

P - 37.246

Case 5/352

349318

### 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-TETRA  
HIDRO-TIAZOLO  $\angle$ 5,4-c7PIRIDINAS", (Clase Internacional  
CO7d A61k)

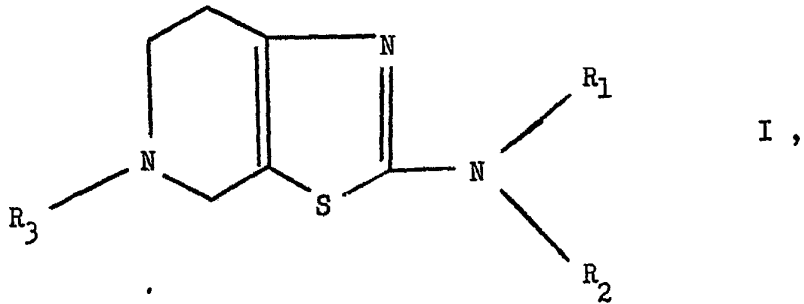
---



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

5

10



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

15

20

En la fórmula anterior, entre otras cosas: R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico aromático o alifático; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> 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

25

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

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

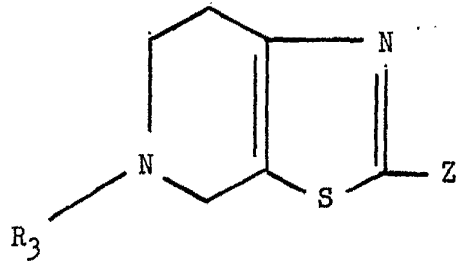
30

Reacción de una 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina de la fórmula general II



2

5



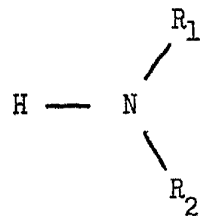
II ,

10

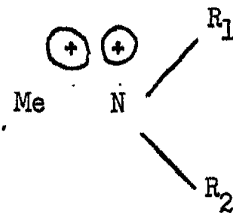
15

en la que el resto  $R_3$  es como se ha definido antes y Z significa un grupo mercapto libre o sustituido por un grupo arilo, aralcohilo o alcoholo inferior, un grupo sulfonilo sustituido por un grupo arilo, aralcohilo o alcoholo inferior, o un átomo de halógeno, o su sal alcalina o sal de amonio, y si Z representa un grupo mercapto libre, con una amina o una amida de las fórmulas generales III ó IIIa.

20



III ,



IIIa ,

25

en las cuales el resto  $R_2$  posee los significados mencionados al principio, el resto  $R_1$  es un átomo de hidrógeno y el resto Me representa un átomo de metal alcalino.

30

20-2-68

La reacción puede llevarse a cabo sin o con disolvente a temperatura incrementada, preferiblemente a temperatura entre 80 y 300° y, adecuadamente, en presencia de cantidades catalíticas de cobre y/o de sales de cobre-I. Como disolvente puede emplearse también



un exceso de la amina utilizada la fórmula general III. En presencia de reaccionantes de fácil volatilización se recomienda realizar la reacción en vaso cerrado.

5                   Caso de que según este procedimiento se obtengan compuestos de la fórmula I en los cuales el resto  $R_1$  signifique un átomo de hidrógeno, éstos, si se desea, son transformados posteriormente con agentes acilantes, de manera conocida, por ejemplo, con anhídridos de ácido, o cloruros de ácido, en aquellos compues-  
10                   tos de la fórmula I en la cual el resto  $R_1$  representa un grupo acilo, o un grupo de ácido carboxílico o sulfónico alifático o aromático.

