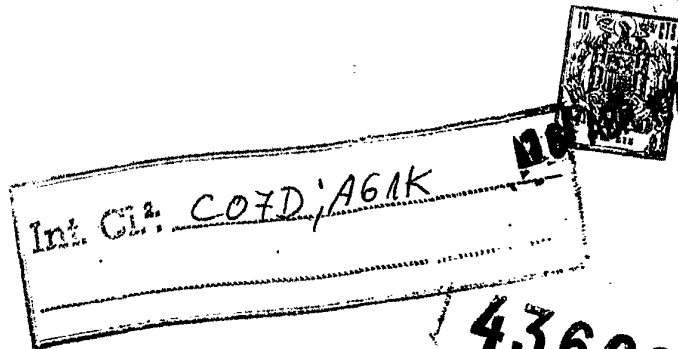


(REF.: PA-578 (divisional))



ESTA SOLICITUD ES UNA DIVISIONAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE ESPAÑOLA Nº 408.024 DEL 26 OCTUBRE DE 1.972.

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: Apartado Postal 7386, PANAMA, Panama

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE

DERIVADOS DE 3-(TIAZOL-2-OXI)-PROPANOL.

Prioridad: Patentes estadounidenses nº 193.172 del 27-10-71
y nº 289.730 del 15-9-72

l.a.



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1.- Campo de la invención.

5

Esta invención se refiere al método para preparar derivados de 3-(tiazol-2-oxi)-propanol y tiazol-2'-oxi-metilen-oxazolidina. En un aspecto más, esta invención se refiere al método para preparar y usar el 1-amino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol y los derivados 2-amino y/o 4'- o 5'-tiazol del mismo. En un aspecto más aún, esta invención se refiere al método para preparar y usar el 3-(tiazol-2-oxi)-1,2-epoxipropano y los derivados tiazol 4'- o 5'-sustituídos del mismo. En otro aspecto, esta invención se refiere al método para preparar y usar el compuesto tiazol-2'-oxi-metilen-oxazolidina y/o los derivados 4- o 5-sustituídos del mismo.

10

15

Esta invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden el 1-amino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol y derivados de la invención, y/o el compuesto tiazol-2'-oxi-metilen-oxazolidina y derivados de la invención, y a los métodos de aplicación de tales composiciones para el tratamiento de mamíferos.

20

2.- Conocimientos previos.

25

Hasta el momento el compuesto con que se cuenta generalmente para el tratamiento de insuficiencia cardiaca y especialmente insuficiencia cardiaca aguda es el alcohol 3,4-dihidroxi- α -[(isopropilamino)metil]-bencílico (ver patentes norteamericanas 2.308.237 y 2.715.141). Este compuesto produce un marcado aumento en la velocidad y fuerza contráctil del corazón pero desafortunadamente es de acción corta y disminuye la presión sanguínea. Además, este compuesto tiene, como un efecto secundario indeseable, una tendencia a inducir arritmia. De acuerdo con esto, la presente invención

30



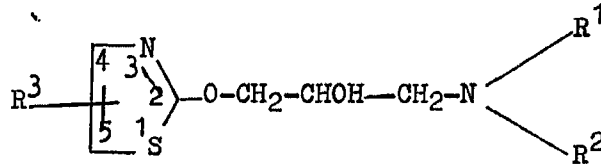
1 se refiere al descubrimiento de compuestos que son útiles en
 el tratamiento de condiciones cardiovasculares anormales,
 incluyendo insuficiencia cardiaca, y que son de acción pro-
 longada y exhiben solamente efectos mínimos en la presión san-
 5 guínea y poseen un potencial arritmogénico muy bajo.

AMPLIA DESCRIPCION DE LA INVENCION Y

REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos de la invención pueden representar-
 se por la fórmula siguiente:

10



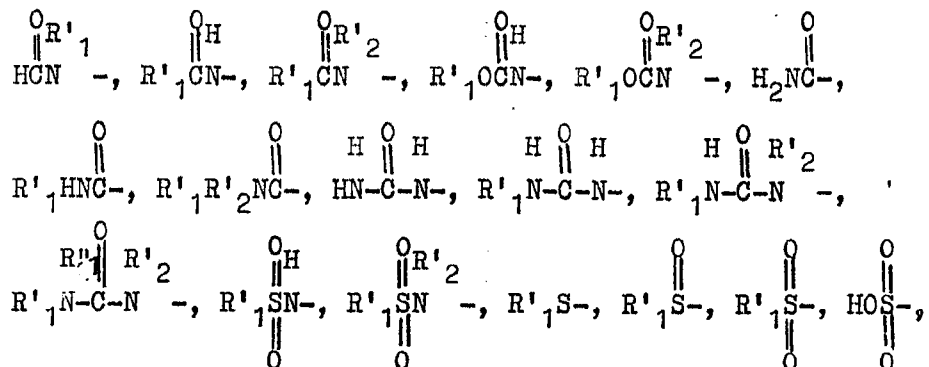
15

donde uno de los radicales R¹ o R² es hidrógeno y el otro es
 hidrógeno, alquilo inferior o arilalquilo y

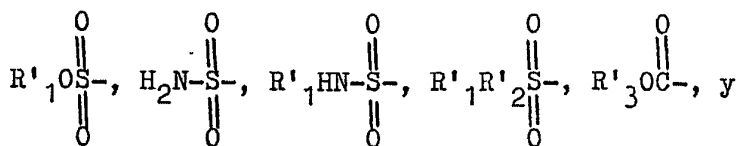
20

R³ es un sustituyente en el anillo de tiazol en cualquiera
 de las posiciones 4 o 5, seleccionado entre el grupo de hi-
 drógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alcoxi in-
 ferior, hidroxialquilo(inferior), aciloxialquilo(inferior),
 halo, trifluorometilo, grupos acilo que tienen de 1 hasta 12
 átomos de carbono, carboxi, ciano, amino, alquilamino infe-
 rior, dialquilamino inferior, formamido; y grupos que tienen
 las fórmulas:

25



30



5 donde R'_1 , R''_1 y R'_2 están seleccionados independientemente del grupo de alquilo inferior, arilo y arilalquilo; R'_3 es alquilo que tiene de 1 hasta 11 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 5 hasta 7 átomos de carbono, arilo o arilalquilo; R'_4 y R'_5 están seleccionados independientemente del grupo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo(inferior) y halo.

