

349317

P - 37.245

Case 5/350

Memoria descriptiva



1968

29 10 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GmbH.

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

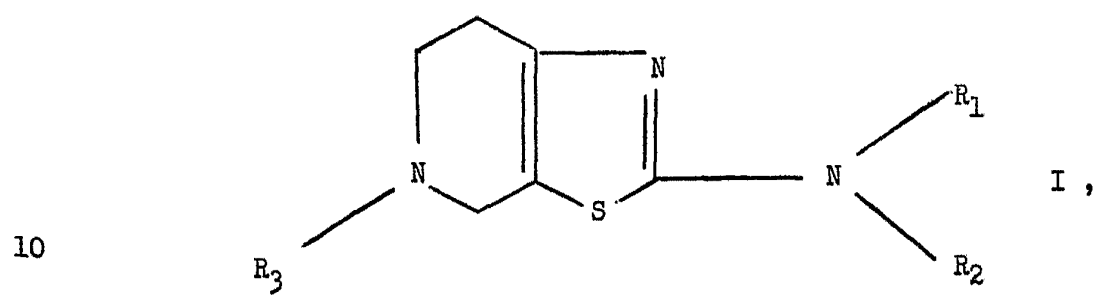
con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

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



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

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 alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R₃ significa un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenoilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical aralcohilo con 7 a 9 átomos de carbono.

20

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

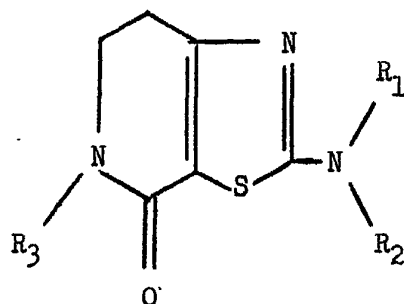
25

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

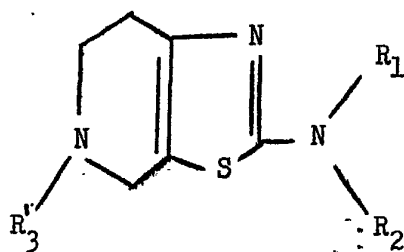
30

Reducción de amidas de ácido de la fórmula general II ó IIa.

5



II,



IIa,

10

en las que los restos R_1 a R_3 , poseen las significaciones indicadas al principio, con excepción de un resto de alquenoilo, y el resto R'_3 significa un resto acilo de un ácido carboxílico alifático o aromático.

15

La reducción se lleva a cabo ventajosamente con hidruros metálicos complejos, de preferencia con hidruros dobles de litio y aluminio, en un disolvente orgánico anhidro, a temperaturas que llegan hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, o con hidrógeno en presencia de catalizadores de hidrogenación, por ejemplo catalizadores de cobre-cromo (véase también "Neuere Methoden der präp. org. Chemie", vol. I, pag. 132).

20

Si el resto R_1 en los compuestos de las fórmulas generales II ó IIa es un resto acilo de un ácido carboxílico alifático o aromático, este resto es reducido también al mismo tiempo. Si R_1 , en los compuestos de las fórmulas II ó IIa, significa un resto de un ácido sulfónico alifático o aromático, entonces este resto conserva también su significación incluso después de la reducción.

25

Si, según este procedimiento, se obtienen compuestos de la fórmula I en los que el resto R_1 significa un átomo de hidrógeno, entonces estos compuestos, si se desea, pueden transformarse posteriormente en agentes aci-

30



lantes, en forma conocida, por ejemplo, con anhídridos de ácido o cloruros de ácido en aquellos compuestos de la fórmula I en los que el resto R_1 representa un grupo acilo de un ácido carboxílico o sulfónico alifático o aromático. Por otra parte, los compuestos de fórmula I, en los cuales R_1 significa un radical acilo de un ácido sulfónico, 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 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 materiales de partida de las fórmulas IIa ó II pueden prepararse de manera análoga a la descrita en la solicitud de Patente nº 329.299 de la solicitante, o por la reacción de la piperidín-2,4-diona que se produce al saponificar un derivado de éster de ácido piperidín-2,4-dión-3-carboxílico con bromo y, a continuación con una tiourea.

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



realización.

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:

Preparación de los productos de partida.-

10 EJEMPLO A

Sal sódica del éster etílico del ácido 1-propil-piperidín-2,4-dion-3-carboxílico.

