

nº 431.804

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár

entidad húngara, domiciliada en 30,
Kereszturi, Budapest X, Hungría, relativa
a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DE
RIVADOS ACILATADOS DE 2-AMINOTIAZOL"

Inventores: Lajos Farkas, Endre Kasztreiner,
Ferenc Andrási, József Borsi,
István Elekes e István Polgári

Prioridad: Solicitud de patente en Hungría nº
GO-1250 de fecha 9 noviembre 1973.

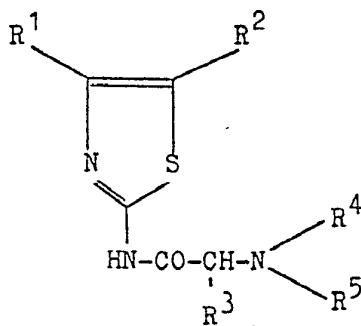
COAD//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos derivados acilatados o acilados de 2-aminotiazol y de composiciones farmacéuticas que los contienen. - - - - -

5. Se ha hallado que pueden obtenerse nuevos compuestos que poseen efectos farmacéuticos valiosos por acilatación o acilación del grupo amino del 2-aminotiazol con un derivado de un aminoácido, por ejemplo glicina, alanina, fenilalanina, etc., y por introducción de un grupo fenilo o piridilo en la posición 4, así como de un grupo alquilo inferior en la posición 5 del anillo tiazol. - - - - -
- 10.

15. Según ello, la invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos derivados acilatados de 2-aminotiazol que tienen la fórmula general (I), y de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables - - - - -



(I)

en la cual -----

R¹ significa un grupo fenilo o un grupo piridilo, -----

R² significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, -----

R³ significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un gru

5.

po bencilo, y -----

R⁴ y R⁵ representan cada uno hidrógeno, un grupo alquilo

con C₁₋₈, un grupo alilo, un grupo hidroxialquilo,

un grupo cicloalquilo con C₃₋₆, un grupo beta-dime

tilaminoetilo, un grupo beta-dietilaminoetilo, un

10.

grupo bencilo, un grupo 2-furilmetilo o un grupo fe

nilo que tiene opcionalmente un sustituyente haló

geno, metilo, metoxi o trifluometilo, o -----

R⁴ y R⁵ pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitró

geno contiguo, un grupo polimetilenimino de 5 a 8

15.

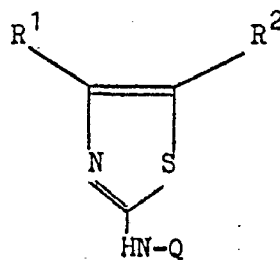
miembros, un grupo morfolino, un grupo piperacino,

un grupo N-metilpiperacino o un grupo N-fenilpiper

acino. -----

Según el procedimiento de la invención -----

a) un derivado de tiazol de la fórmula general (II)

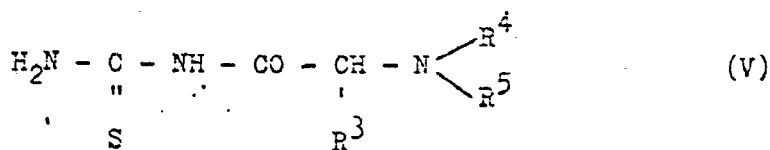


(II)

20.

en la cual R¹ y R² tienen ambos el mismo significado que el

aciltiourea de la fórmula general (V) - - - - -



en la cual R³, R⁴ y R⁵ tienen todos el mismo significado que el definido anteriormente, - - - - -

5. y, si se desea, una base libre de la fórmula general (I) se convierte en su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o una sal se convierte en la base libre. - - - - -

10. Las anteriores reacciones se realizan preferentemente en presencia de un disolvente o diluyente inerte. Como disolvente o diluyente pueden utilizarse preferentemente agua, alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol o propanoles isoméricos, cetonas, tales como acetona o butanona, disolventes de tipo éter, tales como dietiléter, diisopropiléter o di-n-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano, 15. dimetiléter de etilenglicol, disolventes del tipo amida de ácido, tales como formamida, metilformamida, dimetilformamida, N-metilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y triamida de ácido hexametilfosfórico, además de dimetil sulfóxido o una mezcla de tales disolventes. - - - - -