10 También están incluidas dentro de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y de fórmula III dada más adelante.

15 Los compuestos de la invención tienen un átomo de carbono asimétrico en la cadena lateral del propano y por lo tanto existen como isómeros ópticos. Correspondientemente, con las fórmulas anteriores se intenta representar los isómeros ópticos individuales respectivos (+) y (-) así como mezclas de tales isómeros y se incluyen en el campo de la invención tanto los isómeros individuales como mezclas de los mismos. Cuando los compuestos de la invención tienen sustituyentes en la posición 1, o en la cadena del propano, los cuales tienen átomos asimétricos, los compuestos exhiben además actividad óptica con respecto a los átomos asimétricos.

20 Análogamente, con las fórmulas I y III se intenta representar los isómeros ópticos respectivos individuales así como mezclas de dichos isómeros y se incluyen en el campo de la invención tanto los isómeros individuales como las mezclas de los mismos.

25

30



1 El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquílicos
de cadena recta y ramificada que tienen un total de 1 hasta
6 átomos de carbono e incluyen grupos alquílicos primarios,
5 secundarios y terciarios. Alquilos inferiores típicos son,
por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
t-butilo, n-hexilo y similares. El término "cicloalquilo" se
refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 7
átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ci-
10 clopentilo, cicloheptilo, etc. El término "alcoxi inferior"
se refiere al grupo que tiene la fórmula R'O- donde R' es al-
quilo inferior. Grupos alcoxi típicos incluyen por ejemplo,
metoxi, etoxi, t-butoxi, y similares. El término "hidroxial-
15 quilo inferior" se refiere a grupos que tienen la fórmula
HOR'- donde R' es alquilo inferior. Grupos hidroxialquilo in-
ferior típicos son por ejemplo, hidroximetilo, α -hidroxietilo,
 β -hidroxipropilo, hidroxisopropilo, hidroxit-butilo, y si-
milares. El término "carboxi" se refiere al grupo -COOH. El
término "halo" se refiere a yodo, bromo, cloro y flúor. El
término "acilo" se refiere a grupos acilo derivados de áci-
20 dos carboxílicos que tienen de 1 hasta 12 átomos de carbono
tales como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovale-
rilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, undecanoí-
lo, lauroilo, benzoílo, fenilacetilo, fenilpropionilo, o-,
m-, p-toluilo, β -ciclopentilpropionilo, formilo, etc.

25 El término "aciloxi" se refiere a grupos derivados
de ácidos carboxílicos que tienen de 2 hasta 12 átomos de
carbono tales como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, va-
leriloxi, isovaleriloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoil-
oxi, nonanoiloxi, undecanoiloxi, lauroiloxi, benzoiloxi, fe-
30 nilacetiloxi, fenilpropioniloxi, o-, m-, p-toluiloxi, β -ci-



1 clopentilpropioniloxi, y similares.

5 Por el término "arilo" se entiende un grupo que contiene un anillo aromático que tiene hasta 10 carbonos y preferiblemente es fenilo. Por el término "arilalquilo" se entiende un grupo alquílico sustituido por un fenilo (o fenilo sustituido) tal como bencilo, feniletilo, β -(p-hidroxifenil)etilo, y similares, preferiblemente teniendo hasta 12 carbonos.

10 El término "alquilamino inferior" se refiere al grupo que tiene la fórmula $R'HN-$ donde R' es alquilo inferior. El término "dialquilamino" se refiere al grupo que tiene la fórmula $R'_1R'_2N$ donde R'_1 y R'_2 son independientemente alquilo inferior. Grupos dialquilamino típicos incluyen, por ejemplo, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-t-butil-N-isopropilamino y similares.

15 El término "formamido" se refiere al grupo de la fórmula $\begin{matrix} O \\ || \\ H \\ HCN \end{matrix}$.

20 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de anión hidrógeno farmacéuticamente aceptables y sales farmacéuticamente aceptables del grupo R^3 -carboxi o R^3 -sulfonilo, inclusive, el cual no afecta adversamente las propiedades farmacéuticas de los compuestos principales. Con respecto a las sales de adición, los aniones inorgánicos adecuados son por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, carbonato, nitrato, bicarbonato, sulfito, sulfato y similares. Los aniones orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, lactato, picrato, propionato, butirato, valerato, tartrato, maleato, fumarato, citrato, succinato, tosilato, ascorbato, pamoato, nicotinato, adipato, gliconato, etc. Con respecto a las sales de los gru-

25

30



1 pos R³-carboxi y R³-sulfonilo (i.e., carbonatos y sulfatos),
cationes adecuados son, por ejemplo, sodio, potasio, aluminio,
calcio, hierro, magnesio, etc.

5 Los Ejemplos 4-10 de la patente principal 408.024
contienen listas de compuestos típicos de fórmula I. Los sus-
tituyentes R³ preferidos en los compuestos de fórmula I son
hidrógeno, cloro, fenilo, ciano, aminocarbonilo, metilamino-
carbonilo y dimetilaminocarbonilo, acetamido, fenilcarbonil-
amino, bencilcarbonilamino y especialmente hidrógeno, amino-
10 carbonilo, metilaminocarbonilo y dimetilaminocarbonilo. Los
R¹ y R² preferidos son aquéllos donde uno de los radicales R¹
o R² es hidrógeno y el otro está seleccionado del grupo de
isopropilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo, α -feniletilo,
15 γ -fenilpropilo, β -(3,4-dimetoxifenil)-etilo, β -(p-hidroxifenil)-
etilo, α -metil- β -(p-hidroxifenil)-etilo, γ -(p-hidroxifenil)-
propilo, y α -metil- γ -(p-hidroxifenil)-propilo, y espe-
cialmente isopropilo. Los compuestos particularmente preferi-
dos de fórmula I donde R³ es hidrógeno son:

- 20 1-isopropilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol.
1- $[\beta$ -(3,4-dimetoxifenil)-etilamino]-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-sec-butilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-ciclopropilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-ciclopentilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
25 (+)-1- α -feniletilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
1- γ -fenilpropilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
1- $[\beta$ -(p-hidroxifenil)-etilamino]-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol,
1- $[\alpha$ -metil- β -(p-hidroxifenil)-etilamino]-3-(tiazol-2-oxi)-2-
propanol,
30 1- $[\gamma$ -(p-hidroxifenil)-propilamino]-3-(tiazol-2-oxi)-2-propa-
nol y



1 1- α -metil- γ -(p-hidroxifenil)-propilamino-3-(tiazol-2-oxi)-
2-propanol.

