

349316

P - 37.244

Case 5/351

Memoria descriptiva



15 FEB. 1963

15 FEB

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

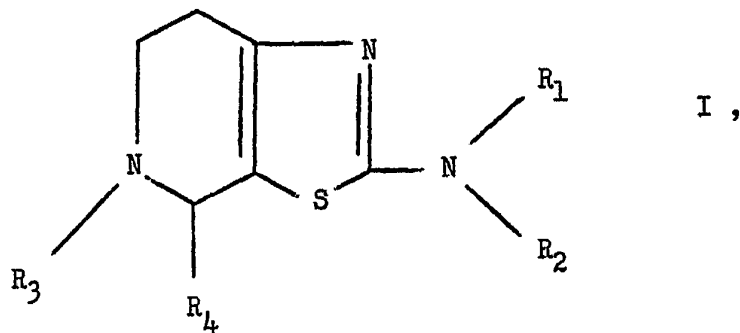
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5,6,7-TETRAHIDRO-
TIAZOLO[5,4-c]PIRIDINAS" (Clase Internacional CO7d
A61k)



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 general I

6

10



15

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

20

En la fórmula anterior, entre otras cosas: R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico aromático o alifático ; R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R_3 significa un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical aralcohilo con 7 a 9 átomos de carbono.

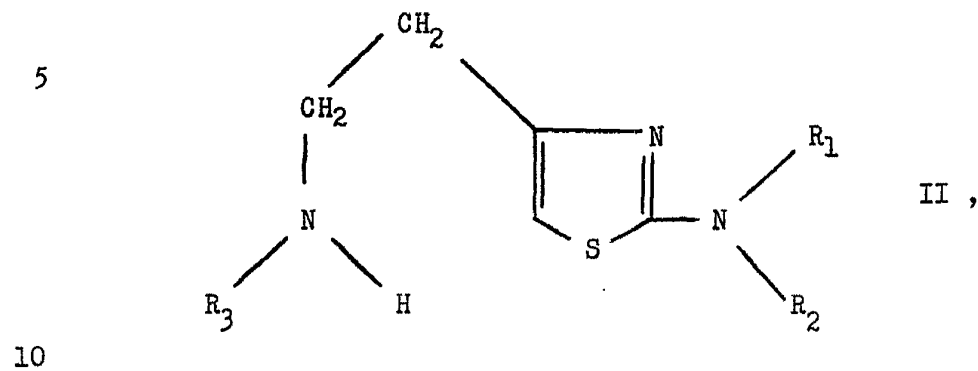
25

Los anillos aromáticos citados en la definición pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcohilo, alcoxi, alcohilenodioxi, alcohiltio, alcohilsulfonilo o acilamino.

30

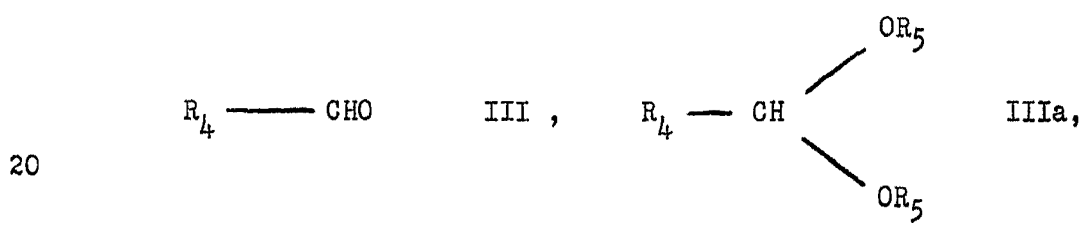
Se ha encontrado ahora que se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I también de la siguiente manera:

Reacción de un 2-amilamino-4-[2-(amino monosust.)-etil]-tiazol de la fórmula general II



en la cual los restos R_2 y R_3 son como se ha definido antes y R_1 significa un resto acilo de un ácido carboxílico alifático o aromático o de un ácido sulfónico o de una sal del compuesto de la fórmula II con condensación intramolecular de Mannich con un aldehído o su acetal de la fórmula general III o IIIa.

15



en la cual el resto R_4 tiene las significaciones mencionadas al principio y el resto R_5 representa un resto alcohilo inferior.

25 La reacción del cierre del anillo puede realizarse en un disolvente orgánico, ventajosamente en un ácido carboxílico alifático inferior a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición del disolvente.

