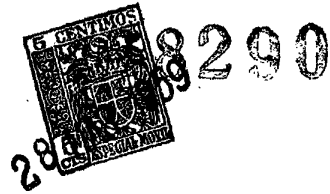


PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4019.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos
"compuestos tiazólicos".

248290

Solicitante: C I B A Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en Basilea, Suiza.

- El objeto de la presente invención es la obtención de 2-amino-4-[alquilo bajo-piridilo-(2')]-tiazoles, sus derivados N-acílicos y sus sales. Los restos alquilo bajo se encuentran especialmente en la
5. posición 4 y/o 6 del núcleo piridínico y son, ante todo, restos metílicos. Los derivados acílicos se derivan en primer lugar de los ácidos carbónicos, ante todo de ácidos carbónicos aromáticos o ácidos carbónicos alifáticos bajos, por ejemplo, del ácido acético.
10. Los nuevos compuestos, especialmente el 2-amino-



248290

[6' -metilo-piridilo-(2')] -tiazol, poséen buenas propiedades analgéticas. Se pueden, por lo tanto, emplear como medicamentos.

- Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos. Un procedimiento consiste, por ejemplo, en reaccionar una alquilo bajo-2-acetilo-piridina, que en el resto acetílico lleva un sustituyente reaccionable, por ejemplo, un grupo diazo o un grupo esterificado reaccionable, preferentemente una alquilo-bajo-2-halogeno-acetilo-piridina, con tiourea o una N-acilotiourea.
- 5.
- 10.

Así, se puede, por ejemplo, reaccionar un alquilo bajo-2-bromoacetilo-piridina con tiourea al 2-amino-4-[alquilo bajo-piridilo-(2')] -tiazol.

- Pero también se puede proceder dejando reaccionar una alquilo bajo-2-acetilo-piridina con tiourea o una N-acilotiourea y agentes de oxidación, tal como por ejemplo, yodo, con lo que se obtiene el correspondiente 2-amino-4-[alquilo bajo-piridilo-(2')] -tiazol.
- 15.

- Otra forma del procedimiento consiste en que en los 2-X-4-[alquilo bajo-piridilo-(2')] -tiazoles, donde X significa un resto transformable en el grupo amino libre o acilado, X se transforma en el grupo amino libre o acilado, X puede ser, por ejemplo, un grupo oxo libre, esterificado o esterificado, o un grupo mercapto, por ejemplo, un átomo de halógeno que, en forma en sí conocida, se transforma en el grupo amino libre o acilado. En los compuestos obtenidos con un grupo amino libre éste se puede acilar en forma en sí conocida, por ejemplo, con halogenuros de ácido o anhídridos de
- 20.
- 25.



248290

ácido. Por otra parte, los compuestos 2-aciloamínicos obtenidos se pueden saponificar en forma usual a los correspondientes compuestos con un grupo amínico libre.

Segun la forma de trabajar se obtienen los

5. nuevos compuestos con un grupo amínico libre en forma de bases libres o de sus sales. De las sales, se pueden obtener las bases libres, en forma en sí conocida. De estas últimas se obtienen las sales mediante reacción con ácidos adecuados para la formación de sales de
10. aplicación terapéutica, tales como los ácidos halogeno-hidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido rodendrohidrogénico, ácido acético, ácido tártrico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido
15. metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxietano-sulfónico, ácido benzol o toluolsulfónico o de ácidos de efecto terapéutico.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparación

20. farmacéutica que los contenga, a ellos o a sus sales, en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no
25. reaccionen con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestestina, u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados



2480

farmacéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas: cremas o ungüentos o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, 5. tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para la variación de la presión osmótica, o ahuecadores. Asimismo pueden contener otras materias terapéuticamente valiosas.

Los materiales iniciales, a emplear según 10. la presente invención, son conocidos o se pueden emplear según métodos en sí conocidos. También se pueden obtener bajo las condiciones de reacción.