5 Con respecto a los derivados del tiazol sustitui-
dos de la fórmula I (es decir, R³ es diferente de hidrógeno),
la posición 5 es típicamente la posición preferida del sus-
tituyente. Son particularmente preferidos los derivados de
tiazol sustituidos en la posición 4 siguientes:

- 10 3-(5-hidroximetiltiazol-2-oxi)-1-isopropilamino-2-propanol,
1-isopropilamino-3-(5-metoxicarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-isopropilamino-3-(5-feniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
3-(5-aminocarboniltiazol)-2-oxi)-1-isopropilamino-2-propanol,
3-(5-metilaminocarboniltiazol-2-oxi)-1-isopropilamino-2-pro-
panol,
15 3-(5-dimetilaminocarboniltiazol-2-oxi)-1-isopropilamino-2-
propanol,
3-(5-acetamidotiazol-2-oxi)-1-isopropilamino-2-propanol,
1-isopropilamino-3-(5-fenilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-pro-
panol,
20 3-(5-bencilcarbonilaminotiazol-2-oxi)-1-isopropilamino-2-pro-
panol,
1-isopropilamino-3-(5-metoxicarbonilaminotiazol-2-oxi)-2-pro-
panol,
25 1-isopropilamino-3-(5-ureidotiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-isopropilamino-3-(5-sulfamoiltiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-isopropilamino-3-(5-metilsulfoniltiazol-2-oxi)-2-propanol,
1-isopropilamino-3-(5-metilsulfonilaminotiazol-2-oxi)-2-pro-
panol y
30 1-isopropilamino-3-(5-metilsulfiniltiazol-2-oxi)-2-propanol.



1

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son cloruro, bromuro, sulfato, maleato, lactato, tartrato, succinato y especialmente cloruro y maleato. Por lo tanto,

5

las sales preferidas son las sales amónicas de adición de fórmulas I y III, y correspondientemente las sales preferi-

10

das particularmente son las sales de adición del anión hidrógeno de los compuestos preferidos y particularmente los preferidos de fórmulas I y III y especialmente las sales de adición clorhidrato y maleato.

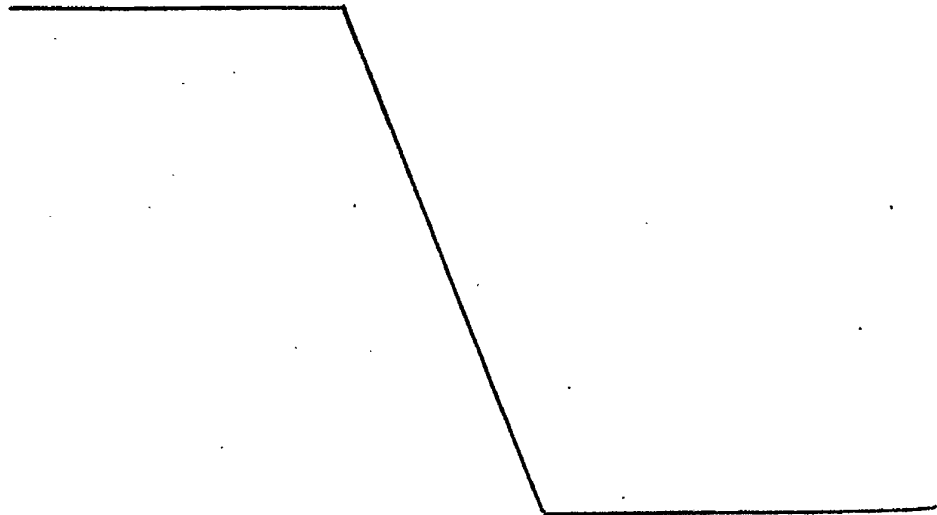
15

Los compuestos de esta invención se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

20

25

30





1 lubles las aminas sustituidas respectivas. Aminas sustituidas adecuadas que pueden usarse incluyen por ejemplo, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, n-butilamina, t-butilamina, feniletilamina, p-metilbencilo y similares.

5 La etapa 2' puede efectuarse tratando el producto de la etapa 1', de fórmula A', con formaldehido en un disolvente orgánico inerte adecuado tal como, por ejemplo, etanol. Típicamente, este tratamiento se efectúa a temperaturas entre 10 aproximadamente 20°C por debajo de la de reflujo y la temperatura de reflujo y preferiblemente a reflujo durante aproximadamente 8 a 18 horas. Típicamente, el formaldehido se usa en forma de solución acuosa.

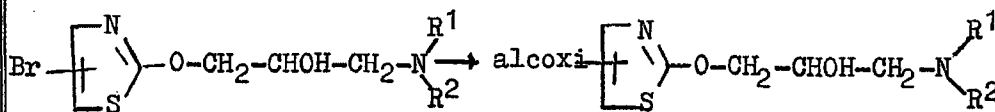
15 La etapa 3' se efectúa preferiblemente en dos etapas. En la fase inicial la 5-hidroxiometil-3-oxazolidina o la 5-hidroxiometiloxazolidina de la etapa 2' (i.e., fórmula B') se trata con un hidruro de metal alcalino, v.g., hidruro de sodio, en un disolvente orgánico inerte adecuado. Típicamente, este tratamiento se efectúa a temperaturas de aproximadamente 20° a 80°C durante aproximadamente 15 minutos a 5 horas. Este tratamiento se efectúa preferiblemente bajo condiciones anhidras y de preferencia en ausencia de aire, v.g., bajo un gas inerte, v.g., nitrógeno. Los disolventes orgánicos inertes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, dimetilformamida, monoglimala, diglimala, etc. La segunda fase de la etapa 25 pa 3' se efectúa tratando la mezcla reaccionante del producto inicial con 2-cloro ó 2-bromotiazol o el R³-2-cloro ó 2-bromotiazol sustituido deseado. Típicamente, este tratamiento se efectúa a temperaturas de aproximadamente 60° a 140°C durante aproximadamente 1 a 24 horas. Típicamente, el reactivo 30 2-halotiazol se agregará a la mezcla reaccionante en forma de