88,4 g. (0,55 moles) del éster etílico del ácido 3-propilamino-propiónico (p. de eb. 11 85-87°) se hacen reaccionar con 83,5 g. (0,55 moles) del semicloruro del éster etílico del ácido malónico en 600 c.c. de tetrahydrofurano absoluto en presencia de 56,2 g. (0,55 moles) de trietilamina a 0°. Después de un período de agitación ulterior durante dos horas a 30°, se filtra con succión el clorhidrato de trietilamina y, después de expulsar por destilación el disolvente en el vacío, se obtiene éster etílico del ácido 3-N-(2-etoxicarbonilacetilpropilamino)propiónico en un rendimiento del 96%. Este producto bruto se somete a una condensación de Dieckmann en 520 c.c. de benceno y una solución de etilato de sodio preparada a partir de 12,28 g. (0,53 moles) de sodio y 260 c.c. de etanol absoluto, a temperatura de reflujo. Después de enfriar la solución, la sal sódica del éster etílico del ácido 1-propil-piperidín-2,4-dion-3-carboxílico se separa por cristalización (rendimiento:

21



pitadoes disuelto en lejía sódica 4N. Al añadir a gotas ácido clorhídrico concentrado, enfriando, precipita el producto en forma del clorhidrato. La recristalización en etanol da 83,0 g. (48% de la teoría) de p. de f. 273° (desc.).

5

Calc.:	C 45,14	H 4,66	N 12,15	Cl 10,25	S 18,54
Hall.:	45,60	4,78	12,06	10,42	18,52

Ejemplo G

10

2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-5-propionil-tiazolo[5,4-c]piridina

15

17,3 g. (0,05 moles) de clorhidrato de 2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina se ponen en suspensión en benceno absoluto. Se añaden 10,1 g (0,10 moles) de trietilamina y, a gotas, a 50° y con agitación, se incorporan 5,1 g. (0,05 moles) de cloruro de propionilo. Se agita todavía durante una hora a 50° y, por filtración, se separa la mezcla de clorhidrato de trietilamina y el producto. El precipitado es vertido en lejía sódica diluída. Después de filtrar la sustancia insoluble, se precipita el producto desde la solución transparente por neutralización con ácido clorhídrico diluído. Por recristalización en isopropanol se obtienen 6,0 g. (33% de la teoría) de p. de f. 234°.

20

25

Calc.:	C 52,60	H 5,24	N 11,50	S 17,52
Hall.:	53,30	5,35	11,30	17,55

Ejemplo H

30

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

75,0 g. (0,35 moles) de clorhidrato de 3-



2
2

bromo-piperidona-(4) y 44,0 g. (0,58 moles) de tiourea se disuelven en 350 ml. de agua. Se deja en reposo durante 3 días a 20° y, luego, la mezcla de reacción se incorpora a gotas en lejía potásica al 50% fría y en exceso.

5 El precipitado que se separa se filtra, se seca y se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 19,0 g. (35% de la teoría) de p. de f. 194-196°.

Calc.:	C 46,45	H 5,85	N 27,08	S 20,62
Hall.:	46,50	5,73	27,35	20,32

10 Ejemplo I

2-propionilamino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propionil-tiazolo[5,4-c]piridina

15 A la mezcla de 19,0 g. (0,12 moles) de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y 62,5 g. (0,45 moles) de carbonato potásico en 300 ml. de dioxano absoluto, se añaden a gotas, a 70°, 28,0 g. (0,30 moles) de cloruro de propionilo. A continuación se calienta durante 2 horas a 100°. Después de enfriar, se separa por
20 filtración el precipitado salino inorgánico y se concentra el filtrado en el vacío por evaporación. El residuo se recristaliza en isopropanol empleando carbón activo y se obtienen 11,9 g. (36% de la teoría) del producto de p. de f. 208-210°.

25 Calc.:	C 53,92	H 6,41	N 15,72	S 11,97
Hall.:	54,00	6,42	15,62	12,06

Ejemplo 1

Clorhidrato de 2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina y diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina



5 a) A 0,42 g. (0,011 moles) de hidruro de litio y aluminio, en tetrahidrofurano absoluto, se añaden en porciones, a la temperatura ambiente, 4,0 g. (0,011 moles) de 2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-5-propionil-tiazolo[5,4-c]piridina. Se calienta durante cinco horas a ebullición, se destruye el hidruro de aluminio y litio en exceso añadiendo agua a gotas, se filtra el precipitado de hidróxido y el filtrado es evaporado en el vacío. El producto bruto es tratado con ácido clorhídrico 10 étérico. Se obtiene clorhidrato de 2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina de p. de f. 247-248° (en metanol) con un rendimiento de 3,3 g (78% de la teoría).