                  Los compuestos obtenidos de acuerdo con este procedimiento pueden ser transformados, en caso  
15                   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,  
20                   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:

25                   Los compuestos de la fórmula general II empleados como materiales de partida pueden prepararse por la reacción de un derivado de 3-halógeno-piperidona-(4) con un ditiocarbamato; se producen entonces compuestos mercapto de la fórmula general II en los cuales  
30                   Z significa un grupo ariltio, aralcohiltio o alcohiltio



inferior que, en caso deseado, pueden transformarse mediante agentes oxidantes en las correspondientes sulfonas. Los compuestos mercapto de la fórmula general II, sin embargo, pueden también transformarse con agentes halogenantes en los correspondientes compuestos halogenados de la fórmula II

Las halogenopiperidonas-(4) pueden prepararse por halogenación del halohidrato de la piperidona-(4) sustituida en ácido acético glacial (véase, por ejemplo, Chem. Abstr. 58, 12.544 b ó Houben-Weyl, "Métodos de la química orgánica", volumen 5/4 171 (1.960))

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

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

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

#### Preparación de los materiales de partida

##### Ejemplo A

Clorhidrato de 2-mercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]-piridina

360 g. (1,2 moles) de bromhidrato de 1-propil-3-bromo-piperidona se disuelven en 600 c.c. de agua y reciben la adición de 172 g. (1,56 moles) de dietiocarbamato de amonio en 400 c.c. de agua, con lo que se produce un ligero calentamiento. La mezcla de reacción



272

es calentada durante 3 a 5 horas hasta 70-90°. Después de enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico y se agita con cloroformo para la separación de las impurezas. La fase acuosa es neutralizada con carbonato potásico con lo cual precipita el producto bruto. Este, después de secar cuidadosamente, es transformado en el clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico, y recristalizado en alcohol. P. de f. 243-245°.

Calc.: C. 43,20 H 5,98 N 11,30

10 Hall.: 42,90 6,12 11,10

Ejemplo B

Clorhidrato de 2-mercapto-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina

15 A partir de 1-etil-3-bromo-piperidona-(4) y ditiocarbamato amónico análogamente al ejemplo A. P. de f. 249°.

Calc.: C 40,60 H 5,53 N 11,83

Hall.: 40,30 5,84 11,82

Ejemplo C

20 Clorhidrato de 2-mercapto-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina

A partir de 1-metil-3-bromo-piperidona-(4) y ditiocarbamato amónico análogamente al Ejemplo A. P. de f. 204°.

25 Calc.: C 32,40 H 4,66 N 10,80

Hall.: 32,80 4,50 10,50

Ejemplo D

30 Clorhidrato de 2-mercapto-5-(2-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c]piridina

20-2-68



44 g. (0,123 moles) de bromhidrato de 1-2-  
feniletil-7-3-bromo-piperidona-(4) se disuelven en una mez-  
cla de 40 c.c. de dimetilformamida y 120 c.c. de agua y  
reciben la adición de una solución de 19,1 g. (0,17 mo-  
5 les) de ditiocarbamato amónico en 40 c.c. de agua, pu-  
diendo observarse un ligero calentamiento. Después de agi-  
tar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de  
reacción se calienta durante 3 a 5 horas a 80°; se separa  
entonces un precipitado cristalizado bruto de color par-  
do. Después de enfriar la solución, se filtra con succión  
10 el producto bruto, se lava con agua, se extrae una vez  
con etanol caliente y el residuo de la extracción se di-  
suelve en NaOH 2N, se separa por filtración lo no disuel-  
to y se precipita con ácido clorhídrico. El clorhidrato  
15 es filtrado con succión y lavado con etanol.  
Rendimiento: 1,5 g. (22,1% de la teoría; p. de f. 256-  
258°)

#### Ejemplo E

20 Clorhidrato de 2-metilmercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-  
tiazolo-5,4-cpiridina

5 g. de clorhidrato de 2-mercapto-5-propil-  
4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4,cpiridina se convierten  
en la sal sódica por disolución en la cantidad calculada  
25 de lejía sódica y se alcoholan con 3 g. de yoduro de meti-  
lo a temperatura ambiente (tiempo de reacción, 3 horas).  
El producto se extrae con éter y, desde la fase etérica  
secada, se precipita el clorhidrato con ácido clorhídri-  
co etérico.