1 una solución en un disolvente orgánico inerte adecuado. Los
disolventes orgánicos inertes adecuados que pueden usarse
son, por ejemplo, dimetilformamida, monoglimala, diglimala, etc.
Nuevamente es preferible que la segunda fase se conduzca ba-
5 jo condiciones anhidras y de preferencia en un gas inerte
tal como, por ejemplo, nitrógeno. La etapa 4' puede efectuar
se convenientemente por hidrólisis ácida o básica simple del
intermediario de fórmula III. Así la hidrólisis ácida puede
efectuarse convenientemente tratando el compuesto de fórmula
10 III con un ácido orgánico inerte adecuado tal como, por ejem-
plo, ácidos acético, fórmico, oxálico y similares o ácidos
adecuados tales como, por ejemplo, ácidos clórhídrico, sul-
fúrico y similares. La hidrólisis se efectuará de preferencia
en condiciones débilmente ácidas. Similarmente la hidrólisis
15 básica puede efectuarse tratando el compuesto de fórmula III
con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidróxido de
sodio diluído, hidróxido de potasio, etc. La hidrólisis pue-
de efectuarse de preferencia en condiciones débilmente alcal-
linas. Alternativamente, la hidrólisis puede efectuarse por
20 intercambio con una resina intercambiadora de iones adecuada
en la forma ácida (H^+) o básica (OH^-).

Los R^3 alcoxi compuestos de fórmulas I y III de la
invención, se preparan más convenientemente partiendo de los
derivados R^3 -bromados correspondientes de fórmula I y III.

25



30 donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente.



1 Esta etapa puede efectuarse tratando los R³-bromo
compuestos correspondientes con un alcóxido de metal alcalino
teniendo el grupo alcóxido deseado, en presencia del alcohol
5 correspondiente. Este tratamiento se efectúa típicamente a
temperaturas de aproximadamente 20° a 150°C durante aproxi-
madamente 2 a 24 horas utilizando aproximadamente de 1 a 10
equivalentes molares de alcóxido. El tratamiento se conduce
preferiblemente a reflujo y preferiblemente bajo condiciones
10 anhidras. Alcoholes adecuados que pueden emplearse incluyen,
por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, t-bu-
tanol y similares.

 Alcóxidos de metales alcalinos adecuados que pueden
emplearse, incluyen por ejemplo, metóxido de sodio, metóxido
de litio, metóxido de potasio y similares. El alcóxido de
15 metal alcalino se prepara convenientemente in situ agregando
el metal alcalino elemental a un exceso sustancial de alca-
nol anhidro correspondiente (v.g. metanol, etanol, propanol,
etc.) teniendo el sustituyente alquilo deseado. El R³-bromo
20 compuesto deseado de fórmulas I y III correspondiente al producto
deseado, puede agregarse entonces directamente a esta mezcla
con el exceso de alcohol que sirve como disolvente orgánico
inerte.

 Alternativamente, el tratamiento de desplazamiento
del alcóxido puede efectuarse en benceno o tolueno empleando
25 un poliéter de corona (poliéter macrocíclico) para solubili-
zar el alcóxido de metal alcalino. Preferiblemente cuando
los materiales de partida de fórmulas I o III tienen grupos
amino o hidroxilo libres, se emplea una relación molar de
aproximadamente 0,1 a 0,5 moles del material de partida de
30 fórmulas I o III por mol de alcóxido de metal alcalino y



FEB. 1976

1 cuando los materiales de partida no tienen estos grupos li-
bres, se prefiere una relación molar de aproximadamente 0,5:
a 1,5.

5 Debe entenderse que en cada preparación y etapas del
proceso descritas anteriormente, cuando se emplean materiales
de partida que tienen grupos amino o hidroxilo libres que po-
drían interferir con el tratamiento deseado, tales materia-
les de partida son primero protegidos por grupos éster o
éter lábiles convencionales. Y nuevamente, a menos que se in-
10 dique lo contrario, es preferible que los productos respecti-
vos de cada etapa de proceso o de preparación, descritos
anteriormente, se separen y aislen antes de utilizarse como
material de partida para las etapas subsiguientes. La separa-
ción y aislamiento pueden efectuarse por cualquier procedimien-
15 to de purificación adecuado tal como, por ejemplo, evapora-
ción, cristalización, cromatografía en columna, cromatogra-
fía en capa fina, destilación, etc. Ilustraciones espe-
cíficas de procedimientos de separación y aislamiento típi-
cos pueden tenerse por referencia a los ejemplos apropiados
20 descritos posteriormente. Sin embargo, pueden emplearse tam-
bién otros procedimientos de separación equivalentes. Asimis-
mo, cuando se obtiene una mezcla de isómeros del producto de
fórmula I o III, por ejemplo, cuando se ha empleado una mez-
cla isomérica del glicerol en la etapa 1', los isómeros (+)
25 y (-) ópticamente activos respectivos pueden resolverse por
procedimientos conocidos. Los procedimientos de resolución
óptimos pueden obtenerse por procedimientos de ensayo y error
rutinarios bien conocidos por peritos en la materia.

30 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente
aceptables de los compuestos de fórmulas I y III pueden pre-



1 pararse por neutralización del compuesto original, típicamen-
te por neutralización de un radical amino, con el anión de
ácido deseado. Pueden prepararse convenientemente otras sa-
les de adición farmacéuticamente aceptables partiendo de las
5 sales de adición de neutralización por intercambio de aniones
con una resina cambiadora de iones adecuada en la forma anió-
nica deseada.