20. Los disolventes más preferidos para la variante a) del procedimiento son los alcoholes inferiores y la dimetilformamida, mientras que los disolventes más preferi-

dos para la variante c) del procedimiento son el agua y los alcoholes inferiores. - - - - -

5. Las variantes del procedimiento según la invención se realizan preferentemente a temperaturas que oscilan entre -20°C y $+50^{\circ}\text{C}$. Cuando se preparan los productos finales según la variante a) del procedimiento se prefiere, sin embargo, aplicar temperaturas inferiores a $+80^{\circ}\text{C}$, dado que los reaccionantes de 2-haloaciltiazol son susceptibles de realizar reacciones secundarias a temperaturas superiores.

10. Tales reacciones secundarias implican, por ejemplo, un cierre de anillo con el átomo de nitrógeno del núcleo de tiazol o una cuaternización para compuestos que contienen un anillo de piridina. - - - - -

15. Según el método de preparación y la cantidad de reactivos utilizados, los compuestos de la fórmula general (I) se forman ya sea como bases libres ya sea como sales de adición de ácido. La variante a) del procedimiento proporciona ya sea una base libre ya sea un hidrohalaro, según la cantidad de la amina de la fórmula general (III).

20. En la variante b) del procedimiento se forman en general bases libres, mientras que en la variante c) del procedimiento se forman en general hidrohalaros. - - - - -

25. Si debe prepararse una base libre de la fórmula general (I), puede actuarse por adición de una sustancia básica a la mezcla de reacción y por separación de la base libre obtenida por procesos conocidos. Alternativamente, por

ejemplo en el caso de la variante c) del procedimiento, puede también separarse primero el producto obtenido como sal hidroháluro y convertirse en la base libre en una etapa independiente. Como sustancias básicas pueden utilizarse principalmente hidróxidos de alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos o hidrocarbonatos, además de amoníaco acuoso. -

5.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula general (I) son de carácter básico y forman sales de adición de ácido con varios ácidos orgánicos o minerales. De las sales deben mencionarse principalmente los cloruros, los bromuros, los sulfatos, los fosfatos, los maleatos, los fumaratos y los D-tartratos. - - - - -

10.

Los nuevos derivados de 2-aminotiazol acilados de la fórmula general (I) son terapéuticos valiosos. Ejercen un alto efecto inhibitorio de la secreción del jugo gástrico por lo que pueden aplicarse para la inhibición de la hipersecreción gástrica así como para la profilaxis o el tratamiento de la úlcera gástrica. Los nuevos compuestos preparados según la invención están totalmente desprovistos de efectos secundarios parasimpáticos (anticolinérgicos), de modo que, con la administración de los nuevos compuestos, no tienen lugar fenómenos anticolinérgicos, tales como espesor de boca, midriasis, etc. - - - - -

15.

20.

La dosis diaria eficaz de los nuevos compuestos de la fórmula general (I) es de entre 10 y 500 mg. - - - - -

25.

Los efectos que ejercen los nuevos compuestos sobre la secreción de ácido gástrico y sobre la úlcera de Shay se examinaron según el método de H. Shay et al.

- (Gastroenterology 5, 43 /1945/), mientras que el efecto de inhibición que ejercen con la úlcera de inmovilización e insulina se ensayó según el método de Borsi et al. (Acta Pharm. Hung. 38, 151 /1968/). Los efectos midriáticos de los nuevos compuestos se ensayaron según el método de P. Pulewka (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 168, 306 /1932/), a fin de determinar si poseían o no efectos secundarios anti colinérgicos. Todos los experimentos se realizaron sobre ratas. Como substancia de referencia se utilizó metantelina (dietil-/2-hidroxietyl/-metilamonio bromuro xanteno-9-carboxilato). Los resultados de los anteriores ensayos se resumen en la Tabla 1. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

