

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

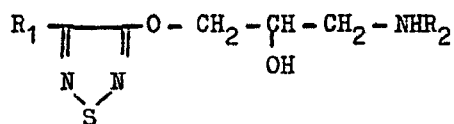
19	ES	11	NUMERO	486629	10	A1
22	FECHA DE PRESENTACION					

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL E07D 285/00	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos"		
71 SOLICITANTE (S) Productos Frumtost, S. A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Barcelona, Suiza, 9		
72 INVENTOR (ES) D. Eduardo Soler Peix y D. José Gimbert Roura		
73 TITULAR (ES) la solicitante		
74 REPRESENTANTE D. Antonio Guilleumas Brosa		

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

La presente invención tiene por objeto la preparación de derivados tiadiazólicos de la forma general I:



I

- donde R₁ puede ser un átomo de hidrógeno o de cloro, un radical alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o no, un radical de amina secundaria como la morfolina o la piperidina, y R₂ puede ser un radical alifático de 1 a 5 átomos de carbono.

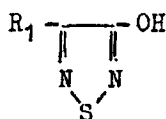
- Los derivados de la fórmula general señalada
10. tienen importancia terapéutica por su intensa actividad beta-bloqueante (B.K. Wasson y colaboradores, Journal of Medicinal Chemistry, 1972, 15, 651; L.M. Weinstock y colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 1976, 41, 3121) y en particular el derivado correspondiente al
15. caso concreto definido por la fórmula I en donde R₁ sería un radical morfolínico y R₂ sería un radical terbutilo, posee en el hombre una acción beta-bloqueante superior a la de otros agentes análogos de amplio uso en terapéutica (M. Ulrych y colaboradores, Clinical
20. Pharmacology and Therapeutics, 1972, 13, 232). En este producto, como en la mayoría de estos derivados, la actividad farmacológica reside principalmente en uno de los enantiómeros, concretamente en este caso en el isómero

dextrógiro cuyo hemimaleato levógiro (timolol maleato) ha sido recientemente comercializado (Drugs of Today, 1974, X, 146). Este fármaco se ha revelado particularmente útil en el tratamiento tópico del glaucoma (R.H.

5. Heel y colaboradores, Drugs, 1979, 17, 38).

La obtención de estos derivados tiadiazólicos ha sido objeto de numerosas patentes (ver por ejemplo US 3.619.370, US 3.655.663, US 3.657.237) que cubren diversos procedimientos tanto químicos como biológicos.

10. El nuevo procedimiento objeto de esta invención tiene como productos de partida los 4-hidroxi-1,2,5-tiadiazoles de la fórmula general II:



II

donde R_1 tiene el significado antes señalado. La preparación de estos productos ha sido descrita en la literatura (L.M. Weinstock y colaboradores, Journal of Organic Chemistry, 1967, 32, 2823).

15. El primer paso en el nuevo procedimiento que se describe para la preparación de los productos de fórmula general I consiste en la reacción de hidroxitiadiazoles de fórmula II con el dietilacetal del glicidaldehído III, en medio básico. En estas condiciones el grupo epóxido de III es atacado por la función hidroxilo del tiadiazol, quedando incorporado a

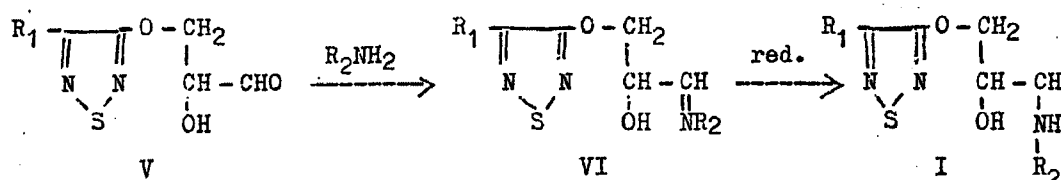
20.

crito en la literatura (F. Huet y colaboradores, *Synthesis*, 1978, 63) basado en el tratamiento de los acetales IV con gel de sílice impregnado de ácido oxálico o sulfúrico acuoso y utilizando el

5. cloruro de metileno como medio de reacción.

