

349314

P - 37.243
Case 5/356

10 FEB. 1968

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION, en España por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GmbH

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana,

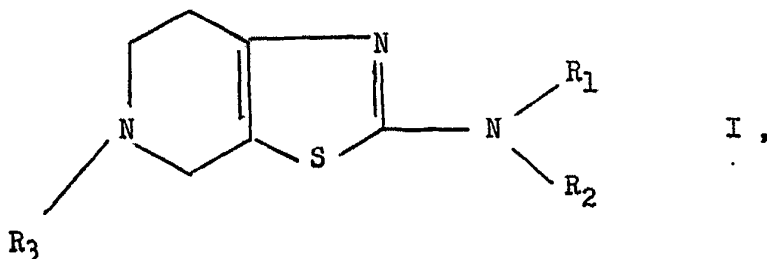
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5,6,7-TETRAHI-
DRO-TIAZOLO $\overline{5,4-c}$ PIRIDINA" (Clase Internacional
G07d).

18-1-68



En la solicitud de patente española nº 329.299, se describe un procedimiento para la preparación de nuevas 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinas de la fórmula I

5



10

así como de sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles, con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

En la fórmula anterior, entre otras cosas: R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico aromático o alifático; R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, y R₃ significa un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno con 3 a 6 átomos de carbono o un radical aralcoholo con 7 a 9 átomos de carbono.

20

25

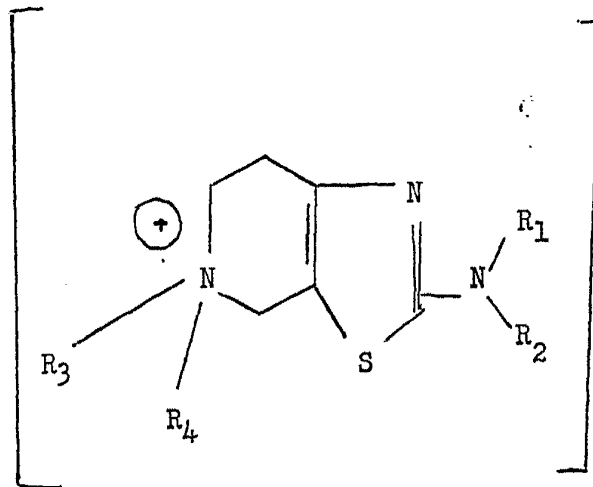
Los anillos aromáticos citados en la definición pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcoholo, alcoxi, alcoholenodioxo, alcoholtio, alcoholisulfonilo o acilamino. Se ha encontrado ahora que se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I también de la siguiente manera:

Por desbencilación de los compuestos de la fórmula general II

18-8-68



5



(+)
Hal (-) II,

10

en la que el radical R_1 significa un radical acilo de un ácido carboxílico alifático, R_2 y R_3 son tal como se ha definido en la introducción y R_4 significa un grupo bencilo eventualmente sustituido de cualquier manera,

La desbencilación se verifica de acuerdo con métodos de por si conocidos, de la manera más conveniente por tratamiento con amalgama de sodio.

15

La desbencilación puede realizarse en solución acuosa, alcohólica o acuoso-alcohólica, de la manera más conveniente después de añadir un ácido carboxílico alifático inferior, por ejemplo ácido acético, o en un ácido carboxílico alifático inferior a temperaturas entre 20 y 100°C.

20

De acuerdo con este procedimiento, se obtienen compuestos de la fórmula I en los que el radical R_1 significa un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico alifático o aromático, estos pueden ser convertidos en caso deseado, por saponificación, de acuerdo con métodos conocidos, en los compuestos en los que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno. Los compuestos obtenidos de acuerdo con este procedimiento pueden ser transformados, en caso deseado, según métodos usuales, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles