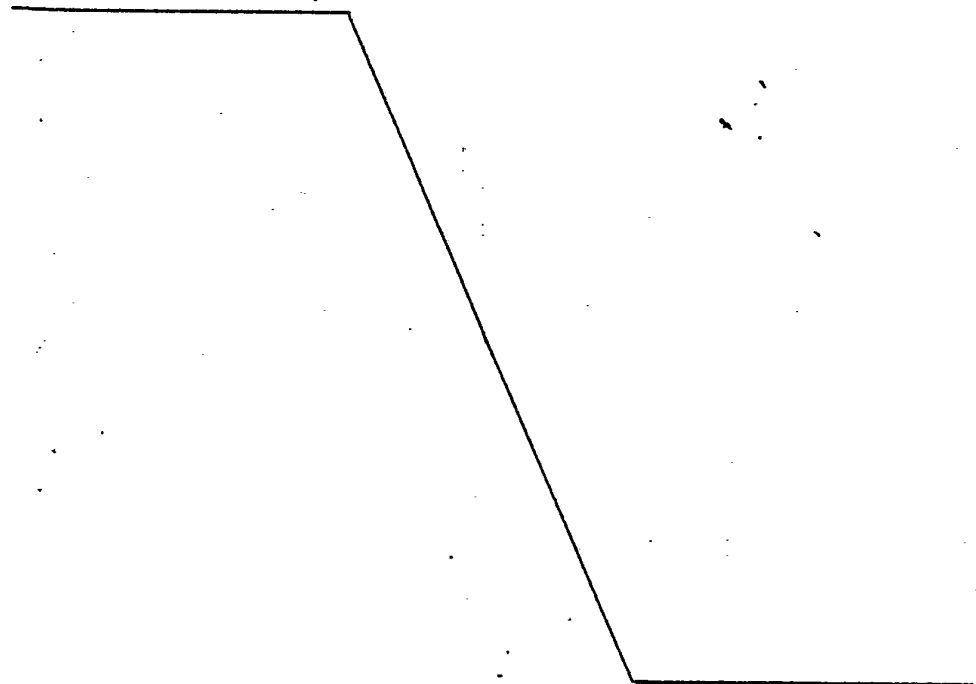


Tabla 1

Compuesto (Nº de Ejemplo)	Inhibición de la se- creción de jugo gá- strico, DE50 mg/kg p.o.	Efecto inhibidor de la úlcera DE50 mg/kg p.o.	insulina	ileum gamma	Efecto anticolinérgico, DE50 Pulewka mg/kg	Toxicidad aguda DL50 mg/kg p.o.	i.p.
2	8	40	27	6	> 100	420	310
4	16	> 40	> 40	12	> 100	550	240
5	40	> 40	> 40	> 40	> 100	1400	460
8	20	> 40	-	-	> 100	1000	> 1000
16	> 40	> 40	> 40	> 40	> 100	> 2000	> 1000
17	> 40	> 40	> 40	> 40	> 100	1300	650
18	> 40	> 40	-	-	> 100	1300	> 1000
19	> 40	> 40	-	-	> 100	> 2000	> 1000
24	23	> 40	> 40	20	> 100	350	200
27	30	50	25	20	> 100	450	300
28	40	> 40	-	-	> 100	800	200
31	19	50	30	20	> 100	1000	500
32	35	> 40	> 40	> 40	> 100	> 1500	400
33	20	-	-	-	> 100	900	600
Metante- lina	20	15,2	20,7	11,5	17	320	76
							3×10^{-5}

5. Los compuestos de la fórmula general (I) o sus sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pue-
den administrarse al hombre o a los animales en forma de
composiciones farmacéuticas, tales como tabletas, tabletas
recubiertas, píldoras, cápsulas, disoluciones, suspensio-
nes, preparaciones inyectables, supositorios, etc. Estas
composiciones farmacéuticas se preparan por métodos cono-
cidos, utilizando vehículos, diluyentes y/o agentes auxi-
liares farmacéuticos convencionales. Las composiciones far-
macéuticas pueden esterilizarse, si se requiere. - - - - -
10.