La tercera y última etapa del procedimiento objeto de la invención consiste en hacer reaccionar primero los aldehidos tiadiazólicos de la fórmula general V con aminas primarias de la fórmula general R_2NH_2 , donde R_2 tiene el significado anteriormente señalado, de manera a obtener las correspondientes bases de Schiff VI, reduciendo después el

10. grupo aldimino de estas bases para llegar finalmente a los derivados tiadiazólicos de fórmula general I.



15. Estas dos reacciones juntas constituyen un ejemplo de alquilación reductiva de las aminas R_2NH_2 y puede llevarse a cabo siguiendo los métodos clásicos de la literatura para este tipo de transformación química. (*Organic Reactions*, 1948, IV, 174; *Houben-*

20. *Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Ed. E. Müller, Vol. XI/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1956, pág. 602-672). Así, por ejemplo, puede realizarse en dos etapas, aislando en la primera de ellas la base de

- Schiff y reduciendo ésta en una segunda etapa, o puede someterse a reducción la mezcla de aldehído y amina, en cuyo caso la base de Schiff se va formando y reduciendo en el mismo medio de reacción. Esta última modalidad del
5. procedimiendo se lleva a cabo ventajosamente utilizando como agente reductor el hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación que contengan paladio o platino, y alcoholes o ácidos alifáticos de bajo peso molecular como disolventes.
10. Cuando la reacción de formación de las bases de Schiff es rápida resulta igualmente práctico realizar en una sola operación el paso de los aldehídos V a las aminas I mediante la adición de borohidruros alcalinos a la mezcla de aldehído V y amina R_2NH_2 . Como
15. medio de reacción se utilizan entonces alcoholes alifáticos de bajo peso molecular como el metílico o el etílico.
- Una modificación muy conveniente del procedimiento permite evitar el aislamiento de los aldehídos
20. V, lo cual resulta particularmente ventajoso dada la inestabilidad de esta clase de compuestos en general. De acuerdo con esta modificación los acetales IV se hacen reaccionar en medio ácido acuoso con las aminas R_2NH_2 en presencia de hidrógeno y de un catalizador
25. de hidrogenación que contenga platino o paladio. En estas condiciones los acetales IV se hidrolizan in situ para dar los aldehídos libres V que reaccionan seguidamente de la manera ya indicada para dar finalmente los

derivados tiadiazólicos I. Como medio o disolvente de reacción se utilizan entonces con ventaja ácidos orgánicos como el fórmico o el acético, que contengan cantidades suficientes de solución acuosa de un ácido fuerte como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, p-toluensulfónico, etc.

Como en general los compuestos tiadiazólicos I racémicos, obtenidos según el procedimiento objeto de la presente invención se presentan amorfos, su aislamiento y purificación se realizan transformándolos en sales cristalinas mediante reacción con ácidos minerales u orgánicos fisiológicamente aceptables, como pueden ser el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, láctico, maléico, tartárico, cítrico, benzoico, pamoico, etc.

Aunque los productos cuya preparación constituye el objeto de la presente invención, por ser compuestos racémicos, presentan una actividad farmacológica inferior a la de los correspondientes enantiómeros fisiológicamente activos (B.K. Masson y colaboradores, referencia citada), no por ello dejan de ser útiles en terapéutica, ya que la gran eficacia de estos derivados tiadiazólicos permite emplearlos, por ejemplo en el tratamiento tópico del glaucoma, a muy bajas concentraciones.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención sin por ello limitarla:

Ejemplo 1: 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol.

- Se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 2,0 g de carbonato potásico anhidro, 1,36 g (0,01 mol) de 3-cloro-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol y 1,46 (0,01 mol) de glicidaldehido dietilacetal en 12 ml de acetona anhidra. Se filtra y evapora el filtrado a sequedad al vacío. El residuo obtenido está constituido esencialmente por 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol que puede utilizarse directamente para la etapa siguiente.

- Haciendo reaccionar de la forma descrita el 3-hidroxi-1,2,5-tiadiazol el 3-fenil-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol el 3-etoxi-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol el 3-etil-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, y el 3-morfolino-4-hidroxi-1,2,5-tiadiazol, con el dietilacetal del glicidaldehido, se obtienen respectivamente:
20. el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol
 el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-fenil-1,2,5-tiadiazol
 el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol
 el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-etil-1,2,5-tiadiazol
 el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-2,5-tiadiazol.