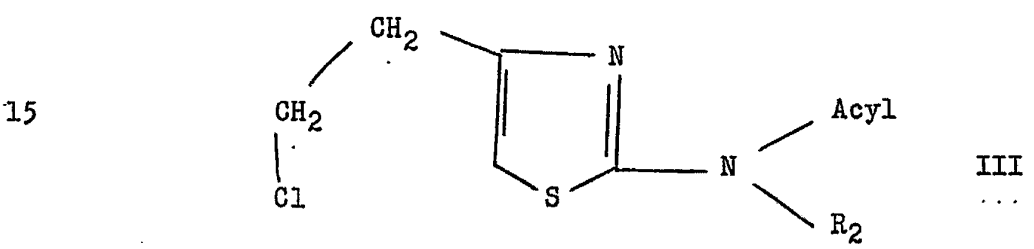
30



compatibles con un ácido orgánico o inorgánico. En calidad de ácidos se pueden utilizar, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido adípico, ácido maleico o ácido fumárico.

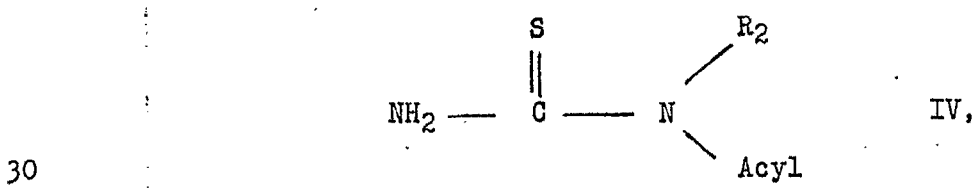
Los materiales de partida utilizados en el procedimiento pueden ser obtenidos de acuerdo con los siguientes métodos:

Los compuestos utilizados de la fórmula general II se obtienen, por analogía con métodos conocidos, mediante la reacción de Mannich, condensando un tiazol de la fórmula general III



con formaldehído o su acetal y con una amina o una sal de la amina $H-N \begin{matrix} / R_3 \\ \backslash R_4 \end{matrix}$.

Los 2-acilamino/2-beta-cloroetil/tiazoles de la fórmula general III todavía no han sido descritos en la bibliografía. Su preparación se realiza por reacción de 1,4-diclorobutanona-(2) con tioureas de la fórmula general IV





La preparación de los nuevos materiales de partida se describe dentro del marco de los ejemplos de realización.

5 Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales poseen valiosas propiedades terapéuticas; especialmente, actúan como sedantes, analgésicos, antiflogísticos, antipiréticos y reductores de la presión sanguínea.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar con más detalle el invento:

10 Preparación de los materiales de partida.

Ejemplo A.- 2-acetamido-4-(2'-cloroetil)-tiazol.
14 g (0,1 moles) de 1,4-diclorobutanona son disueltos en 175 ml de etanol absoluto y son agitados durante 72 horas con 18 g (0,15 moles) de acetiltiourea a 30-40°C. En el espacio de este tiempo se disuelve completamente la acetiltiourea. La solución de reacción es concentrada por evaporación hasta sequedad, el residuo es recogido en 80 cm³ de HCl 1 N, y la acetiltiourea en exceso es separada por agitación con éter hasta agotamiento. La solución acuosa ácida es neutralizada con bicarbonato de sodio, y con ello precipita el producto de reacción. Después de una recristalización a partir de etanol y agua se obtienen 10 g (50% de la teoría) de punto de fusión 158 a 160°C.

25 Calculado: C 41,00 H 4,43 N 13,69
 Encontrado: 41,25 4,38 13,75

Ejemplo B. 2-acetamido-4-(2'-cloroetil)-5-(N-bencil-N-n-propilaminometil)tiazol.