La invención se revela en detalle con la ayuda de
los siguientes Ejemplos no limitativos. - - - - -

Ejemplo 1

Preparación de 2-glicilamido-4-(3'-piridil)-tiazol

15. EtapA A: Preparación de 2-cloroacetamido-4-(3'-pi-
ridil)-tiazol - - - - -

20. Se añade gota a gota una disolución de 13,5 ml de
cloruro de cloroacetilo en 48 ml de dimetilformamida seca
a la suspensión agitada de 28,8 g de 2-amino-4-(3'-piridil)
-tiazol (J. Heterocyclic Chem. 7, 1139 /1970/) en 100 ml de
dimetilformamida seca y 14,5 ml de piridina seca. Durante
la adición la mezcla se enfría con un baño de hielo y la
temperatura interna se mantiene a +3°C. Acabada la adición,
la mezcla se deja reposar en refrigerador durante la noche

y luego se mezcla con 360 ml de agua fría bajo agitación vigorosa. El precipitado amarillo separado se separa por filtración, se lava para liberarlo de la piridina con agua helada y se seca a temperatura ambiente. Se obtienen 37,75 g (91%) de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-tiazol; p.f.: 272-276°C. - - - - -

Etapa B: Preparación de 2-glicilamido-4-(3'piridil)-tiazol - - - - -

10. Se suspenden 7,6 g de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-tiazol en 200 ml de dimetilformamida y se introduce amoníaco gaseoso en la suspensión a temperatura ambiente durante 22 horas, bajo agitación vigorosa. Se forma una disolución roja. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se recrystaliza de una mezcla de etanol y dimetilformamida. Se obtienen 5,5 g (68%) de hidrocioruro de 2-glicilamido-4-(3'-piridil)-tiazol; p.f.: 235-240°C.

15. El hidrocioruro se disuelve en 100 ml de agua y la disolución se alcaliniza con amoníaco acuoso al 8%. Se obtienen 4,07 g de 2-glicilamido-4-(3'-piridil)-tiazol; p.f.: 188-194°C. Después de la recrystalización a partir de una mezcla de dimetilformamida y etanol el producto funde a 192-195°C. - - - - -

Ejemplo 2

Preparación de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(3'-

-piridil)-tiazol

5. Se añaden 18 ml de ciclopropilamina a una mezcla agitada de 10,2 g de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-tiazol y 120 ml de dimetilformamida y la mezcla se calienta a 55°C para obtener una disolución clara. Después de 4 horas se evapora el 50% del disolvente bajo presión reducida y se añade el residuo isopropanol saturado con ácido clorhídrico seco. El sólido separado se separa por filtración. Se obtienen 12,9 g (93%) de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(3'-piridil)-tiazol; p.f.: 246-247 °C (después de recristalización a partir de una mezcla de metanol y acetona). - - - - -
- 10.

15. Se disuelve 1 g de la sal así obtenida en 10 ml de agua y la disolución se alcaliniza con amoníaco acuoso al 8%. La substancia cristalina separada se separa por filtración y se recristaliza a partir de isopropanol. Se obtienen 0,4 g de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(3'-piridil)-tiazol; p.f.: 189-192°C. - - - - -

Ejemplo 3

20. Preparación de 2-(beta-hidroxietilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol

Se añaden 20 ml de etanolamina a una mezcla agitada de 15,2 g de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-tiazol y 80 ml de dimetilformamida. Se forma una disolución roja y

después de varias horas se separa de la disolución una substancia cristalina. La substancia cristalina se recoge por filtración y las aguas madres se concentran a la mitad del volumen bajo presión reducida para proporcionar otra cantidad del producto final. De esta forma se obtiene una cantidad total de 15,5 g (96%) de 2-(beta-hidroxietilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol; p.f.: 186-189°C (después de recristalización a partir de etanol). - - - - -

5.

Ejemplos 4 a 29

10.

Se repite el proceso descrito en el Ejemplo 3 pero se utilizan los siguientes compuestos amino como reactivos: monoetilamina, dietilamina, alilamina, beta-dimetilaminoetilamina, bencilamina, ciclohexilamina, 2-furilmetilamina, 3-hidroxipropilamina, 2-(1-hidroxi-2-metil)-propilamina,

15.