15 Calc.: C 49,50 H 5,70
Hall.: 49,65 5,76

b) 6,2 g. (0,016 moles) de clorhidrato de 2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina y 1,5 g. (0,016 moles) de fenol se dejan reposar durante 8 días a la temperatura ambiente en 100 g. de ácido bromhídrico al 37% en ácido acético glacial. La 20 mezcla de reacción, de color oscuro, se añade a gotas a lejía sódica diluída, se extrae con cloroformo y los extractos clorofórmicos se concentran por evaporación. El producto de partida no modificado se separa por disolución en lejía sódica. La 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina se recoge en cloroformo y se precipita con ácido clorhídrico etérico en la forma del diclorhidrato. La recristalización repetida en metanol o ácido acético glacial suministra el producto puro de p. de f. 235°. La hidrólisis del clorhidrato de 2-(p-toluenosulfonamido)-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo 25 [5,4-c]piridina a diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetra-



hidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina se realiza también por calentamiento durante 24 horas en ácido clorhídrico concentrado.

Ejemplo 2

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

A 10,6 g. (0,28 moles) de hidruro de litio y aluminio en 400 ml. de tetrahidrofurano absoluto se añaden a 20° en porciones, 11,2 g. (0,04 moles) de 2-propionil-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propionil-tiazolo[5,4-c]piridina. Se calienta durante 6 horas a reflujo, se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y, mientras se enfría con hielo, se destruye con acetato de etilo el exceso de hidruro de litio y aluminio. Después de añadir agua, se filtra y el filtrado se concentra por evaporación en el vacío. El aceite amarillo que queda es recogido en ácido clorhídrico diluido. Para eliminar las impurezas no básicas se extrae con éter; a continuación, la fase acuosa se neutraliza con lejía sódica. Se extrae el producto con mucho éter y, por adición de ácido clorhídrico etérico, precipita el diclorhidrato, que es purificado por disolución repetida en etanol y precipitación subsiguiente con éter. El rendimiento asciende a 6,6 g. (51% de la teoría) con p. de f. 230-232°.

Calc.:	C 46,14	H 7,42	N 13,46	Cl 22,71	S 10,27
Hall.:	46,15	7,32	13,20	23,00	10,12

Ejemplo 3

30 Diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tia-



zolo[5,4-c]piridina

5 1,8 g. de hidruro de litio y aluminio se po-
nen en suspensión en 50 c.c. de tetrahidrofurano absoluto
y, a temperatura ambiente, reciben la adición de 1 g. de
2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-4-oxo-5-propil-tiazolo[5,4-c]
piridina (p. de f. 238-240^o) en 10 c.c. de tetrahidrofu-
rano absoluto. Después de una agitación posterior durante
10 dos horas , se destruye con acetato de etilo el exceso de
hidruro de litio y aluminio, se añaden a la mezcla de
reacción 1,8 c.c. de agua, luego 1,8 c.c. de lejía sódica
al 15% y, después, todavía, 5,4 c.c. de agua. El precipi-
tado inorgánico es separado por filtración con succión y
la disolución bruta de la reacción es concentrada por eva-
15 poración a sequedad. La base bruta obtenida se disuelve en
metanol, se transforma en el diclorhidrato con ácido clor-
hídrico metanólico y se recristaliza en este disolvente.
Después de recristalizar desde ácido acético glacial, se
obtiene el producto puro con un p. de f. de 236^o.

20 Ejemplo 4

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-(2-feniletíl)-tiazolo[5,4,-c]-
piridina

25 A partir de 2-amino-5-(2-fenetíl)-4-oxo-4,5,6,7-
tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina con hidruro de litio y
aluminio, de manera análoga al ejemplo 3. P. de f. 180^o.

Los compuestos de acuerdo con el invento
de la fórmula general I pueden ser transformados en los
preparados farmaceuticos usuales, para la utilización far-
maceutica, eventualmente en combinación con otras sustan-
cias activas. La dosis individual media para adultos es



21

de 5 mg, para niños es de 1 mg, y la dosis media diaria para adultos es de 15 a 60 mg.

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-c]piridina.