30 Una solución de 5,00 g (24,4 milimoles) de 2-



7.0.12.1

5 acetamido-4-(2'-cloroetil)-tiazol, 3,69 g (48,8 milimoles) de solución de fórmalina al 40% y 3,66 g (24,5 milimoles) de N-bencil-N-n-propilamina en 65 mililitros de acético gíacial, fué calentada durante 15 horas hasta
70-80°C. El residuo de evaporación de la mezcla de reacción fué disuelto en ácido clorhídrico acuoso. Se extrajo con cloroformo a pH = 3, y después con un pH entre 3 y 10. El residuo de evaporación del último extracto fué repartido entre ácido clorhídrico (pH = 3) y éter. La
10 fase acuosa previamente extraída con éter fué hecha entonces alcalina, y fué extraída con éter. A partir del extracto alcalino con éter se separó por cristalización al frotar o triturar con éter el 2-acetamido-4-(2'-cloroetil)-5-(N-bencil-N-n-propilamino-metil)tiazol, de p.
15 de f. 100 a 101°C. Calculado: N 11,45; encontrado: N 11,23.

Ejemplo 1.

20 a) Cloruro de 2-acetamido-5-bencil-5-n-propil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridinio.

Una solución de 1,03 g (2,82 milimoles) del 2-acetamido-4-(2'-cloroetil)-5-(N-bencil-N-n-propilamino-metil)-tiazol en 100 ml de metil-etil-cetona, fué calentada bajo reflujo durante 15 horas, después de añadir algunos cristales de yoduro de sodio. Al enfriar con hielo,
25 y mezclar con 150 ml de éter absoluto precipitaron 1,02 g de cloruro de 2-acetamido-5-bencil-5-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinio cuaternario con un punto de fusión con descomposición de 170°C. Calculado:
30 N, 11,45%; Encontrado: N 11,10%.



b) Clorhidrato de 2-acetamido-5-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

5 En una solución de 0,90 g (2,46 milimoles) de cloruro de 2-acetamido-5-bencil-5-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinio cuaternario en 2 ml de etanol más 2 ml de agua más 0,80 ml de acético glacial, se introdujeron durante 15 minutos 7,7 g de amalgama de sodio al 3%. Después de terminarse el desprendimiento
10 de hidrógeno, se separó por decantación del mercurio y se concentró por evaporación en vacío. El residuo disuelto en agua fue extraído con cloroformo y el residuo de evaporación en cloroformo fue cromatografiado en columna de gel de sílice con acetona. Por disolución en metanol y
15 mezclado con ácido clorhídrico etéreo la base eluida fue convertida en su clorhidrato. Punto de fusión: 270-272°C.
Calculado: C 47,9 % 6,59%
Encontrado 47,6 % 6,71%

20 c) Diclorhidrato de 2-amino-5-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

El clorhidrato de 2-acetamido-5-n-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina fue hervido
25 durante 2 horas en ácido clorhídrico al 10%. El residuo de evaporación fue recristalizado después de añadir carbón activo, a partir de metanol y más tarde a partir de acético glacial. Con un rendimiento de 80%, se obtuvo el diclorhidrato de punto de fusión 236°C (con descomposición).
30



Calculado: C 40,0 % H 6,34 %
Encontrado: 40,3 % 6,22 %

De acuerdo con el ejemplo 1-a-c se prepararon además los siguientes compuestos:

5 Ejemplo 2.- 2-amino-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-
tiazolo/5,4-c7piridina.

Por desbencilación de cloruro de 2-acetamido-5-bencil-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7 piridinio, análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión 102-106°C.

10 Ejemplo 3.- 2-amino-5-alil-4,5,6,7-tetrahidro-
tiazolo/5,4-c7piridina.

Por desbencilación de cloruro de 2-acetamido-5-alil-5-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridinio, análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión 97°C.

15 Ejemplo 4.- Diclorhidrato de 2-etilamino-5-
beta-feniletíl-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7-piridina.

20 Por desbencilación de cloruro de 2-N-etil-acetamido-5-(beta-feniletíl)-5-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridinio, análogamente al ejemplo 1. Punto de fusión: 225°C.

25 Ejemplo 5.- Diclorhidrato de 2-propilamino-5-
propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridina.-

Por desbencilación de cloruro de 2N-propil-acetamido-5-propil-5-bencil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridinio, análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 231-232°C.



Ejemplo 6.- Diclorhidrato de 2-etilamino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridina.