2-(1-hidroxi)-butilamina, dietanolamina, anilina, piperidina, morfolina, heptametenimina, 4-metilpiperacina, n-propilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, sec-butilamina, t-butilamina, n-hexilamina, n-octilamina y di-n-butilamina. Los productos obtenidos se indican en la Ta

20.

bla 2. - - - - -

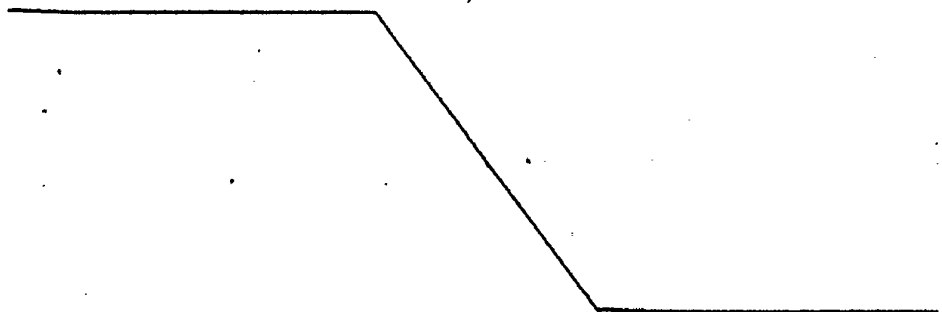


Tabla 2

Nº de Ejemplo	P r o d u c t o	P.f. °C
4	2-(etilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)- -tiazol	238-242
5	2-(dietilaminoacetamido)-4-(3'-piri- dil)-tiazol	178-182
6	2-(alilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)- -tiazol	242-246
7	dihidrato de trihidrocloruro de 2-(be- ta-dimetilaminoetilaminoacetamido)-4- -(3'-piridil)-tiazol	169-172
8	2-(bencilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)- -tiazol	182-185
9	2-(ciclohexilaminoacetamido)-4-(3'-pi- ridil)-tiazol	178-180
10	2-(2'-furilmetilaminoacetamido)-4-(3"- -piridil)-tiazol	182-184
11	2-(3'-hidroxipropilaminoacetamido)-4- -(3"-piridil)-tiazol	186-188
12	2-(2'-hidroxipropilaminoacetamido)-4- -(3"-piridil)-tiazol	181-183
13	2-(2'-/1'-hidroxi-2'-metil/-propilami- noacetamido)-4-(3"-piridil)-tiazol	173-174
14	2-(2'-/1'-hidroxi/-butilaminoacetami- do)-4-(3"-piridil)-tiazol	162-165
15	2-(bis/beta-hidroxietyl/-aminoacetamido) -4-(3'-piridil)-tiazol	175-178
16	2-(fenilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)- -tiazol	254-256
17	2-(pentameteniminoacetamido)-4-(3'- -piridil)-tiazol	166-169
18	2-(4'-morfolinoacetamido)-4-(3"-piri- dil)-tiazol	212-214
19	2-(heptameteniminoacetamido)-4-(3'- -piridil)-tiazol	191-193

Nº de Ejemplo	Producto	P.f. °C
20	2-(1'-/4'-metilpiperacino/-acetamido)-4-(3"-piridil)-tiazol	179-181
21	dihidrocloruro de 2-(n-propilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	258-262
22	dihidrocloruro de 2-(isopropilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	265-269
23	dihidrocloruro de 2-(n-butilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	218-226
24	dihidrocloruro de 2-(isobutilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	240-245
25	dihidrocloruro de 2-(sec-butilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	244-249
26	dihidrocloruro de 2-(t-butilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	263-268
27	dihidrocloruro de 2-(n-hexilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	152-155
28	dihidrocloruro de 2-(n-octilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	242-246
29	2-(di-n-butilaminoacetamido)-4-(3'-piridil)-tiazol	135-137

Ejemplo 30

Preparación de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(2'-piridil)-tiazol

5. Etapa A: Preparación de 2-cloroacetamido-4-(2'-piridil)-tiazol - - - - -

Se añade una disolución de 13,5 ml de cloruro de

- cloroacetilo en 48 ml de dimetilformamida, en un tiempo de 3 horas, a una suspensión agitada de 28,8 g de 2-amino-4-(2'-piridil)-tiazol (memoria de la patente alemana N° 1.062.245) en 100 ml de dimetilformamida seca y 14,5 ml de piridina. Durante la adición la mezcla se enfría en un baño de hielo, después de lo cual se coloca en un refrigerador. Al día siguiente la disolución se mezcla con 400 ml de agua, la substancia cristalina separada se filtra, se lava con agua helada y etanol y se seca a 50°C. Se obtienen 35,38 g (87,0%) de 2-cloroacetamido-4-(2'-piridil)-tiazol; p.f.: 181-184°C. Esta substancia se utiliza en la etapa siguiente sin ninguna purificación subsiguiente. - -

Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(2'-piridil)-tiazol - - - - -

15. Se añaden 20 ml de ciclopropilamina a una suspensión agitada de 24,5 g de 2-cloroacetamido-4-(2'-piridil)-tiazol en 60 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se calienta ligeramente y se diluye el compuesto de cloroacetilo. La mezcla se agita durante 5 horas y luego se deja reposar durante la noche. Después se evaporan bajo presión reducida 50 ml de los líquidos y se añaden al residuo 70 ml de ácido clorhídrico isopropanólico al 7%. La sal cristalina separada se filtra. Se obtienen 28,0 g de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(2'-piridil)-tiazol; p.f.: 185-190°C. Esta substancia bruta se recristaliza a partir de metanol acuoso al 90% para proporcionar 16,8 g (48%) de una substancia purificada que funde a 214-218°C. - - - - -

Ejemplo 31

Preparación de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol

5. Etapa A: Preparación de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol - - - - -

10. Se suspenden 11,6 g de 2-amino-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol (p.f.: 191-194°C; preparado por reacción de 3-propionilpiridina con bromo y tratamiento del bromuro o hidrobromuro de 3-/alfa-bromopropionil/-piridina con tiourea) en una mezcla de 64 ml de dimetilformamida seca y 5,5 ml de piridina seca y se añade a la suspensión agitada, en un tiempo de 2 horas, una disolución de 5,92 ml de cloruro de cloroacetilo en 10 ml de dimetilformamida seca. Durante la adición la mezcla se enfría en un baño de hielo. La mezcla se

15. mantiene en un refrigerador durante la noche y luego se vierte en 200 ml de agua helada. Los cristales separados se filtran, se lavan con agua helada y se secan a 50°C. Se obtienen 10,84 g (66,9%) de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol; p.f.: 264-266°C. Esta substancia se utiliza

20. en la etapa siguiente sin purificación. - - - - -

Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol - - - - -

25. Se añaden 10 ml de ciclopropilamina a una suspensión agitada de 10,8 g de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol en 25 ml de dimetilformamida seca. La mezcla

- se calienta ligeramente y forma una disolución. La disolución se agita durante 4 horas y después se mezcla con 150 ml de agua fría. Se separa un producto aceitoso que se solidifica al reposar. La substancia cristalina se separa por filtración, se lava con agua y se seca a 50°C. Se obtienen
5. 10,2 g (87,6%) de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(3'piridil)-5-metiltiazol; p.f.: 128-134°C. - - - - -

- El producto obtenido se convierte en su dihidrocloruro en un medio de metanol. Se obtienen 11,14 g (76,5%)
10. del dihidrocloruro; p.f.: 224-228°C. Después de recristalización de metanol acuoso al 75%, el punto de fusión asciende a 235-238°C. - - - - -

Ejemplo 32

- Preparación de 2-(2'-hidroxietilaminoacetamido)-4-(3"-piridil)-5-metiltiazol
15. - - - - -

- Una mezcla de 8,0 g de 2-cloroacetamido-4-(3'-piridil)-5-metiltiazol, 20 ml de dimetilformamida seca y 12 ml de etanolamina se mantiene a temperatura ambiente una hora. La disolución obtenida se mezcla con agua helada y se deja reposar en un refrigerador. Al día siguiente los cristales separados se filtran, se lavan con agua y se secan a 50°C. Se obtienen 5,2 g (59,5%) de 2-(2'-hidroxietilaminoacetamido)-4-(3"-piridil)-5-metiltiazol; p.f.: 176-179°C. Después de recristalización a partir de etanol, el punto de fusión asciende a 178-180°C. - - - - -
20. - - - - -
25. - - - - -

