sequedad dando un residuo de 2-hidroxi-1-metilsulfoniloxi-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-propano. Después se disuelve el residuo en 50 ml de metanol anhidro y se enfría a 0°C. Se añade una mezcla que contiene 1 g de metóxido de sodio en 10 ml de metanol anhidro y se agita la mezcla resultante durante dos minutos evaporándola después para eliminar el metanol. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y se lava la mezcla de acetato de etilo resultante tres veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora para dar un residuo de 1,2-epoxi-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-propano, en forma oleosa.

10

15

20

De forma semejante, utilizando el mismo procedimiento que antes, los productos, preparados según el Ejemplo 1, se transforman en los correspondientes compuestos de 1,2-epoxipropanotiazol.

25

EJEMPLO 3

30

En este ejemplo se añaden 0,6 g de isopropilamina a una solución que contiene 0,3 g de 1,2-epoxi-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-propano en 20 ml de etanol absoluto anhidro, y después se deja reposar durante 12 horas a la temperatura de la habitación. Después se eva-



17 MAY. 1976

1

para la mezcla a sequedad y el residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice para dar 1-isopropilamino-3-(5-4'-metilhexilaminocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol.

5

De forma semejante, siguiendo el anterior procedimiento pero utilizando respectivamente los productos preparados según el Ejemplo 2 como materiales de partida, se preparan respectivamente los correspondientes derivados de 1-isopropilamino.

10

De forma semejante, siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando t-butilamina en lugar de isobutilamina, se preparan los correspondientes 1-t-butilamino-derivados, utilizando cada uno de los productos preparados en el Ejemplo 2 como materiales de partida.

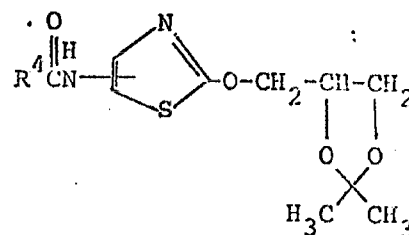
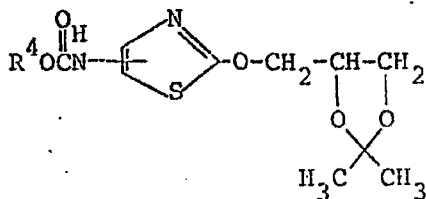
15

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmulas:

20



25

donde los grupos $R^4 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OCN} \end{array} -$ y $R^4 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CN} \end{array} -$ están en la posición 4 ó 5 del anillo de tiazol y R^4 está seleccionado dentro del grupo de alquilos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono; cicloalquilos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono; fenilo; fenilalquilo en el que dicho alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo sustituido o fenilalquilo inferior sus

30



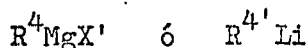
07 MAY 1971

1
5
10
15
20
25
30

tituido en el que dicho fenilo tiene 1 ó 2 sustituyentes in-
dependientemente seleccionados del grupo formado por hidró-
xilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ó halógeno; un
grupo alquilo sustituido terminalmente que tiene de dos a
12 átomos de carbono con un átomo de carbono terminal sus-
tituido con un sustituyente seleccionado dentro del grupo -
formado por hidróxilo, aciloxilo que tiene de 2 a 12 átomos
de carbono y alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
y grupos que tienen las fórmulas $(CH_2)_n + \begin{matrix} 1 \\ | \\ NR_8R_9 \end{matrix}$ ó $-(CH_2)_n$
 R_{10} donde n es un número entero de 1 a 4, R_8 y R_9 están se-
leccionados independientemente del grupo formado por hidró-
geno y grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbo-
no y R_{10} es cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbo-
no, que comprende

a) calentar 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxi)-
-2 propanodiol 1,2 acetónido opcionalmente con un alcohol
 R^4OH con un disolvente aromático inerte a temperaturas de
alrededor de 95°C hasta alrededor de 120°C para dar el co-
rrespondiente compuesto de fórmula (F);

b) calentar 3-(5-azidocarboniltiazol-2-oxy)-
-2-propanodiol 1,2-acetonido en un disolvente aromático -
inerte a una temperatura de alrededor de 100°C hasta alre-
dedor de 110°C para dar el correspondiente producto 5- ó -
4- isocianatotiazol y hacer reaccionar dicho producto con
un compuesto seleccionado dentro del grupo que tiene las -
fórmulas:



donde X' es cloruro, bromuro o yoduro, R_4 tiene la signifi-
cación anterior y R'_4 es un alquilo que tiene desde 1 a 12
átomos de carbono; un cicloalquilo que tiene entre 3 y 12



MAY 1974

MAY 1974

1 átomos de carbono; un fenilo; un fenilalquilo inferior en
el que dicho alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o el
grupo que tiene la fórmula $-(CH_2)_n R_5$ en el que n es un nú
5 mero entero comprendido entre 1 y 4 y R_5 es un cicloalqui-
lo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, en un disolven
te inerte a una temperatura de alrededor de $-100^{\circ}C$ hasta -
alrededor de $-78^{\circ}C$ para dar el correspondiente compuesto -
de fórmula (E).

10 2. Se reivindica por último como objeto so
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,2-ACETONIDOS DE -
3-(TIAZOL-2-OXI-4- ó 5-SUSTITUIDOS)-PROPANODIOL.

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

Madrid, 21 de Marzo de 1.974
BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30