30 Deste etanol: cristales incoloros de p. de f. 248-250°



Calc.: C 45,35 H 6,47 N 10,58

Hall.: 45,45 6,42 10,68

Ejemplo F

5

Clorhidrato de 2-metilmercapto-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-  
tiazolo[5,4-c]-piridina

A partir de clorhidrato de 2-mercapto-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]-piridina y yoduro de metilo, de manera análoga al ejemplo E.

10

P. de f. 213<sup>o</sup> (desc.)

Ejemplo G

Clorhidrato de 2-isopropilmercapto-5-propil-4,5,6,7-tetra-  
trahidro-tiazolo[5,4-c]-piridina

15

A partir de bromuro de isopropilo y clorhidrato de 2-mercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]-piridina, de manera análoga al Ejemplo E.

P. de f. 240<sup>o</sup>

20

Ejemplo H

Clordhirato de 2-metilmercapto-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-  
tiazolo[5,4-c]-piridina

25

A partir de yoduro de metilo y clorhidrato de 2-mercapto-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]-piridina, de manera análoga al Ejemplo E.

P. de f. 258<sup>o</sup> (desc.)

Ejemplo I

Clordhirato de 2-etilmercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahi-  
dro-tiazolo[5,4-c]-piridina

30

20-2-68



27

A partir de clorhidrato de 2-mercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y yoduro de etilo, de manera análoga al ejemplo E.

P. de f. 227<sup>a</sup>

5 Ejemplo J.

Clorhidrato de 2-bencil-mercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

21,4 g. de bromhidrato de N-n-propil-3-bromo-piperidona-(4) y 13 g. de ditiocarbamato de S-bencilo se hierven en isopropanol a reflujo durante 6 horas. Después de añadir agua, se extrae con cloroformo, se alcaliniza la fase acuosa, se extrae con éter y, desde la fase etérica secada, se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico etérico.

15 Desde etanol: cristales incoloros de p. de f. 230-231<sup>a</sup>.  
Calc: C 56,50 H 5,92 N 8,27 S 18,85  
Hall: 56,40 6,15 8,07 18,70

Ejemplo K

20 Clorhidrato de 2-metilsulfonil-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

2,6 g. de clorhidrato de 2-metilmercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina se oxidan con 3,2 g. de permanganato potásico. [E. Hoggarth, J. Chem. Soc. [Londres] 1.949, 3.311-147], la mezcla de reacción alcalinizada se extrae con cloroformo, se sustituye el cloroformo por éter y se precipita el clorhidrato con ácido clorhídrico etérico.

Desde etanol: cristales incoloros, p. de f. 238<sup>a</sup> (desc.)



Calc.: C 40,40 H 5,73 N 9,45  
 Hall.: 40,40 5,67 9,26

Ejemplo L

5 Clorhidrato de 2-etilsulfonil-5-propil-4,5,6,7-tetra-  
hidro-tiazolo[5,4-c]-piridina

Por oxidación a partir de clorhidrato de 2-etil-mercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, de manera análoga al ejemplo K.

10 P. de F. 175<sup>o</sup>

Ejemplo M

15 Clorhidrato de 2-bencilsulfonil-5-propil-4,5,6,7-tetra-  
hidro-tiazolo[5,4-c]-piridina

Por oxidación a partir de clorhidrato de 2-bencilmercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, de manera análoga al Ejemplo K.

P. de f. 222<sup>o</sup> (desc.)

Ejemplo N

20 Clorhidrato de 2-cloro-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tia-  
zolo[5,4-c]piridina

25 2,5 g. (0,01 moles) de clorhidrato de 2-mercapto-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina se calientan durante 6 horas en una mezcla de 3,6 g. de pentacloruro de fósforo, 30 c.c. de oxiclорuro de fósforo y 2 c.c. de dimetilformamida a 90<sup>o</sup>. A continuación se expulsa por destilación la dimetilformamida y el oxiclорuro de fósforo y el residuo oleoso que queda se

30  
 20-2-68



vierte sobre hielo y se alcaliniza con KOH, precipitando el producto de la reacción. El producto bruto seco se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico y se recristaliza en isopropanol-metanol.