5 Por desbencilación de cloruro de 2N-etil-acetamido-5-bencil-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridinio análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión 228-229°C.

Ejemplo 7. 2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridina.

10 Por desbencilación de cloruro de 2-acetamido-5-bencil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c7piridinio, análogamente al Ejemplo 1. Punto de fusión: 171-173°C.

20 Los compuestos de acuerdo con el invento de la fórmula general I pueden ser transformados en los preparados farmacéuticos usuales, para la utilización farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias activas. La dosis individual media para adultos es de 5 mg, para niños es de 1 mg, y la dosis media diaria para adultos es de 15 a 60 mg.

20 Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunas formas de preparación farmacéutica o preparados farmacéuticos.

Ejemplo I.- Grageas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo/5,4-c7piridina.

25

Composición: 1 núcleo de gragea contiene:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c7piridina	5,0 mg
Lactosa	33,5 mg
Fécula de maiz	10,0 mg.

30



	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2 H ₂ O	0,3 g.
	Ciclamato de sodio	1,0 g.
	Glicerina	15,0 g
5	Agua destilada,	hasta 100,0 ml.

Procedimiento de preparación.-

10 Los ésteres de ácido para-oxibenzoico, el anisol y el mentol son disueltos en etanol (solución del Ejemplo I).

15 Las sustancias tampón, la sustancia activa y el ciclamato de sodio son disueltos en agua destilada y se añade glicerina (Ejemplo V). La solución del Ejemplo I es introducida en la solución del Ejemplo V y la mezcla es completada con agua destilada hasta el volumen dado. La solución para goteo acabada es filtrada a través de un filtro apropiado. La preparación y el envasado de la solución para goteo deben tener lugar con protección contra la luz y con paso de gas protector.

20 1 ml de solución para goteo contiene 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina.

Ejemplo III.

25 Supositorios con 10 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina.

Un cono de supositorio contiene:
diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina 10,0 mg

30

(cont.)



Masa para conos de supositorio (por ejemplo

Witepsol W 45)	1.690,0 mg
	<hr/>
	1.700,0 mg.

5 Procedimiento de preparación:

La sustancia finamente pulverizada es introducida con ayuda de un homogeneizador de inmersión en la masa para conos de supositorios, fundida y enfriada hasta 40°C. La masa es colada a 35°C en moldes previamente enfriados de forma ligera. Peso de los conos de supositorio: 1,7 g.

Ejemplo IV.

15 Ampollas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c/7piridina.

1 ampolla contiene:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
hidro-tiazolo-5,4-c/7piridina	5,0 mg
Acido cítrico	7,0 mg
20 Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	3,0 mg
Pirosulfito de sodio	1,0 mg
Agua destilada	hasta 1,0 ml

Procedimiento de preparación.

25 En el agua hervida y enfriada con paso de gas CO₂, se disuelven sucesivamente las sustancias tampón, la sustancia activa, así como el pirosulfito de sodio. Se completa con agua hervida hasta el volumen dado, y se filtra para dejarlo exento de pirógenos. En-

30 vasado o llenado: en ampollas de color pardo con paso



de gas protector. Esterilización: durante 20 minutos a 120°C. La preparación y el envasado o llenado de la solución para ampollas deben realizarse en espacios oscurecidos.

5 Ejemplo V.

Grageas con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

Un núcleo de grageas contiene:

10	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina	1,0 mg
	Lactosa	35,5 mg
	Fécula de maiz	12,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
15		<hr/>
		50,0 mg

Procedimiento de preparación:

Análogo al Ejemplo I.

20	Peso del núcleo	50 mg
	Molde de compresión	5 mm, abovedado
	Peso de la gragea	100 mg

Ejemplo VI.