10 Composición: 1 núcleo de gragea contiene:

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 maíz	10,0 mg
15 Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

Procedimiento de preparación: La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maíz es granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz de 1 mm, es secada a 40°C y es triturada o molida de nuevo a través del precedente tamiz. El granulado así obtenido es mezclado con estearato de magnesio y es moldeado por compresión a la forma de núcleos de grageas. La preparación debe realizarse en espacios oscurecidos.

Peso del núcleo: 50 mg; Molde de compresión 5 mm, abovedado.

30 Los núcleos de grageas así obtenidos son



revestidos, según un procedimiento conocido, con una envolvente, que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas son pulimentadas o barnizadas con cera de abejas. Peso de las grageas: 100 mg.

5 Ejemplo II.- Gotas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina por 1 ml.

Composición: 100 ml de solución para goteo contienen:

	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,035 g
10	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,015 g
	Anisol	0,05 g
	Mentol	0,06 g
	Etanol puro	10,0 g
15	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	0,5 g
	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
20	Agua destilada,	hasta 100,0 ml.

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

25 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

30



solución para goteo deben tener lugar con protección
contra la luz y con paso de gas protector.

5 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. Supositorios con 10 mg de di-
clorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazo-
lo[5,4-c]piridina.

10 Un cono de supositorio contiene:
diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo[5,4-c]piridina 10,0 mg
Masa para conos de supositorio (por ejem-
plo Witepsol W 45) 1.690,0 mg
1.700,0 mg

15 Procedimiento de preparación:

La sustancia finamente pulverizada es in-
troducida con ayuda de un homogeneizador de inmersión en
la masa para conos de supositorios, fundida y enfría-
da hasta 40°C. La masa es colada a 35°C en moldes previa-
mente enfriados de forma ligera. Peso de los conos de
20 supositorio: 1,7 g.

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

25 1 ampolla contiene:
Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo[5,4-c]piridina 5,0 mg.
Acido cítrico 7,0 mg
Fosfato de sodio secundario . 2H₂O 3,0 mg
30 piro-sulfito de sodio 1,0 mg



Agua destilada hasta 1,0 ml

Procedimiento de preparación:

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

10 Envasado 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.

15 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:

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

25 Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo I.

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

30 Ejemplo VI. Jarabe con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo



5,4-cpiridina por 5 ml.

Composición: 100 ml contienen:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
5	trahidro-tiazolo <u>5,4-c</u> 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
10	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
15	Agua destilada	hasta 100,0 ml

Procedimiento de preparación: El agua destilada 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 volumen 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-tiazolo5,4-cpiridina.

Ejemplo VII.- Supositorios con 2 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo5,4-cpiridina.

Un cono de supositorios contiene:



2

	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 ejem-	
	plo Witepsol W 45)	998,0 mg
5		<u>1000,0 mg</u>

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-tetra-
hidro-tiazolo- \int 5,4-c \int piridina por 5 ml.

10

Composición 100 ml de jarabe contienen:

15

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo- \int 5,4-c \int piridina	0,01 g
	Azucar	70,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	0,3 g
	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,03 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 Análogo al Ejemplo VI

5 ml de jarabe contienen 0,5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo- \int 5,4-c \int piridina.

30

Ejemplo IX.- Supositorios con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo- \int 5,4-c \int piridina. Un cono para supositorios contiene:

14-2-68



5 Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo-5,4-cpiridina 1,0 mg
Masa para conos de supositorios (por ejem-
plo Witepsol W 45) 999,0 mg
1000,0 mg

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

10 Ejemplo X. Supositorios con 10 mg de di-
clorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo-5,4-cpiridina y 200 mg de butazolidina

Un cono de supositorios contiene:
Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo-5,4-cpiridina 10,0 mg
Butazolidina 200,0 mg
15 Masa para conos de supositorios (por ejem-
plo Witepsol W 45) 1510,0 mg
1720,0 mg

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo VI.

Peso del cono de supositorios: 1,72 g.

20 Ejemplo XI. Jarabe con 5 mg de diclorhidra-
to de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo-5,4-cpiridina, 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.

25 Composición: 100 ml de jarabe contienen:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo-5,4-cpiridina 0,05 g
Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-
4-dimetilamino-butanol-(2) 0,4 g
30 Fosfato de codeína 0,05 g



	Azucar		65,0 g
	Acido cítrico		0,7 g
	Fosfato de sodio secundario. 2H ₂ O		0,3 g
	Benzoato de sodio		0,2 g
5	Cloruro de amonio		0,7 g
	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
10	Agua destilada	hasta	100,0 ml

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 cloruro de amonio, los colorantes y las sustancias activas, y se mezcla con el jarabe azucarado. Finalmente, se añade la esencia o aroma 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.