La invención abarca también aquellas formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se 15. parte de un compuesto obtenido en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen ejecutando las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

La invención se describe con más detalle en 20. los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1 -

14,5 g. de 6-metilo-2-acetilo-piridina y 16,3 g. de tiourea se hierven al reflujo con 70 cm³ de tetracloro- 25. carbono y 27,2 g. de yodo durante 16 horas. El tetracloro-carbono se destila totalmente. El residuo negro, pegajoso, se disuelve en 30 cm³ de agua y la solución se filtra. El filtrado se hierve tres veces, cada una con 2 g. de carbón animal, cada vez se filtra y después se mezcla con



2482

- 90 cm³ de etanol a 96 % y se deja reposar durante la noche a -14°. El hidroyoduro del 2-amino-4-[6'-metilo piridilo-(2')]-tiazol en bruto, precipitado, se disuelve en 20 cm³ de agua, se hierve con 2 g. de carbón animal, se
5. filtra y se deja reposar durante la noche a 4°. De esta manera se obtiene el hidroyoduro del 2-amino-4-[6'-metilo-piridilo-(2')]-tiazol como cristales teñidos de verde oliva que, después de recrystalizar tres veces de agua (con carbón animal) funde a 180-185°.
10. La solución caliente de 14 g. del hidroyoduro en bruto en 100 cm³ de agua se mezcla con amoniaco acuoso concentrado. La base libre se precipita inmediatamente en forma de agujas ligeramente teñidas de azul. PF.170.176°. Para la limpieza se pueden
15. disolver 4,08 g. de amina en 10 cm³ de ácido clorhidrico acuoso al 10% y hervir 2 veces con 1 g. de carbón animal. El filtrado se neutraliza entonces con amoniaco acuoso concentrado y se deja reposar durante la noche a 4°. De esta manera se obtiene el 2-amino-[6'-metilo-piridilo-
20. (2')]-tiazol como agujas del PF.176°.
- La 6 metilo-2-acetilo-piridina empleada como material inicial se puede obtener de la siguiente manera:
- A 22,7 g. de 6-metilo-2-ciano-piridina en 100 cm³ de éter abs. se gotean agitando bien, a -5°, una
25. solución de yoduro de metilomagnesio de 40 g. de yoduro metílico y 7 g. de virutas de magnesio en un total de 150 cm³ de éter abs. Se forma una masa de grano gordo, teñida de amarillo hasta marrón. Después de haber seguido



289 248230

- agitando aún durante 1 hora a 0°, se destila el éter
al baño Maria y la masa^{oscura}/se mantiene durante 1 hora a
60-80°. Después de enfriar se vierte a la mezcla de
reacción una mezcla de 40 g. de ácido sulfúrico concen-
5. trado y 300 g. de hielo para saponificar el imino formado.
Se neutraliza con sosa cáustica acuosa hasta un pH de
5, se agita 4 veces, cada una con 100 cm³ de éter. Después
de secar y evaporar el éter, el residuo ~~eté~~rico obtenido
se destila a 62-90° (11 mm.Hg.). En una segunda destilación
10. hierve la 6-metilo-2-acetilo-piridina a 82-83° (11 mm.Hg.)

EJEMPLO 2 -

- 2,64 g. de 6-metilo-2-bromoacetilo-piridina
se hierven al reflujo en 10 cm³ de etanol con 1,88 g. de
tiourea durante 15 horas, Después de filtrar el alcohol
15. se recibe el residuo en 60 cm³ de agua y 6 cm³ de ácido
clorhídrico concentrado y se filtra de los insolubles.
El filtrado se trata dos veces con carbón animal - la
solución está entonces teñida solo ligeramente amarillo
verdoso - y en caliente se pone alcalino con amoniaco
20. acuoso concentrado. Las agujas teñidas de rosa obtenidas
se lavan con poca agua y se secan a 12 mm./Hg. y 80°.
El 2-amino-4-[6' -metilo-piridilo-(2')]7-tiazol así
obtenido, funde a 175-176°.