5

P. de f. 260<sup>o</sup>

Calc: C 42,40 H 5,58 N 11,05

Hall: 42,70 5,57 11,12

Ejemplo O

10

Clorhidrato de 2-cloro-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

Por halogenación a partir de clorhidrato de 2-mercapto-5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, de manera análoga al ejemplo N.

15

P. de f. 233<sup>o</sup>.

Ejemplo P

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

20

Por halogenación a partir del clorhidrato de 2-mercapto-5-(2-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, de manera análoga al ejemplo N.

P. de F. 215<sup>o</sup>

25

Ejemplo Q

Clorhidrato de 2-cloro-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

Por halogenación a partir de clorhidrato de 2-mercapto-5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, de manera análoga al ejemplo N.

30





0,5 g. de clorhidrato de 2-metil-sulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina, 1 g. de amida de sodio y 50 ml. de amoniaco líquido, se calientan a 80-100° en el autoclave, durante 12 horas.

5 Preparación: de manera análoga al ejemplo 1.

P. de f. 235-236°

Ejemplo 4

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

De manera análoga al ejemplo 3, pero partiendo del clorhidrato de 2-bencil-sulfonil-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

15 P. de f. 236-237°.

Ejemplo 5

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

1 g. de clorhidrato de 2-cloro-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina, 500 mg. de amida sódica y 50 ml. de amoníaco líquido se calienta a 80-100° durante 16 horas.

La preparación es análoga a la del ejemplo 1.

25 P. de f. 236°.

Ejemplo 6

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

1 g. de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-



5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina, 50 ml. de amoniaco concentrado y cantidades catalíticas de polvo de cobre y de bromuro de cobre -(I) se calientan durante 16 horas en el autoclave a 120-140°. Después de evaporar el amoniaco, se trabaja de manera análoga al ejemplo 1.

P. de f. 236°

Ejemplo 7

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

1 g. de clorhidrato de 2-mercapto-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina se hacen reaccionar con 50 ml. de amoniaco concentrado de manera análoga al ejemplo 6.

P. de f. 236°

Ejemplo 8

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

De manera análoga al ejemplo 6, pero partiendo de clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-2-mercapto-5-etil-tiazolo[5,4-c]piridina.

P. de f. 102-106°.

Ejemplo 9

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

De manera análoga al ejemplo 7, partiendo de clorhidrato de 2-mercapto-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo[5,4-c]piridina y propilamina.



P. de f. 231-232<sup>o</sup>

Ejemplo 10

5 Diclorhidrato de 2-etilamino-5-(2-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

De manera análoga al ejemplo 6, pero partiendo de clorhidrato de 2-mercapto-5-(2-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y solución acuosa al 30% de etilamina.

10 P. de f. 225<sup>o</sup>

Ejemplo 11

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

15 De manera análoga al ejemplo 6, pero partiendo de clorhidrato de 2-cloro-5-(2-feniletíl)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y solución acuosa al 30% de etilamina.

P. de f. 225<sup>o</sup>

20 Ejemplo 12

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

25 De manera análoga al ejemplo 6, pero partiendo de clorhidrato de 2-cloro-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina y etilamina.

P. de f. 228<sup>o</sup>-229<sup>o</sup>

Ejemplo 13

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

30 De manera análoga al ejemplo 3, pero par-



tiendo del clorhidrato de 2-cloro-5-metil-4,5,6,7-tetra-  
hidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina y amida sódica en amoniaco  
líquido

P. de f. 171-173<sup>o</sup>.

5 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  
10 es de 5 mg, para niños es de 1 mg, y la dosis media dia-  
ria para adultos es de 15 a 60 mg.