Los compuestos de fórmula I y III de la invención,
son útiles en el tratamiento y mitigación de anormalidades
10 cardiovasculares en mamíferos. Los compuestos de la invención
logran principalmente su acción terapéutica afectando a los
centros receptores β -adrenérgicos en los mamíferos. Los com-
puestos que funcionan principalmente como agentes estimulantes
 β -adrenérgicos fuertes (tales como, por ejemplo, 1-isopropil-
15 amino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol; 1-amino-3-(tiazol-2-oxi)-
2-propanol; 1-sec-butilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol;
1-ciclopropilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol; 1-ciclopent-
tilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol; (+)-1- α -feniletilamino-
3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol; 1- γ -fenilpropilamino-3-(tiazol-
20 2-oxi)-2-propanol; 1-[α -metil- β -fenil]-etilamino-3-(tiazol-
2-oxi)-2-propanol; 1-[β -(3,4-dimetoxifenil)]-etilamino-3-
(tiazol-2-oxi)-2-propanol y los precursores de hidrólisis co-
rrespondientes de fórmula III son útiles especialmente en
25 el tratamiento y mitigación de insuficiencia cardiaca aguda
(tal como, por ejemplo, insuficiencia cardiaca aguda seguida
de infarto de miocardio), depresión miocárdial después de ci-
rugía del corazón, insuficiencia cardiaca crónica de todas
las etiologías, bradiarritmias, condiciones cardiomiopáticas
30 generales y en casos de bradicardia total, existente en ma-



10 ABR 1976

1 míferos. Los agentes estimulantes β -adrenérgicos, como po-
dría esperarse, exhiben también típicamente un grado de
actividad subsecuente de bloqueo β -adrenérgico. También
5 los compuestos de fórmulas I y III donde R^3 es hidrógeno,
por lo general funcionan primordialmente como agentes es-
timulantes β -adrenérgicos y son típicamente mejorados,
con respecto a dicha actividad; por la presencia de una ca-
dena lateral de amina secundaria (i.e. donde R^1 o R^2 es hi-
10 drógeno) y mejorados además por la presencia de un átomo
de hidrógeno del grupo metino en el átomo de carbono de R^1

o R^2 que está unido al nitrógeno de la amina (v.g. $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{-N-CH}^{\text{H}} \end{array}$).

15 Los compuestos de fórmulas I y III cuya función
principal es como bloqueadores β -adrenérgicos (tales como,
por ejemplo, 1-isopropilamino-3-(5-aminocarboniltiazol-2-
oxi)-2-propanol; 1-isopropilamino-3-(5-metilaminocarbonil-
tiazol-2-oxi)-2-propanol; 1-isopropilamino-3-(5-dimetilami-
20 nocarboniltiazol-2-oxi)-2-propanol; 1-isopropilamino-3-(5-
acetamidotiazol-2-oxi)-2-propanol y sus precursores de hi-
drólisis de fórmula III, y generalmente los 5-acetamidotia-
zoles de fórmulas I y III) son útiles especialmente en el
25 tratamiento y mitigación de arritmias cardíacas, estenosis
subaórtica hipertrófica, hipertensión, tirotoxicosis, feo-
cromocitoma, síntomas hiperkinéticos, síndromes y condicio-
nes isquémicas generales (v.g. angina de pecho). Información
30



1 adicional concerniente al uso, acción y determinación de
β-bloqueadores puede obtenerse en la literatura tal como,
por ejemplo, Dotlery y colaboradores, Clinical Pharmacology
5 Therapeutics, volumen 10, Nº 6, 765-797 y las referencias
allí citadas.

Los compuestos de fórmulas I y III pueden adminis-
trarse en una extensa variedad de formas de dosificación, ya
sea solos o en combinación con otros medicamentos farmacéuti-
camente compatibles, en forma de composiciones farmacéuticas
10 apropiadas para administración oral o parenteral. Los compues-
tos se administran típicamente como composiciones farmacéuti-
cas constituidas esencialmente por las sales farmacéuticamen-
te aceptables de los compuestos de fórmula I y/o III y un ve-
15 hículo farmacéutico. El vehículo farmacéutico puede ser un
material sólido o líquido, en el cual el compuesto se disuel-
ve, dispersa o suspende y puede contener opcionalmente peque-
ñas cantidades de preservativos y/o agentes reguladores de
20 pH. Preservativos adecuados que pueden usarse incluyen, por
ejemplo, alcohol bencílico y similares. Los agentes regu-
ladores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, acetato de
sodio y fosfatos farmacéuticos, etc.

25 Las composiciones líquidas pueden estar por ejem-
plo, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, ja-
rabes o elixires. Una forma preferida de administración y
composición es la administración intravenosa de una solución
30 simple de las sales de adición farmacéuticamente aceptables



1 de los compuestos de fórmula I y/o III, en agua estéril con-
teniendo opcionalmente pequeñas cantidades de preservativos
y/o agentes reguladores de pH.

5 Las composiciones sólidas pueden tomar la forma de
tabletas, polvos, cápsulas, píldoras o similares, preferible-
mente en dosificación unitaria para la administración simple
o dosificaciones precisas. Vehículos sólidos adecuados inclu-
yen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de almidón, lacto-
sa, sacarina sódica, bisulfito de sodio y los semejantes.

10 Los compuestos de esta invención se administran
típicamente a dosis de aproximadamente 0,01 a 5 mg por kg
de peso corporal. La dosis precisa efectiva variará, por su-
puesto, dependiendo de la forma de administración, la condi-
ción que está siendo tratada y el paciente.

15 Se puede tener una comprensión adicional mediante
los ejemplos siguientes, no limitativos. También como se
utiliza antes y después, a menos que se exprese lo contrario,
todas las temperaturas e intervalos de temperatura se refie-
ren al sistema centígrado y los términos ambiente o tempera-
20 tura ambiente se refieren a aproximadamente 20°C. El término
por ciento o (%) se refiere a por ciento en peso. El término
equivalente molar (equiv. m.) se refiere, a una cantidad de
reactivos igual en moles a los moles del reactivo menciona-
do inmediatamente antes en los ejemplos. También, a menos
25 que se exprese lo contrario, se emplean mezclas racémicas
como materiales de partida y correspondientemente se obtienen
mezclas racémicas como productos y cuando es necesario, se
repiten los ejemplos para proporcionar cantidades suficientes
30 de materiales de partida para ejemplos subsecuentes.