- El punto de fusión mixto con el producto, obtenido
25. según el ejemplo 1, no muestra depresión alguna.

La 6-metilo-2-bromoacetilo-piridina, empleada como
material inicial, se puede obtener de la siguiente
manera:

4,5 cm³ de bromo en 50 cm³ de tetraclorocarbano



243290

- se gotean, agitando, a una solución hirviendo de 11,85 g. de 6-metilo-2-acetilo-piridina en 100 cm³ de tetraclorocarbono. Después de la bromización se hierve aún durante 1/2 hora. Los cristales amarillo-marrón se
5. separan de la pared de cristal, se filtran y se lavan con tetraclorocarbono. El residuo de filtrado se seca durante la noche con cloruro cálcico, después se disuelve en 180 cm³ de agua y la solución se neutraliza con sosa hasta que no se escape ningun ácido carbónico
10. más. La solución se extrae entonces con 100 cm³ de éter y aún tres veces con 50 cm³ de éter; el éter se seca sobre cloruro cálcico y se destila. El residuo etérico se destila en alto vacío en el matraz Saebel obteniendose la 6-metilo-2-bromoacetilo-piridina a 88-108° (0,25 mm.Hg.) y en una
15. segunda destilación a 82-96° (0,08 mm.Hg.). Funde a 46-47°.

EJEMPLO 3 -

- 1 g. de 2-amino-4- $\left[\begin{array}{c} \diagup 6' \\ \diagdown \end{array} \right]$ -metilo-piridilo-(2') $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ tiazol se hierve bajo reflujo con 4 cm³ de anhídrido
20. de ácido acético durante 15-20 minutos. La mezcla de reacción se vierte en 25 cm³ de agua fría, se neutraliza con sosa y el derivado acetílico, precipitado en hojitas incoloras, se filtra en vacío. Después de recrystalizar una vez de etanol, sublimación (150-170°, 0,03 mm. Hg.)
25. y ulterior recrystalización de etanol funde el 2-acetil-amino-4- $\left[\begin{array}{c} \diagup 6' \\ \diagdown \end{array} \right]$ -metilo-piridilo-(2') $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ tiazol a 210-211°.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

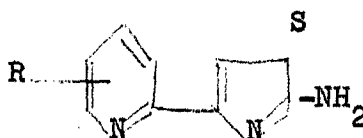


28

248290

- indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. Tambien se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Suiza con fecha 14 de abril de 1958, nº 58271, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tiazólicos"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tiazólicos, caracterizándose porque los 2-amino-4[alquilo bajo-piridilo-(2')]]-tiazoles, de la fórmula



15. donde R representa un resto alquílico bajo con 1-6 átomos de carbono, sus derivados N-acílicos y sus sales, se obtienen: a) reaccionando un alquilo bajo-2-acetilopiridina, que en el resto acetílico lleve un sustituyente reaccionable, con tiourea y una N-acilotiourea;
- 20 b) reaccionando una alquilo bajo-2-acetilopiridina con tiourea, una N-acilotiourea y un agente de oxidación, y c) en 2-X-4-[alquilo bajo-piridilo-(2')]]-tiazoles donde X significa un resto transformable en un grupo
25. amínico libre o acilado, X se transforma en el grupo



248290

amínico acilado o libre, donde la expresión "alquilo bajo" significa restos alquílicos con 1-6 átomos de carbono, y si se desea, los compuestos obtenidos con un grupo amínico libre se acila y los compuestos obtenidos ^{N-acílicos}

5. se saponifican, si se desea, las bases obtenidas se transforman en sus sales y las sales obtenidas en las bases.

2º.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizándose porque como material inicial se emplea una 6-metil-2-halogenoacetilopiridina.

3º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque la 6-metilo-2-acetilo-piridina se reacciona con tiourea en presencia de yodo.

15. 4º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizándose porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan y el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

20. 5º.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos tiazólicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

28 MAR. 1959

C I B A, Societat Anonyme.

J. G. GARCÍA AGUDO Y COLA
1959