25 Jarabe con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina por 5 ml.

Composición: 100 ml contienen:

30	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina	0,02 g.
----	--	---------



	Azúcar		70,0 g
	Acido cítrico		0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2 H ₂ O		0,3 g
	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico		0,07 g
5	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico		0,03 g
	Rojo para comestible		0,007 g
	Amarillo para comestible		0,023 g
	Esencia o aroma de frambuesa natural		0,6 g
	Etanol puro		2,0 g
10	Agua destilada	hasta	100,0 ml

Procedimiento de preparación:

El agua destilada es calentada hasta 30°C y se disuelven en ella sucesivamente los ésteres del ácido para-oxibenzóico, las sustancias tampón, la sustancia activa, los colorantes y el azúcar. Se añade la esencia o aroma de frambuesa y el etanol, y se completa hasta el volúmen dado. La preparación y el envasado del jarabe deben realizarse con protección contra la luz y con paso de gas protector.

5 ml de solución para jarabe contienen 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

25 Ejemplo VII.

Supositorios con 2 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

Un cono de supositorios contiene:
Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-



	hidro-tiazolo- \int 5,4-c \int piridina	2,0 mg
	Masa para conos de supositorio (por ejemplo Witepsol W 45)	998,0 mg
5		<hr/> 1000,0 mg.

Procedimiento de preparación:

Análogo al ejemplo III. Peso del cono de supositorio: 1,0 g.

10 Ejemplo VIII.

Jarabe con 0,5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo \int 5,4-c \int piridina por 5 ml

Composición 100 ml de jarabe contienen:

15	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo \int 5,4-c \int piridina	0,01 g
	Azúcar	70,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	0,3 g
20	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,03 g
	Rojo para comestible	0,007 g
	Amarillo para comestible	0,023 g
	Aroma o esencia de frambuesa natural	0,6 g
25	Etanol puro	2,0 g
	Agua destilada hasta	100,0 ml

Procedimiento de preparación:

Análogo al Ejemplo VI.

18-1-68 30 5 ml de jarabe contienen 0,5 mg de diclorhidrato de 2-



amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina.

Ejemplo IX.-

5 Supositorios con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina.

Un cono para supositorios contiene:
Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo-[5,4-c]piridina 1,0 mg

Masa para conos de supositorios (por ejemplo
10 Witepsol 'W 45) 999,0 mg
1000,0 mg

Procedimiento de preparación:

15 Análogo al Ejemplo III. Peso de cono de supositorio: 1,0 g.

Ejemplo X.

Supositorios con 10 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina y 200 mg de butazolidina.

20 Un cono de supositorios contiene:
Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo-[5,4-c]piridina 10,0 mg
Butazolidina 200,0 mg

Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45) 1510,0 mg.
1720,0 mg

Procedimiento de preparación:

30 Análogo al Ejemplo VI. Peso del cono de
18-1-68 - 16 -



supositorios: 1,72 g.

Ejemplo XI.

5 Jarabe con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina, 40 mg de clorhidrato de 1(p-clorofenil) 2,3-dimetil-4-dimetilamino-butanol-(2) y 5 mg de fosfato de codeína por 10 ml.

Composición:

100 ml de jarabe contienen:

10	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo $\overline{5,4-c}$ piridina	0,05 g
	Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-4-dimetilamino-butanol-(2)	0,4 g
	Fosfato de codeína	0,05 g
15	Azúcar	65,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	0,3 g
	Benzoato de sodio	0,2 g
	Cloruro de amonio	0,7 g
20	Rojo para comestible	0,007 g
	Amarillo para comestible	0,023 g
	Aroma o esencia de frambuesa natural	0,6 g
	Etanol puro	2,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 ml

25 Procedimiento de preparación.

400 ml de agua son calentados hasta 80°C y se disuelve el azúcar en ellos. El jarabe es enfriado y filtrado . En el agua restante se disuelven sucesivamente las sustancias tampón, el benzoato de sodio, el



10 cloruro de amonio, los colorantes y las sustancias acti-
vas, y se mezcla con el jarabe azucarado. Finalmente,
se añade la esencia o aroma de frambuesa así como el eta-
nol, y se filtra el jarabe a través de un filtro apropia-
do. La preparación y el envasado del jarabe deben tener
lugar con protección contra la luz y con paso de gas pro-
tector.