25. Ejemplo 2: 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol.

Se añade 1,46 g (0,01 mol) de glicidaldehido dietilacetal a una solución de 1,90 g (0,01 mol) de 4-hidroxi-3-morfo-

- lino-1,2,5-tiadiazol y 0,55 g (0,01 mol) de metilato sódico en 12 ml de metanol. Se agita a temperatura ambiente durante 4-5 horas, se añade agua y se extrae con cloruro de metileno. Por evaporación del disolvente
5. queda un residuo constituido mayoritariamente por 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol.

De manera análoga pueden prepararse los otros acetales mencionados en el ejemplo 1.

10. Ejemplo 3: 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol.

- Se agita durante 3-4 horas a temperatura ambiente una solución de 2,0 g de 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol en 20 ml de cloruro de metileno
15. en el que previamente se han agitado 15 ml de gel sílice y 1,5 ml de solución acuosa al 10% de ácido oxálico hasta desaparición de la fase acuosa. Se añade carbonato o bicarbonato sódico, se agita durante 5-10 minutos y se filtra para separar los sólidos. Por eva-
20. poración del cloruro de metileno se obtiene el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol.

Tratando de la manera descrita los acetales correspondientes señalados al final del ejemplo 1 se obtienen:

el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-1,2,5-tiadiazol

25. el 3-(3-oxo-3-hidroxi-propoxi)-4-fenil-1,2,5-tiadiazol
 el 3-(3-oxo-3-hidroxi-propoxi)-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol
 el 3-(3-oxo-3-hidroxi-propoxi)-4-etil-1,2,5-tiadiazol

Ejemplo 4: 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-

1,2,5-tiadiazol.

Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente una solución de 1.0 g de 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol en 10 ml de acetona y 3 ml de HCl 2 N. Se alcaliniza con solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. Por evaporación del disolvente se obtiene el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol.

Ejemplo 5: 3-(3-ter-butil-amino-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol clorhidrato.

Se somete a hidrogenación en presencia de 30 mg de catalizador de platino al 5% sobre carbón, una mezcla de 2,10 g (0,01 mol) de 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol y 0,75 g (0,01 mol) de ter-butil-amina en 20 ml de etanol. Cuando cesa el consumo de hidrógeno se filtra el catalizador y se añade al filtrado 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora a sequedad al vacío y el residuo cristalizado se tritura bajo éter etílico. El clorhidrato del 3-(3-ter-butil-amino-2-hidroxi-propoxi)-4-cloro-1,2,5-tiadiazol así obtenido, recristalizado de etanol-éter etílico presenta un punto de fusión de 162-163°, idéntico al señalado en la literatura (B.K. Wasson, referencia citada).

25. Haciendo reaccionar de la misma manera el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-etil-1,2,5-tiadiazol el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-fenil-1,2,5-tiadiazol el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol

- el 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol separadamente con la isopropilamina y con la ter-butilamina, y aislando los productos en forma de clorhidrato se pueden preparar los siguientes compuestos, de los cuales se indica entre paréntesis el punto de fusión del clorhidrato respectivo.
5. el 3-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-etil-1,2,5-tiadiazol (144-146°)
- el 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-etil-1,2,5-tiadiazol (136-138°)
10. el 3-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-fenil-1,2,5-tiadiazol (164-66°)
- el 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-fenil-1,2,5-tiadiazol (167-69°)
15. el 3-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol (167-69°)
- el 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-etoxi-1,2,5-tiadiazol (147-49°)
- el 3-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol (168-170°)
20. el 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol (160-162°).
- Ejemplo 6: 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol hemimaleato.
25. Se somete a hidrogenación en presencia de 30 mg de catalizador de paladio al 10% sobre carbón, una solución de 2,60 g (0,01 mol) de 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol y 0,75 g (0,01 mol) de ter-