BR. 1975

EJEMPLO 1

1 Este ejemplo ilustra las etapas 1' y 2' del pro-
cedimiento de la invención. En este ejemplo se mezclan 25 ml
de glicidol racémico y 50 ml de t-butilamina, a la tempera-
5 tura ambiente. La mezcla hierve espontáneamente después de
aproximadamente 30 minutos y se deja en reposo entonces a
la temperatura ambiente durante 20 horas más. La mezcla reac-
cionante se concentra después por evaporación hasta obtener
10 un aceite viscoso, que se disuelve en una solución contienien-
do 250 ml de etanol y 50 ml de formaldehido acuoso al 37 %
(en peso). La mezcla resultante se calienta a reflujo duran-
te 18 horas y después se evapora a vacío, produciendo 5-hi-
droximetil-N-t-butiloxazolidina, que se purifica adicional-
15 mente por destilación. Similarmente, siguiendo el mismo pro-
cedimiento pero reemplazando la t-butilamina por amoniaco
anhidro, metilamina, isopropilamina, bencilamina y α -metil-
 β -feniletilamina, se preparan respectivamente los compuestos
20 siguientes:

- 5-hidroximetiloxazolidina,
- 5-hidroximetil-N-metiloxazolidina,
- 5-hidroximetil-N-isopropiloxazolidina,
- 25 5-hidroximetil-N-benciloxazolidina y
- 5-hidroximetil-N-(α - [α -metil- β -feniletil]) -oxazolidina.

También en el caso de los reactivos volátiles.
(i.e., amoniaco y metilamina) el procedimiento se efectúa en
un sistema cerrado, borboteando primero la cantidad requerida
30 de amoniaco o metilamina a través del glicidol, y después ce-



1 rrando herméticamente la vasija de reacción.

EJEMPLO 2.

5 Este Ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la invención, para preparar los compuestos de Fórmula III de la misma. En este Ejemplo, a una suspensión de 0.53 g. de hidru-
ro de sodio en 5 ml. de dimetilformamida se le agregan 1.7 g.
de 5-hidroximetil-N-t-butiloxazolidina en 5 ml. de dimetilfor-
mamida anhidra, bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resul-
tante se calienta a 80°C durante 15 minutos, se enfría enton-
ces a la temperatura ambiente y se le agregan 1.66 g. de 2-
10 bromotiazol en 10 ml. de dimetilformamida anhidra. La mezcla
se calienta a 80°C durante 2 horas, se enfría entonces a la
temperatura ambiente y se evapora bajo alto vacío, dando un
residuo de tiazol-2-oximetilen-5'-N-t-butiloxazolidina. Si-
15 milarmente, reemplazando los 2-bromotiazoles de partida por
los compuestos de tiazol enumerados en la Columna A del Ejem-
plo 1 de la Patente Principal nº 408.024 se preparan respectivamente los
siguientes compuestos:

Columna M.

- 20 4-metiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-metiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-isopropiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-isopropiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-t-butiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-t-butiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 25 4-ciclopropiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-ciclopropiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-ciclopentiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-ciclopentiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-feniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 30 5-feniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,



ABR. 1976

- 1 4-p-toliltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-p-toliltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-cianotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-cianotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5 4-fluorotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-fluorotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 2,4-diclorotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-clorotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 2,5-dibromotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 10 5-yodotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-yodotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-trifluorometiltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butil-oxazolidina,
- 4-acetamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-acetamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 15 4-etilamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-etilamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-fenilamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-fenilamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-formilamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 20 5-formilamidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-nitrotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-nitrotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-p-clorofeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-p-clorofeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 25 4-p-hidroxifeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-p-hidroxifeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-p-metoxifeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 5-p-metoxifeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 4-p-acetoxifeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
- 30 5-p-acetoxifeniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,



- 1 4-ureidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
5-ureidotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
5-metoxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazoli-
dina,
5 4-metoxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazoli-
dina,
5-isopropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxa-
zolidina,
4-isopropoxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxa-
10 zolidina,
5-fenoxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazoli-
dina,
4-fenoxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazoli-
dina,
15 5-benciloxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxa-
zolidina,
4-benciloxicarbonilaminotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxa-
zolidina,
5-butilsulfoniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
20 4-butilsulfoniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
5-butilsulfiniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
4-butilsulfiniltiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
4-bromotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina,
5-bromotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina, y
25 2,4-dibromotiazol-2-oxi-5-metilen-N-t-butiloxazolidina.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento se preparan los derivados N-metiloxazolidina, N-isopropiloxazoli-
dina, N-benciloxazolidina y N-(α -[α -metil- β -feniletil]) -oxazo-
lidina de cada uno de los compuestos anteriores, usando como
30 sustancias de partida los correspondientes derivados de 5-hi-



1 droximetil-N-metiloxazolidina, 5-hidroximetil-N-isopropiloxa-
zolidina, 5-hidroximetil-N-benciloxazolidina y 5-hidroximetil-
N-(α [α -metil- β -feniletil]) -oxazolidina.

EJEMPLO 3.

5 Este Ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la in-
vención para preparar los compuestos de fórmula III de la in-
vención donde R^3 es alcóxico. En este Ejemplo, se prepara una
solución de metóxido de sodio por adición de 20 mg. de sodio
elemental a 3 ml. de metanol anhidro, a la temperatura ambien-
10 te. Cuando se disuelve el sodio, se agregan a la solución
250 mg. de 4'-bromotiazol-2'-óxi-5-metilen-N-iso-propiloxa-
zolidina. La mezcla resultante se calienta a 50°C durante me-
dia hora, y se evapora después para eliminar el exceso de me-
tanol. El residuo se diluye con acetato de etilo y se filtra
15 después a través de gel de sílice. El filtrado se evapora en-
tonces a sequedad, produciendo 4'-metoxitiazol-2'-oxi-5-meti-
len-N-t-butiloxazolidina. Similarmente, se prepara la 5'-meto-
xitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-isopropiloxazolidina siguiendo
el mismo procedimiento pero usando 4'-bromotiazol-2-oxi-4-me-
20 tilen-N-isopropiloxazolidina como material de partida. Si-
guiendo los procedimientos anteriores pero usando como mate-
rias primas las 4'- y 5'-bromotiazol-2'-oxi-5-metilen-N-t-bu-
tiloxazolidinas del Ejemplo 2, se preparan respectivamente
los siguientes compuestos:

- 25 4'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-metiloxazolidina,
5'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-metiloxazolidina,
4'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-isopropiloxazolidina,
5'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-isopropiloxazolidina,
4'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-benciloxazolidina,
30 5'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-benciloxazolidina,



ABR. 1975

1 4'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-(α -[α -metil- β -feniletil])
oxazolidina,
5'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-(α -[α -metil- β -feniletil])
oxazolidina,

5 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero usando respectivamente etanol, isopropanol y t-butanol en lugar de metanol, se preparan respectivamente los compuestos de tiazol sustituidos por grupos etoxi, isopropoxi y t-butoxi en las posiciones 4' y 5', correspondientes a cada uno de los productos de oxazolidina 4'- y 5'-metoxitiazol sus
10 tituidos.