15 10 ml de jarabe contienen 5 mg de diclorhi-
drato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]
piridina, 40 mg de clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-
dimetil-4-dimetil-aminobutanol-(2) y 5 mg de fosfato de
codeína.

15 Ejemplo XII.- Grageas con 5 mg de diclorhidrato de 2-ami-
no-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina,
25 mg de 2,6-bis-(dietanol-amino)-4,8-dipiperidino-piri-
do-[5,4-d]pirimidina y 0,25 mg de digoxina.

Un nucleo de gragea contiene:

20	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-te- trahidro-tiazolo-[5,4-c] piridina	5,0mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pi- rido-[5,4-d]pirimidina	25,0 mg
	Digoxina	0,25 mg
	Lactosa	61,75 mg
25	Fécula de patata	25,0 mg
	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<u>120,0 mg.</u>

30 Procedimiento de preparación:
La mezcla íntima de las sustancias activas



5 con lactosa y fécula de patata es granulada con una solución al 10% de la poli.(vinilpirrolidona) en etanol a través de un tamiz de 1,5 mm, es secada a 40°C, y es triturada de nuevo a través del tamiz de 1,0 mm. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es moldeado por compresión para formar núcleos de gragea. Peso del núcleo: 120 mg; molde de compresión: 7 mm, abovedado. Los núcleos de gragea así preparados son revestidos de acuerdo con métodos conocidos con una envolvente, que consiste esencialmente en 10 azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de las grageas: 200 mg.

15 Ejemplo XIII.-

Cápsulas enchufadas de gelatina con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y 10 mg de fosfato de codeína.

20

Una cápsula contiene:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	5,0 mg
Fosfato de codeína	10,0 mg
25 Acido tartárico	1,0 mg
Fécula de maiz	84,0 mg
	<hr/>
	100,0 mg

Procedimiento de preparación.

30

Las sustancias son mezcladas intensamente



y son envasadas en cápsulas opacas de tamaño apropiado.
Carga de la cápsula: 100 mg.

Ejemplo XIV.-

5 Ampollas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina y 100 mg de dolantina

Una ampolla contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina	5,0 mg
10	Dolantina	100,0 mg
	Acido cítrico	10,5 mg
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	4,5 mg
	Pirosulfito de sodio	1,0 mg
15	Agua destilada	hasta 2,0 ml

Procedimiento de preparación:

Análogo al Ejemplo IV.

20 Envasado: en ampollas pardas, con paso de gas protector. Esterilización: 20 minutos a 120°C.

Ejemplo XV.

Grageas para acción prolongada con 15 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina.

5

Composición:

Un nucleo de gragea contiene:



	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina	10,0 mg
	Carboximetilcelulosa	35,0 mg
	Poli(acetato de vinilo)	4,8 mg
5	Estearato de magnesio	0,2 mg
		<hr/>
		50,0 mg.

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo $\overline{5,4-c}$ piridina en la envoltente de gragea. 5,0 mg.

10 Procedimiento de preparación.

La sustancia activa y la carboximetilcelulosa son mezcladas, y granuladas a través de un tamiz de 1,0 mm con una solución al 25% de poli(acetato de vinilo) en acetona. El granulado secado a 40°C es tamizado de nuevo a través del tamiz antes citado, y es mezclado con estearato de magnesio. La mezcla es moldeada por compresión para formar núcleos de grageas. Peso del núcleo: 50 mg. Molde de compresión: 5 mm, abovedado. Los núcleos de grageas así preparados son revestidos, según un método de por sí conocido, con una envoltente que consiste esencialmente en azúcar y talco. Al comienzo de este procedimiento se aplica sobre los núcleos de grageas húmedos, que giran en el reactor o recipiente, la cantidad de polvo de material activo al 66% con talco que corresponde a 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo $\overline{5,4-c}$ piridina por gragea. Las grageas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de gragea: 100 mg.