30 Pero la reacción tiene también lugar en solución acuosa aunque para ello es ventajoso partir de

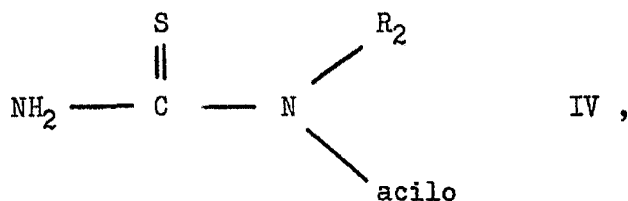


una sal de un compuesto de la fórmula II, por ejemplo de una sal de hidrácidohalogenado.

Los compuestos de la fórmula I, obtenidos según este procedimiento, en los que el radical R₁ significa un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico alifático o aromático, pueden ser convertidos en caso deseado, por saponificación, de acuerdo con métodos conocidos, en los compuestos en los que el radical R₁ 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 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.

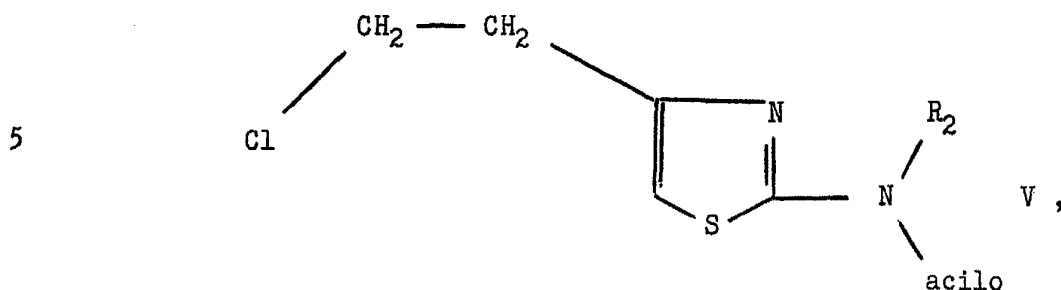
Los materiales de partida utilizados en el procedimiento pueden ser obtenidos de acuerdo con los siguientes métodos:

Los 2-acilamino-2-(amino monosus.)etil-tiazoles de la fórmula general II 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



obteniéndose entonces un compuesto intermedio de la fórmula

mula general V



10 que se puede hacer reaccionar con una amina primaria de la fórmula general R₃-NH₂ para obtener un compuesto de la fórmula II.

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

15 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.

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

Preparación de los materiales de partida.-

25 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

30



exceso 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.

Calc.:	C 52,90	H 7,54	N 18,50
Hall.:	53,10	7,48	18,60

Ejemplo B

10 2-acetamido-4-(2-propilamino-etil)-tiazol

20,4 g. (0,1 moles) de 2-acetamido-4-(2-cloroetil)-tiazol se disuelven en 120 c.c. de n-propilamina y se calientan durante tres horas en un reactor de presión a 90°. Después de expulsar por destilación la propilamina en exceso se disuelve el residuo de la destilación en agua, se alcaliniza con carbonato potásico y se agita con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo y recristalizar en acetona con ayuda de carbón activo se obtienen 5,5 g. (18,3 % de la teoría) de sustancia pura con un punto de fusión de 127°.

Calc.:	C 52,90	H 7,54	N 18,50
Hall.:	53,10	7,48	18,60

Ejemplo 1

25 Diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propiltiazolo/5,4-c/7piridina

4,6 g. (0,02 moles) de 2-acetamido-4/2-propilamino-etil/7tiazol se calientan con 4,6 g. de ácido fórmico (0,1 moles) y 4 g. de formalina al 35% durante 14 horas a 100° y a continuación se evaporan a sequedad. El



residuo de la evaporación se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico metanólico y se recristaliza en metanol con ayuda de Norit. Se obtiene 70% de la teoría de clorhidrato de 2-acetamido-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina de p. de f. 306^o.

Calc.: C 47,8 H 6,56 N 15,21
Hall.: 47,6 6,64 15,30

Por saponificación durante dos horas en ácido clorhídrico al 10% y recristalización del residuo de la evaporación en metanol y ácido acético glacial se obtiene, con un rendimiento del 85% , dihidroclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina de p. de f. 236^o.