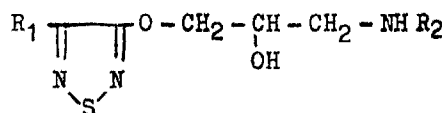
- butilamina en 20 ml de metanol. Una vez terminado el consumo de hidrógeno se separa por filtración el catalizador, se añade 1,16 g (0,01 mol) de ácido maleico y se evapora a sequedad la solución. El residuo
5. obtenido se tritura bajo etanol caliente para dar el hemimaleato de 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazole cuyo punto de fusión de 215° es idéntico al señalado en la literatura (ver US 3.655.663).
10. Ejemplo 7: 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol clorhidrato.
- Se disuelven 3,33 g (0,01 mol) de 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol y 0,75 g (0,01 mol) de ter-butilamina en 15 ml de ácido acético. Se añaden 2,5 ml de HCl 4N y se somete a hidrogenación en presencia de 50 mg de paladio al 10% sobre carbón. Terminado el consumo de hidrógeno se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado. El residuo se recrystaliza de acetona-éter etílico
15. para dar el clorhidrato de 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol con un punto de fusión de 160-162°, idéntico al indicado en la literatura (B.K. Masson, referencia citada).
20. Ejemplo 8: 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol clorhidrato.
25. Se calienta a reflujo durante 30 minutos una solución de 2,10 g (0,01 mol) de 3-(3-oxo-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol y 0,75 g (0,01 mol) de ter-

- butilamina en 10 ml de benzeno para formar la correspondiente base de Schiff. Se añaden 10 ml. de metanol, se enfría a temperatura ambiente y se agrega poco a poco 0,50 g de borohidruro sódico. Se agita después 1 hora a la misma temperatura, se añade cuidadosamente 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en etanol para dar un clorhidrato de punto de fusión 162-163°. El producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 7.
5. Ejemplo 9: 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol hemimaleato.
- Se añade lentamente en el transcurso de 30-45 minutos 0,60 g de borohidruro sódico a una solución de 2,60 g (0,01 mol) de 3-(3-oxo-3-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol y 0,75 g (0,01 mol) de ter-butilamina en 10 ml de etanol. Se agita después durante 15 minutos, se concentra al vacío, se alcaliniza con hidróxido sódico 1N y se extrae varias veces con éter etílico. Los extractos etéreos se concentran hasta unos 20-25 ml y se tratan con 1,40 g (0,12 mol) de ácido maleico disuelto en 5 ml de isopropanol. Cristaliza así el hemimaleato del 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol, idéntico al producto descrito en el ejemplo 6.
10. Ejemplo 10: 3-(3-isopropilamino-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol clorhidrato.
- Se disuelven 3,33 g (0,01 mol) de 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol y 0,60 g

- (0,01 mol) de isopropilamina en 15 ml de ácido acético. Se añaden 2,5 ml de ácido clorhídrico 4 N y se somete a hidrogenación catalítica en presencia de 50 mg de catalizador de Adams (óxido de platino sobre carbón). Terminado el consumo de hidrógeno se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado a sequedad. El residuo se recristaliza en acetona-éter para dar el clorhidrato del 3-(3-isopropilamino-2-hidroxiopropoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol con un punto de fusión de 168-170 idéntico al señalado en la literatura (B.K. Wasson y colaboradores, referencia citada).
- 5.
- 10.

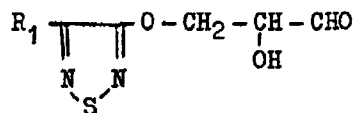
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, de la fórmula general I

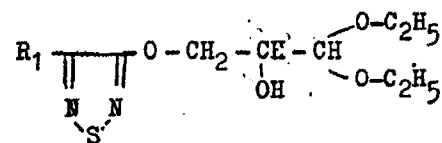


I

- en donde R_1 representa un átomo de hidrógeno o de cloro, un radical alcohilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un radical arilo sustituido o no, o un radical de amina secundaria, y R_2 representa un radical alifático de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado por hacer reaccionar los aldehidos tiadiazólicos de la fórmula general II o los correspondientes dietilacetales de la fórmula general III
- 5.
- 10.



II



III

donde R_1 tiene el significado antes señalado, con las aminas $R_2\text{NH}_2$ donde R_2 tiene el significado ya señalado, en presencia de un agente de hidrogenación o de reducción, en el seno de un disolvente apropiado.