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

15 Ejemplo I. Grageas con 5 mg de diclorhi-  
drato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo  
 $\left[5,4-c\right]$ piridina.

Composición: 1 núcleo de gragea contiene:

20	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-te- trahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	5,0 mg
	Lactosa	33,5 mg
	Fécula de maiz	10,0 mg
	Gelatina	1,0 mg
25	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		50,0 mg

20 Procedimiento de preparación: La mezcla  
de la sustancia activa con lactosa y fécula de maiz es  
granulada con una solución acuosa al 10% de gelatina a



5 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 nucleos de grageas. La preparación debe realizarse en espacios oscurecidos.

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

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

15 Ejemplo II.- Gotas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina por 1 ml.

Composición: 100 ml de solución para goteo contienen:

	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,035 g
20	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,015 g
	Anisol	0,05 g.
	Mentol	0,06 g
	Etanol puro	10,0 g
25	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina	0,5 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Ciclamato de sodio	1,0 g
	Glicerina	15,0 g
30	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).

5 Las sustancias tampón, la sustancia activa y el ciclamato de sodio son disueltos en agua destilada y se añade glicerina (EjemploV). 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.

10 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

15 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:  
 20 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) 1.690,0 mg  
 1.700,0 mg

25 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.

20-2-68

Ejemplo IV.- Ampollas con 5 mg de diclorhi-



drato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo  
5,4-c7piridina.

1 ampolla contiene:

5	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo	5,0 mg
	5,4-c7piridina	
	Acido cítrico	7,0 mg
	Fosfato de sodio secundario . 2H <sub>2</sub> O	3,0 mg
	pirosulfito de sodio	1,0 mg
10	Agua destilada	hasta 1,0 ml

Procedimiento de preparación.

En el agua hervida y enfriada con paso de gas CO<sub>2</sub>, se disuelven sucesivamente las sustancias también, 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.

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.

Ejemplo V. Grageas con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo  
5,4-c7piridina.

	Un núcleo de grageas contiene:	
	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo	1,0 mg
	5,4-c7piridina	
30	Lactosa	35,5 mg



Fécula de maiz	12,0 mg
Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

5 Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo I.

Peso del núcleo: 50 mg

Molde de compresión 5 mm, abovedado

Peso de la gragea 100 mg

10 Ejemplo VI. Jarabe con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina por 5 ml.

Composición: 100 ml contienen:

15	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo[5,4-c]piridina	0,02 g
	Azúcar	70,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,07 g
20	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
25	Agua destilada hasta	100,0 ml

Procedimiento de preparación:

30 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 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- $\left[5,4-c\right]$ piridina.

10 Ejemplo VII. - Supositorios con 2 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina.

Un cono de supositorios contiene:

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

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

25 Ejemplo VIII. Jarabe con 0,5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina por 5 ml

Composición 100 ml de jarabe contienen:

30	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	0,01 g
	Azucar	70,0 g.



	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,07 g
	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,03 g
5	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

10 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-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina.

15 Ejemplo IX.- Supositorios con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina. Un cono para supositorios contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-[5,4-c]piridina	1,0 mg
20	Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	<u>999,0 mg</u>
		1000,0 mg

Procedimiento de preparación:

25 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

30 Un cono de supositorios contiene:



	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	10,0 mg
	Butazolidina	200,0 mg
	Masa para conos de supositorios (por	
5	ejemplo Witepsol W 45)	<u>1510,0 mg</u>
		1720,0 mg

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo VI. Peso del cono de supositorios: 1,72 g.

10 Ejemplo XI. Jarabe con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ 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.

15 Composición: 100 ml de jarabe contienen:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo- $\left[5,4-c\right]$ piridina	0,05 g
	Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-	
	4-dimetilamino-butanol-(2)	0,4 g
20	Fosfato de codeína	0,05 g
	Azucar	65,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Benzoato de sodio	0,2 g
25	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
30	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 tam-  
 5 pón, 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  
 10 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-cloro-  
 15 fenil)-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-(dietanolamina)-4,8-dipiperidino-  
 20 pirido-∠5,4-d∟pirimidina y 0,25 mg de digoxina.