Calc.: C 40,00 H 6,34 N 15,55
Hall.: 40,00 6,30 15,33

Ejemplo 2

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

4,6 g. (0,02 moles) de 2-acetamido-4[2]-propilamino-etil[7] tiazol en 40. c.c. de agua y 4 c.c. de ácido clorhídrico concentrado, reciben la adición, a 0^o de 1,8 g. (0,04 moles) de acetaldehido y, a continuación, se calienta durante 16 horas a 80^o en un reactor de presión. El producto bruto de la reacción se evapora a sequedad y el residuo seco se recristaliza en ácido acético glacial.

Rendimiento: 3 g. (52% de la teoría) con p. de f. 229-231^o (desc.)



Calc.:	C 42,30	H 6,73	N 14,79
Hall.:	42,50	6,80	14,77

Ejemplo 3

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

4,6 g. (0,02 moles) de 2-acetamido-4-[2-propil-amino-etil] tiazol se disuelven en 40 c.c. de agua y 4 c.c. de ácido clorhídrico concentrado, reciben la adición de 4,25 g. (0,04 moles) de benzaldehido y se calienta durante 16 horas a 80-90° en el condensador de reflujo. La solución bruta de reacción se alcaliniza con lejía sódica se agota con cloroformo y, después de secar, se evapora el agente de extracción. La base bruta es disuelta en isopropanol y, con ácido clorhídrico isopropanólico, se transforma en el clorhidrato. Precipitando con acetona se obtiene el diclorhidrato (65% de la teoría), con p. de f. 203°.

15

Calc.:	C 51,90	H 6,12	N 12,12
Hall.:	51,60	6,40	11,95

20 De acuerdo con los ejemplos 1 a 3, pueden prepararse todavía los siguientes compuestos de los ejemplos 4 a 9:

25 Ejemplo 4

2-amino-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

A partir de 2-acetamido-4-[2-etilamino-etil] tiazol y formalina.

P. de F. 102-106°



15

Calc.: C 52,50 H 7,15

Hall.: 52,20 7,15

Ejemplo 5

5 2-amino-5-alil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

A partir de 2-acetamido-4[2]-alilamino-etil[7]
tiazol y formalina.

P. de f. 97°

Calc.: C 55,40 H 6,72

10 Hall.: 55,50 6,79

Ejemplo 6

2-etilamino-5[2]-feniletil[7]-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-[5]-
4-c[7]piridina

15 A partir de 2[acet-N-etil-amido]7-4[2]-(2-fe-
nil-etilamino)-etil[7]-tiazol y formalina.

P. de f. del diclorhidrato: 225°

Ejemplo 7

20 2-propilamino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]
piridina

A partir de 2[acet-N-propil-amido]7-4[2]-pro-
pilamino-etil[7]tiazol y formalina.

P. de f. del diclorhidrato: 231-232°

25 Ejemplo 8

2-etilamino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]
piridina

30 A partir de 2[acet-N-etil-amido]7[4]2-propil-
amino-etil[7]tiazol y formalina.

7-2-68



P. de f. del diclorhidrato: 228-229^e

Ejemplo 9

2-amino-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

5 A partir de 2-acetamido-4[2]-metilamino-etil[7]
tiazol y formalina.

P. de f.: 171-173^e

10 Los compuestos de acuerdo con el invento de
la fórmula general I pueden ser transformados en los
preparados farmaceuticos usuales, para la utilización
farmaceutica, eventualmente en combinación con otras sus-
tancias 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.

15 Los siguientes ejemplos describen la pre-
paración de algunas formas de preparación farmaceutica,
o preparados farmaceuticos.

20 Ejemplo I. Grageas con 5 mg de diclorhidrato
de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piri-
na.

Composición: 1 núcleo de gragea contiene:

25	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7- tetrahidro-tiazolo-[5,4-c]piridina	5,0 mg
	Lactosa	33,5 mg
	Fécula de maiz	10,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5</u> mg
30		50,0 mg



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

5 Procedimiento de preparación.- Los ésteres del ácido para-oxibenzoico, el anisol y el metanol son disueltos en etanol (solución del Ejemplo I).

10 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.

15 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.

20 Ejemplo III.- 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
Masa para conos de supositorio (por ejemplo Witepsol W 45)	<u>1.690,0 mg</u>
	1.700,0 mg

30 Procedimiento de preparación:
La sustancia finamente pulverizada es intro-



ducida 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.

5

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

1 ampolla contiene:

10

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-

tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina 5,0 mg

Acido cítrico 7,0 mg

Fosfato de sodio secundario . 2H₂O 3,0 mg

pirosulfito de sodio 1,0 mg

15

Agua destilada hasta 1,0 ml

Procedimiento de preparación. 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.