- 15.
2. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación anterior, caracterizado por utilizar como agente de hidrogenación el hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación que contenga paladio o platino sobre un soporte

como el carbón, el sulfato o carbonato de bario, etc.

3. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar como agente de reducción los borohidruros alcalinos.

5.

4. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, caracterizado por utilizar como disolventes de la reacción, cuando los reactantes son las aminas R_2NH_2 y los aldehidos tiadiazólicos de la fórmula general II, alcoholes o ácidos alifáticos de bajo peso molecular, el benceno, el óxoxano o el tetrahydrofurano.

10.

5. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, caracterizado por emplear, cuando los reactantes son las aminas R_2NH_2 y los dietilacetales de la fórmula general III, alcoholes o ácidos alifáticos de bajo peso molecular que contengan una cantidad apropiada de solución acuosa de un ácido fuerte inorgánico u orgánico, como el clorhídrico, el sulfúrico, el p-toluensulfónico, etc.

15.

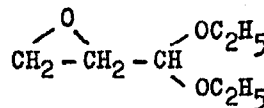
20.

6. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, para la preparación de los dietilacetales de la fórmula general III, caracterizado por hacer reaccionar los hidroxitiadiazoles de la fórmula general IV donde R_1 tiene el significado ya señalado, con el dietilacetal del glicidaldehído, de fórmula V

25.



IV



V

7. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, para la preparación de los aldehidos tiadiazólicos de la fórmula general II, caracterizado por hacer reaccionar los
5. dietilacetales de la fórmula general III con un ácido fuerte, orgánico o inorgánico, en el seno de un disolvente orgánico que contenga agua en solución o absorbida sobre gel de sílice, cuando el disolvente empleado no disuelva el agua.
10. 8. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 6, caracterizado por preparar el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol mediante reacción del 4-hidroxi-3-morfolino-1,2,5-tiadiazol con el dietilacetal del glicidaldehido en presencia de carbonato potásico anhidro en acetona.
15. 9. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 6, caracterizado por preparar el 3-(3,3-dietoxi-2-hidroxi-propoxi)-morfolino-1,2,5-tiadiazol mediante reacción del 4-hidroxi-3-morfolino-1,2,5-tiadiazol con el dietilacetal del glicidaldehido en presencia de alcóxidos alcalinos en el
20. seno de alcoholes alifáticos de bajo peso molecular.

10. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, para la obtención del 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol, caracterizado por hacer reaccionar el 3-(3-oxo-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol con terbutilamina y con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación que contenga paladio o platino, y en el seno de un disolvente apropiado como el metanol, el etanol, el ácido acético, el benceno, el dioxano o el tetrahidrofurano, aislando finalmente el producto en forma de sal fisiológicamente aceptable, como el clorhidrato o el hemimaleato, el citrato, el tartrato, etc.

11. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, para la obtención del 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol, caracterizado por hacer reaccionar el 3-(3-oxo-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino con la terbutilamina y un borohidruro alcalino en el seno de un disolvente apropiado como el metanol, el etanol o el isopropanol, aislando finalmente el producto en forma de sal fisiológicamente aceptable.

12. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, para la obtención del 3-(3-ter-butilamino-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol, caracterizado por hacer reaccionar el 3(3,3-dietoxi-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol con terbutilamina y con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación que contenga

- paladio o platino y en el seno de un disolvente orgánico miscible con el agua y que contenga una cantidad apropiada de una solución acuosa de un ácido fuerte orgánico o inorgánico, como el ácido clorhídrico, el sulfúrico, el p-toluensulfúrico, etc.
- 5.

13. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos, según la reivindicación 1, para la obtención del 3-(3-isopropilamino-2-hidroxiopoxi)-4-morfolino-1,2,5-tiadiazol, caracterizado por hacer reaccionar el 3-(3-oxo-2-hidroxiopoxi) morfolino-1,2,5-tiadiazol con isopropilamina y con hidrógeno en el seno de un alcohol de bajo peso molecular y en presencia de un catalizador de hidrogenación que contenga platino o paladio.
- 10.

14. Procedimiento para la obtención de derivados tiadiazólicos.
- 15.

La presente memoria consta de diez y nueve hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 5-12-79 .

PRODUCTOS FRUMTOST, S. A.

p.a.