Ejemplo 33

Preparación de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(4'-piridil)-tiazol

5. Etapa A: Preparación de 2-cloroacetamido-4-(4'-piridil)-tiazol - - - - -

Se procede como se ha descrito en la Etapa A del Ejemplo 30 pero se utiliza 2-amino-4-(4'-piridil)-tiazol (J. Heterocyclic Chem. 7, 1135 /1970/) como sustancia de partida. Se obtienen 22,7 g (52,4%) del compuesto indicado, p.f.: 284-287°C. Este producto se utiliza en la etapa siguiente sin purificación. - - - - -

10. Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(4'-piridil)-tiazol - - - - -

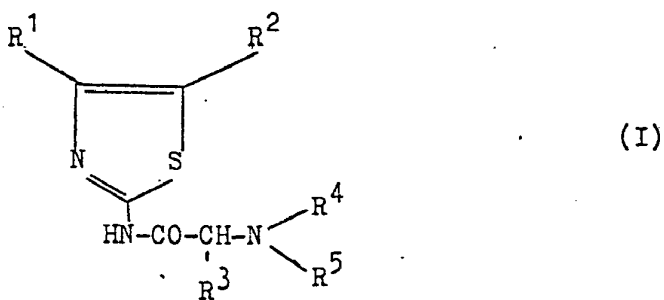
15. Se añaden 20 ml de ciclopropilamina a una mezcla de 17,1 g de 2-cloroacetamido-4-(4'-piridil)-tiazol y 70 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se evapora el exceso de la amina bajo presión reducida. El residuo se trata con ácido clorhídrico isopropanólico para obtener 17,6 g (72,7%)
20. de dihidrocloruro de 2-ciclopropilaminoacetamido-4-(4'-piridil)-tiazol; p.f.: 242-246°C. Después de recristalización a partir de una mezcla de metanol acuoso al 90% y acetona, el punto de fusión asciende a 263-267°C. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

5. 1.- Procedimiento para la preparación de derivados acilatados de 2-aminotiazol, de la fórmula general (I) o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables



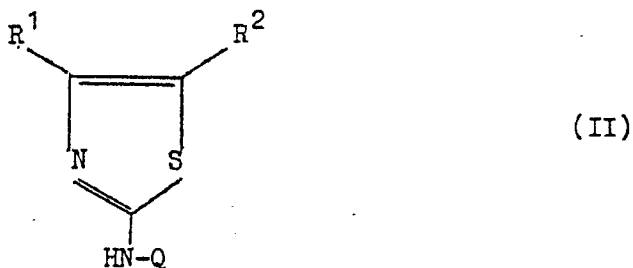
en la cual -----

10. R^1 significa un grupo fenilo o un grupo piridilo, -----
 R^2 significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior, -----
 R^3 significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo bencilo, y -----
15. R^4 y R^5 representan cada uno hidrógeno, un grupo alquilo con C_{1-8} , un grupo alilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo cicloalquilo con C_{3-6} , un grupo beta-dimetilaminoetilo, un grupo beta-dietilaminoetilo, un grupo bencilo, un grupo 2-furilmetilo o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un substituyente haló

5. geno, metilo, metoxi o trifluometilo, o - - - - -
R⁴ y R⁵ pueden formar, conjuntamente con el átomo de nitrógeno contiguo, un grupo polimetilenimino de 5 a 8 miembros, un grupo morfolino, un grupo piperacino, un grupo n-metilpiperacino o un grupo n-fenilpiperacino, - - - - -

caracterizado porque - - - - -

a) un derivado de tiazol de la fórmula general (II)



10. en la cual R¹ y R² tienen ambos el mismo significado que el descrito anteriormente y Q significa un grupo de la fórmula general X-CH(R³)-CO-, en la cual R³ tiene el mismo significado que el definido anteriormente y X significa halógeno, se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (III)



15. en la cual R⁴ y R⁵ tienen ambos el mismo significado que el definido anteriormente e Y significa hidrógeno, o - - - - -

b) un derivado de tiazol de la fórmula general (II),

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintitrés hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.-----

MADRID, - 9 NOV 1975

P. A. M. CURELL SUÑOL

M. Curell Suñol