20

Envasado o llenado: en ampollas de color

pardo con paso de gas protector. Esterilización: durante 20 minutos a 120°C.

25

La preparación y el envasado o llenado de la solución para ampollas deben realizarse en espacios oscurecidos.

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

30

7-2-68



Un núcleo de grageas contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo ζ 5,4-c ζ piridina	1,0 mg
	Lactosa	35,5 mg
5	Fécula de maíz	12,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
		<hr/>
		50,0 mg.

10 Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo I.

Peso del núcleo: 50 mg

Molde de compresión 5 mg

Peso de la gragea 100 mg

Ejemplo VI. Jarabe con 1 mg de diclorhidrato.....

15 de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo ζ 5,4-c ζ piridina por 5 ml.

Composición: 100 ml contienen:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo ζ 5,4-c ζ piridina	0,02 g
20	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
	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,03 g
25	Rojo para comestible	0,007 g
	Amarillo para comestible	0,023 g
	Esencia ó aroma de frambuesa natural	0,6 g
	Etanol puro	2,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 ml

30 Procedimiento de preparación: El agua desti-



lada es calentada hasta 80°C y se disuelven en ella sucesivamente los ésteres del ácido para-oxibenzoico, 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

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.

10

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:

15

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c-piridina	2,0 mg
Masa para conos de supositorio (por ejemplo Witepsol W 45)	<u>998,0 mg</u>
	1000,0 mg

20

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo III. Peso del cono de supositorio: 1,0 g.

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

25

Composición 100 ml de jarabe contienen:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c-piridina	0,01 g
Azucar	70,0 g
Acido cítrico	0,7 g
Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	0,3 g

30



	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
5	Aroma o esencia de frambuesa natural	0,6 g
	Etanol puro	2,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 ml

Procedimiento de preparación Análogo al

Ejemplo VI

10 5 ml de jarabe contienen 0,5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

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

15	Un cono para supositorios contiene:	
	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-[5,4-c]piridina	1,0 mg
	Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	999,0 mg

20 1000,0 mg

Procedimiento de preparación: 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-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y 200 mg de butazolidina

25	Un cono de supositorios contiene:	
	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-[5,4-c]piridina	10,0 mg
	Butazolidina	200,0 mg
30	Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	1510,0 mg

1720,0 mg



Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo VI.

Peso del cono de supositorios: 1,72 g.

5 Ejemplo XI. Jarabe con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ 7 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- $\overline{5,4-c}$ 7piridina	0,05 g
	Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-4-dimetilamino-butanol-(2)	0,4 g
	Fosfato de codeina	0,05 g
	Azúcar	65,0 g
15	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
	Rojo para comestible	0,007 g
20	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 también, el benzoato de sodio, el cloruro de amonio, los colorantes y las sustancias activas, y se mezcla con el jarabe azucarado. Finalmente, se añade la esencia o aroma

30



de frambuesa así como el etanol, y se filtra el jarabe a través de un filtro apropiado. La preparación y el envasado del jarabe deben tener lugar con protección contra la luz y con paso de gas protector.

5 10 ml de jarabe contienen 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-dimetil-aminobutanol-(2) y 5 mg de fosfato de codeína.

10 Ejemplo XII.- Grageas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina, 25 mg de 2,6-bis-(dietanol-amino)-4,8-dipiperidino-pirido- $\overline{5,4-d}$ pirimidina y 0,25 mg de digoxina.

15 Un nucleo de gragea contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina	5,0 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pi-	
	rido- $\overline{5,4-d}$ pirimidina	25,0 mg
20	Digoxina	0,25 mg
	Lactosa	61,75 mg
	Fécula de patata	25,0 mg
	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
25		120,0 mg

Procedimiento de preparación: La mezcla íntima de las sustancias activas 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



15

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 azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de las grageas : 200 mg.

5

10

Ejemplo XIII. Cápsulas enchufadas de gelatina con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina y 10 mg de fosfato de codeína.

Una cápsula contiene:

15

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina	5,0 mg
Fosfato de codeína	10,0 mg
Acido tartárico	1,0 mg
Fécula de maiz	<u>84,0 mg</u>

20

100,0 mg

Procedimiento de preparación. Las sustancias mezcladas intensamente y son envasadas en cápsulas opacas de tamaño apropiado. Carga de la cápsula: 100 mg.