10 ml de jarabe contienen 5 mg de diclorhidrato 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.

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

21 FEB.



Un núcleo de gragea contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil- 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	5,0 mg
5	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidi- no-pirido $\left[5,4-d\right]$ pirimidina	25,0 mg
	Digoxina	0,25 mg
	Lactosa	61,75 mg
	Fécula de patata	25,0 mg
10	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/> 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 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.

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



Una cápsula contiene:

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

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

Ejemplo XIV. Ampollas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina y 100 mg de dolantina

15 Una ampolla contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	5,0 mg
	Dolantina	100,0 mg
	Acido cítrico	10,5 mg
20	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	4,5 mg
	Pirosulfito de sodio	1,0 mg
	Agua destilada	hasta 2,0 ml.

25 Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo IV. 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-tetra-
hidro-tiazolo $\left[5,4-c\right]$ piridina.

Composición: Un núcleo de gragea contiene:



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

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo- $\overline{5}$,4-c $\overline{7}$ 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

15 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

20 si 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

25 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo $\overline{5}$,4-c $\overline{7}$ piridina por gragea. Las grageas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de gragea: 100 mg.

30 Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 16 de

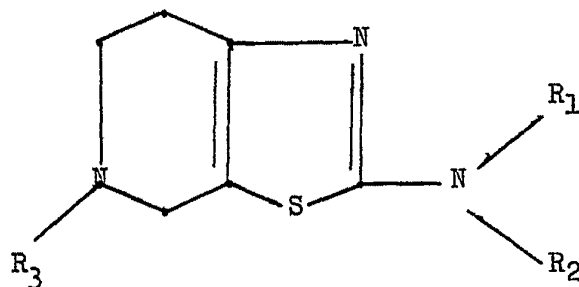


Enero de 1.967, bajo el N^o T 32.992 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- 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,



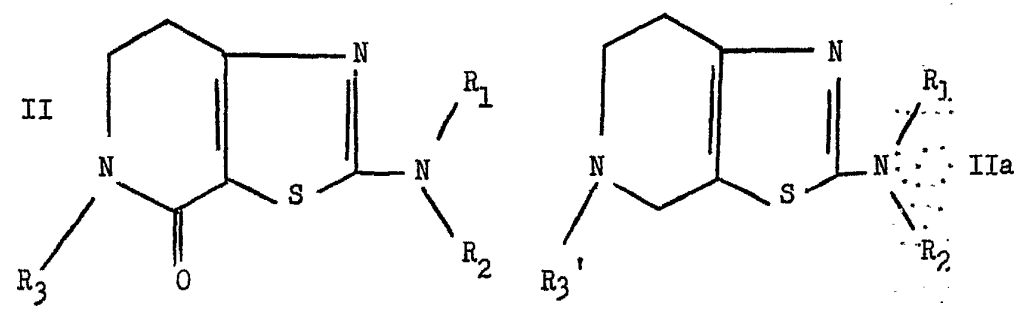
I

en la que R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico alifático o aromático; R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono; R₃ 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, en que los anillos aromáticos pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcohilo, alcoxi, al-



cohilenodioxi, alcoholitio, alcoholisulfonilo o acilamino, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por que se reduce con hidruros metálicos complejos o con hidrógeno, en presencia de catalizadores de hidrogenación, a una amida de ácido de la fórmula general II ó IIa,

5
10



15
20
25
30

en las que los radicales R_1 a R_3 son tal como se ha definido antes, con excepción de un radical alqueniilo, y el radical R_3' significa un radical acilo de un ácido carboxílico alifático o aromático, y en el caso en que se obtengan compuestos en los que el radical R_1 significa un ácido sulfónico alifático o aromático, se convierte a estos 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 deseen compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 significa un grupo acilo de ácido carboxílico o un ácido sulfónico alifático o aromático, se acilan compuestos de la fórmula 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, según métodos usuales, con ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido fisiológicamente



compatibles.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reducción con hidruros metálicos complejos se realiza en un disolvente orgánico anhidro a temperaturas hasta del punto de ebullición del disolvente utilizado.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que la reducción se realiza con hidruro de aluminio y litio.

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

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 21 FEB 1968

P.A.

Albino de Elzabara
E. P. A.

14-2-68

f.b.