EJEMPLO 4.

Este Ejemplo ilustra un procedimiento alternativo de acuerdo con la invención, para preparar los compuestos de
15 fórmula III de la misma, donde R³ es alcóxico. En este Ejemplo se agregan 1 mmol de dicitclohexil-18-corona-6 y 1 mmol de potasio (en forma de solución acuosa de hidróxido potásico al 85%) a 75 ml de metanol. La solución resultante se evapora a
sequedad a vacío y el residuo resultante se disuelve en 50 ml.
20 de benceno y se reevapora luego a sequedad. Este residuo se disuelve en 25 ml. de benceno, a la temperatura ambiente, y se le agrega 1.0 mmoles de 5'-bromotiazol-2'-oxi-5-metilen-N-isopropiloxazolidina. La mezcla se calienta a reflujo hasta que la reacción es completa, lo que se determina por análisis
25 periódico por cromatografía en placa delgada. La mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se reduce después a un volumen de 10 ml. por evaporación a vacío. El concentrado resultante se diluye con agua y se extrae después con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con agua a
30 neutralidad, se seca sobre sulfato de sodio y evapora a sequedad.



1 dad, produciendo 5'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-N-isopro-
piloaxolidina. Similarmente, a partir del correspondiente
4-bromotiazol se prepara la 4'-metoxitiazol-2'-oxi-5-metilen-
N-isopropiloaxolidina de fórmula III.

5 Similarmente, siguiendo el procedimiento anterior
se obtienen los productos preparados en el Ejemplo 3, usando
como materias primas los correspondiente 4- o 5- bromotiazol
compuestos de fórmula III. Los correspondientes R³-etoxi, iso-
propoxi y t-butoxi compuestos se preparan usando respectiva-
mente etanol, isopropanol y t-butanol en lugar de metanol.

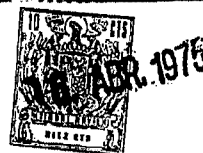
10 EJEMPLO 5.

Este Ejemplo ilustra métodos para convertir los com-
puestos de fórmula III en los compuestos de fórmula I de la
invención. En este Ejemplo se disuelve 1 g. de tiazol-2'-oxi-
metilen-N-t-butiloaxolidina en 50 ml. de acetato de etilo,
15 y la solución se lava 3 veces con 20 ml. de hidróxido de so-
dio acuoso al 5%, a 20°C. La mezcla se deja reposar durante
media hora, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magne-
sio y se evapora a sequedad, produciendo el 3-[tiazol-2-oxi]-
20 1-t-butilamino-2-propanol que se purifica adicionalmente por
cromatografía en placas de gel de sílice.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento, los
compuestos de fórmula III enumerados en los Ejemplos 2 y 3
se hidrolizan respectivamente a los correspondientes compues-
tos de fórmula I.

25 EJEMPLO 6.

Este Ejemplo ilustra un método alternativo para con-
vertir los compuestos de fórmula III en los compuestos de fór-
mula I. En este Ejemplo 1 g. de tiazol-2'-oxi-metilen-N-t-bu-
30 tiloaxolidina se disuelve en 20 ml. de metanol conteniendo



1 4 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 %, a 20°C. Después de
15 minutos se neutraliza la mezcla con solución acuosa diluí-
da de carbonato de sodio, se vierte en agua y extrae con ace-
tato de etilo. El extracto en acetato de etilo se evapora a
5 sequeidad, produciendo 1-t-butilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-pro-
panol.

Similarmente siguiendo el mismo procedimiento, los
compuestos de fórmula III enumerados en los Ejemplos 2 y 3
se hidrolizan respectivamente a los correspondientes compues-
tos de fórmula I.

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra métodos para preparar los
clorhidratos de la invención. En este ejemplo, 1 g de 1-iso-
propilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol se disuelve en 10 ml
15 de éter etílico, a 20°C. Se pasa una corriente de ácido clor
hídrico gaseoso anhidro sobre la superficie de la solución
hasta que el líquido sobrenadante se vuelve incoloro. El pre-
cipitado resultante se filtra, lava con éter etílico y cris-
taliza de metanol conteniendo 1 % de agua y 1 % de acetona,
20 obteniéndose el clorhidrato de 1-isopropilamino-3-(tiazol-2-
oxi)-2-propanol cristalino.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento y
empleando como materias primas cada uno de los compuestos de
fórmula I antes citados y los compuestos de fórmula III enume-
25 rados en los Ejemplos 2, 3 y 5, se obtienen los correspondien-
tes clorhidratos de cada uno de estos compuestos.

EJEMPLO 8.

Este ejemplo ilustra métodos para preparar los ma-
leatos de fórmulas I y III. En este ejemplo se disuelve 1 g
30 de 1-isopropilamino-3-(tiazol-2-oxi)-2-propanol en una solu-



1 ción de 5 ml de éter etílico y 5 ml de etanol, a 20°C. A es-
ta solución se le agregan 10 ml de una solución saturada de
ácido maleico en éter etílico. La mezcla se deja reposar
5 resultante se filtra, lava tres veces con éter etílico y
cristaliza entonces de éter etílico-etanol (1:1 en volumen),
produciendo el maleato de 1-isopropilamino-3-(tiazol-2-oxi)-
2-propanol cristalino.

10 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento
empleando cada uno de los compuestos de fórmula I antes ci-
tados y los compuestos de fórmula III enumerados en los Ejem-
plos 2, 3 y 5 como sustancias de partida, se preparan respec-
tivamente los correspondientes maleatos de cada uno de estos
compuestos.