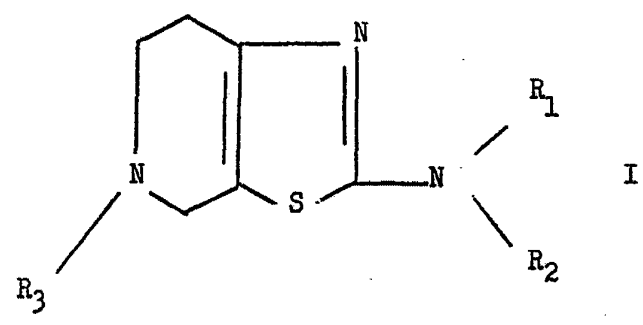


Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 16 de Enero de 1967, bajo el N^o T 32990 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

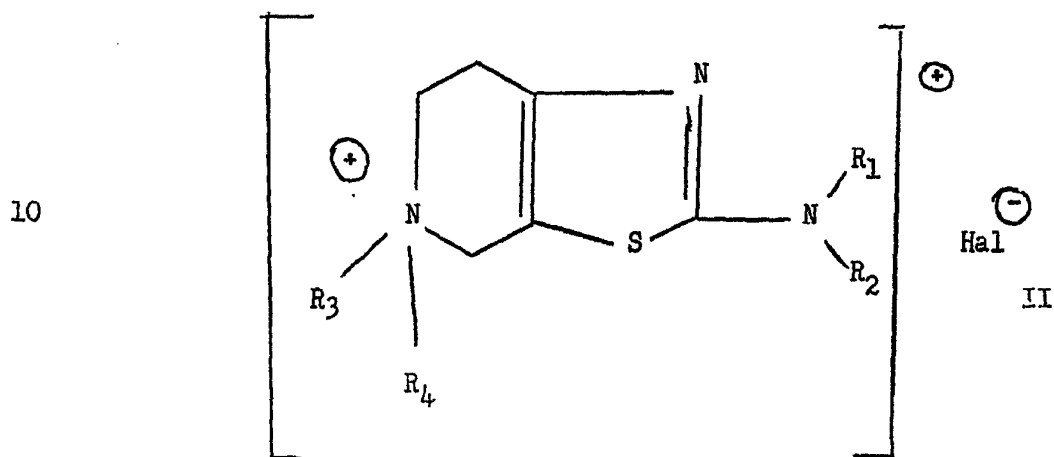
1.- Procedimiento para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina de la fórmula general I



en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o ácido sulfónico, alifático o aromático, R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono; R₃ significa un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono o un radical aralcoholo con 7 a 9 átomos de carbono, en que los anillos aromáticos pueden estar sustituidos



eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcoholo, alcoxi, alcoholenodioxo, alcoholtio, alcoholisulfonilo o acilamino, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque en un compuesto de la fórmula general II



en la que el radical R_1 significa un radical de ácido carboxílico alifático R_2 y R_3 están definidos como anteriormente y el radical R_4 representa un grupo bencilo eventualmente sustituido de cualquier manera, el radical bencilo R_4 es separado de acuerdo con métodos de por sí usuales; y en el caso de que se obtengan compuestos en los que el radical R_1 significa un ácido carboxílico o un ácido sulfónico, alifático o aromático, estos son convertidos eventualmente, por saponificación ácida, en los compuestos en los que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno, y en el caso en que se desean compuestos de la fórmula I, en los R_1 significa un grupo acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico alifático o aromático, los compuestos de la fórmula I, en los que R_1 es un átomo de hidrógeno, son acilados con agentes de acilación usuales, y/o los compuestos obtenidos son convertidos en

20

25

30

10 FEB 1968

caso deseado, según métodos usuales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente compatibles.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la desbencilación se realiza en presencia de un disolvente polar.

3.- Procedimiento según la reivindicaciones 1 y 2 , caracterizado porque la reacción se realiza a temperaturas entre 20 y 100°C.

10 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque en calidad de agente de desbencilación se utiliza amalgama de sodio.

5.- Procedimiento para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

10 FEB 1968
Madrid,

20

P.A.
Alfonso de Elizabete
Paseo

18-1-68

f.b.