25

Ejemplo XIV. 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:

30

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina	5,0 mg
Dolantina	100,0 mg

7-2-68



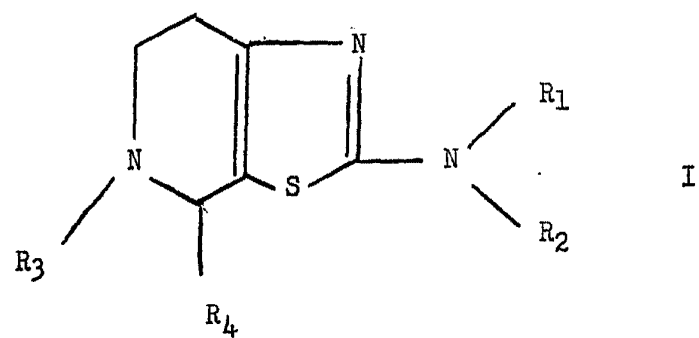
una envolvente que consiste esencialmente en azúcar y talco. Al comienzo de este procedimiento se aplica sobre los núcleos de grageas húmedos, que giran en el reactor o recipiente, la cantidad de polvo de material activo al 66% con talco que corresponde a 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina 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 Nº T 32.991 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:

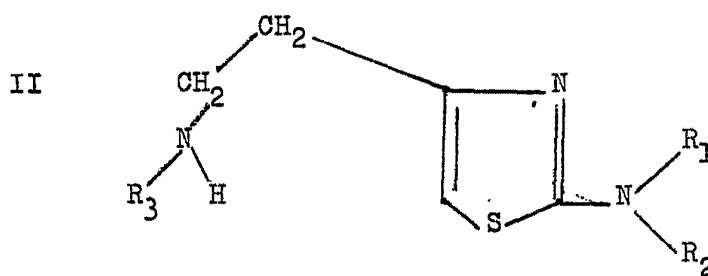
1.- Procedimiento para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinas de la fórmula general I,



30
7-2-68



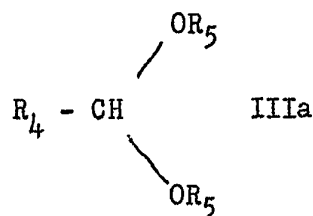
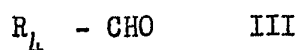
en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico aromático o alifático; R_2 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono; R_3 significa un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno con 3 a 6 átomos de carbono o un radical aralcohilo con 7 a 9 átomos de carbono, en que los anillos aromáticos pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcohilo, alcoxi, alcoholenodioxo, alcoholitio, alcoholisulfonilo o acilamino; y R_4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo inferior, ariilo o aralcohilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por que se hace reaccionar un 2-acilamino-4 [2-(amino monosustituído)-etil] tiazol de la fórmula general II,



en la que los radicales R_2 y R_3 son tal como se ha definido antes, y el radical R_1 representa un radical acilo de un ácido carboxílico alifático o aromático o un ácido sulfónico, o una sal de este compuesto con un aldehído o su acetal de la fórmula general III ó IIIa.



15



5 en las que el radical R_4 posee los significados antes cita-
dos y el radical R_5 representa un grupo alcohol inferior,
y en el caso en que se obtengan compuestos en los que el
radical R_1 significa un ácido carboxílico o un ácido sul-
fónico alifático o aromático o un ácido sulfónico, se
10 convierte a estos eventualmente, por saponificación áci-
da, en los compuestos en los que el radical R_1 significa
un átomo de hidrógeno, y en el caso en que se deseen com-
puestos de la fórmula I, en los que R_1 significa un grupo
acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico ali-
15 fático o aromático, se acilan los compuestos de la fór-
mula I en los que R_1 es un átomo de hidrógeno con agentes
de acilación usuales, y/o se convierte a los compuestos
obtenidos, en caso deseado, de acuerdo con métodos usuales,
con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adi-
20 ción de ácido fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1,
caracterizado por que la reacción se realiza en un disol-
vente.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones
25 1 y 2, caracterizado por que la reacción se realiza a
temperaturas entre 25°C y la temperatura de ebullición
del disolvente utilizado.

4.- Procedimiento según las reivindicacio-
nes 1, 2 y 3, caracterizado por que se condensa una sal
30 por adición de ácido de un compuesto de la fórmula gene-
ral II, en solución acuosa, con un compuesto de la fór-
7-2-68



mula III ó IIIa.

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

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

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

Madrid, 15 FEB. 1968

P.A.

Alberto de Elzabate
Español

7-2-68

f.b.