15

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra la preparación, de acuerdo
con la invención, de los isómeros ópticos puros (+) de los
compuestos de fórmulas I y III. En este ejemplo se repiten
20 los procedimientos de los Ejemplos 1 a 8 pero en este caso
se utiliza el isómero óptico puro (+) de glicerol en vez de
glicerol racémico como sustancia de partida en el Ejemplo 1.

20

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra la preparación, de acuerdo
con la invención, de los isómeros ópticos puros (-) de los
compuestos de fórmulas I y III. En este ejemplo se repiten
25 los procedimientos de los Ejemplos 1 a 8 pero en este caso
se utiliza el isómero óptico puro (-) de glicerol en vez de
glicerol racémico como sustancia de partida en el Ejemplo 1.

25

30 Evidentemente, pueden introducirse muchas modifica-
ciones y variaciones en la invención descrita anteriormente

30



16 ABR. 1975

1 y en las reivindicaciones posteriores, sin apartarse de la
esencia y alcance de la misma.

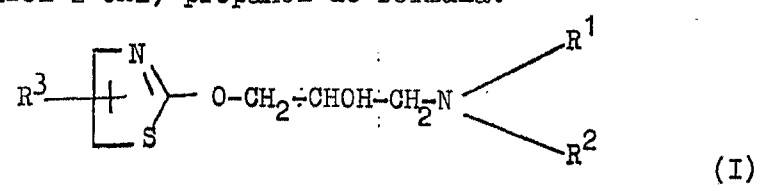
En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados
de 3-(tiazol-2-oxi)-propanol de fórmula:

10

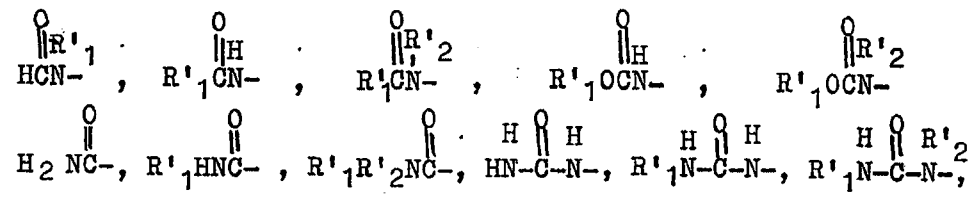


uno de los radicales R¹ y R² es hidrógeno y el otro es hidró-
geno, alquilo inferior o arilalquilo,

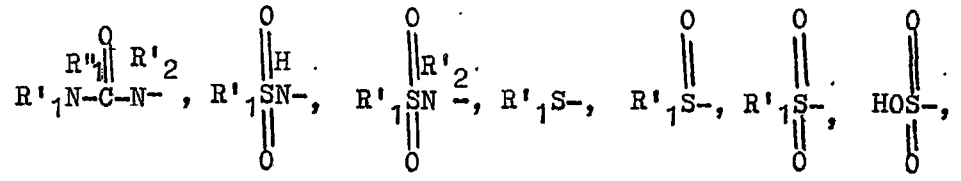
15

R³ es un sustituyente en el anillo del tiazol en cual-
quiera de las posiciones 4 o 5 seleccionado entre el grupo
formado por hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo infe-
rior, alcoxi inferior, hidroxialquilo(inferior), aciloxialqui-
lo (inferior), halo, trifluorometilo, grupos acilo que tienen
de 1 hasta 12 átomos de carbono, carboxi, ciano, amino, alquil
amino inferior, dialquilamino inferior, formamido; y grupos
que tienen las fórmulas:

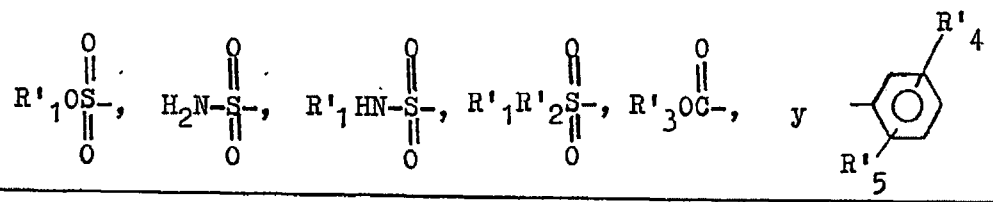
20



25



30

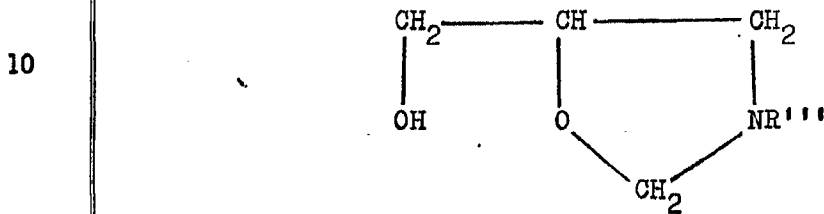




10 ABR. 1975

1 donde R¹₁, R¹₂ y R¹₃ están seleccionados independientemente
entre el grupo formado por alquilo inferior, arilo y arilal-
quilo; R¹₃ es alquilo de 1 hasta 11 átomos de carbono, ciclo-
alquilo de 5 hasta 7 átomos de carbono, arilo o arilalquilo;
5 R¹₄ y R¹₅ están seleccionados independientemente entre el gru-
po formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo
(inferior) y halo, cuyo procedimiento consiste en:

a) tratar un compuesto de fórmula:



15 donde R''' es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o arilalquilo,
con un hidruro de metal alcalino bajo condiciones de reac-
ción,

b) Tratar la mezcla reaccionante del producto re-
sultante de la etapa a) con un compuesto de fórmula:



donde X es bromo o cloro y R³ es el definido anteriormente
bajo condiciones de reacción, para dar el correspondiente de-
rivado R³-compuesto-R''' y

25 c) someter a hidrólisis ácida o básica el produc-
to de la etapa b).

30

me



16/4/75

1 2. 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 3-(TIAZOL-
2-OXI)-PROPANOL.

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

Madrid, 16 de Abril del 1.975

BERNARDÓ UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30

me