Un núcleo de gragea contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-∠5,4-c∟piridina	5,0 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino- 25 pirido∠5,4-d∟pirimidina	25,0 mg
	Digoxina	0,25 mg
	Lactosa	61,75 mg
	Fécula de patata	25,0 mg
	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
30	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		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 envoltente, 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- $\left[ \begin{array}{c} \text{5,4-c} \end{array} \right]$ piridina y 10 mg de fosfato de codeína.

Una cápsula contiene:

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

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-tetrahidro-tiazolo



5,4-c/piridina y 100 mg de dolantina

Una ampolla contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
5	hidro-tiazolo-5,4-c/piridina	5,0 mg
	Dolantina	100,0 mg
	Acido cítrico	10,5 mg
	Fosfato de sodio secundario . 2H <sub>2</sub> O	4,5 mg
	Pirosulfito de sodio	1,0 mg
10	Agua destilada	hasta 2,0 ml

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo IV. Envasado: en ampollas pardas, con paso de gas protector. Esterilización: 20 minutos a 120°C

15 Ejemplo XV. Grageas para acción prolongada con 15 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c/piridina.

Composición: Un núcleo de gragea contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
20	hidro-tiazolo-5,4-c/piridina	10,0 mg
	Carboximetilcelulosa	35,0 mg
	Poli(acetato de vinilo)	4,8 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
		50,0 mg

25 Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c/piridina en la envolvente de gragea 5,0 mg

30 Procedimiento de preparación. La sustancia activa y la carboximetilcelulosa son mezcladas, y granuladas a través de un tamiz de 1,0 mm con una so-



lución 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 for-  
5 mar 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 si cono-  
cido, con una envolvente que consiste esencialmente en  
azúcar y talco. Al comienzo de este procedimiento se apli-  
10 ca 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 dicloro-  
hidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo  
15 [ 5,4-c ] -piridina por gragea. Las grageas son pulimen-  
tadas 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 32.994 IVd/12p., se acoge a los bene-  
20 ficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propie-  
dad Industrial.

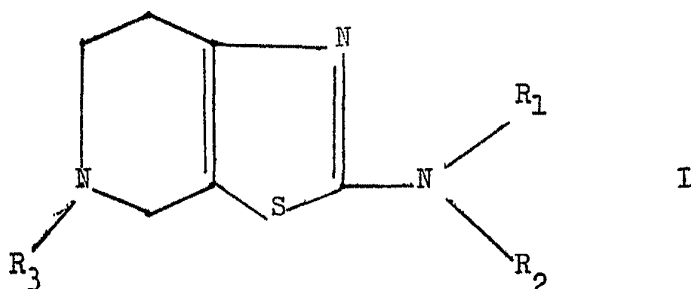
#### N O T A

25 Los puntos de invención propia y nueva que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-  
te de Invención en España, por VEINTE años, son los si -  
guientes:

1.- Procedimiento para la preparación de  
30 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [ 5,4-c ] piridinas de



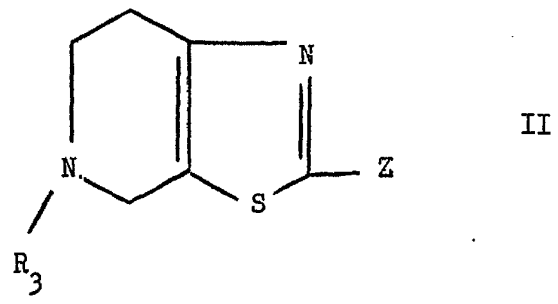
la fórmula general I,



en la que  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o ácido sulfónico alifático o aromático;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono;  $R_3$  significa un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo con 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 por que se hace reaccionar una 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo [5,4-c] piridina de la fórmula general II,

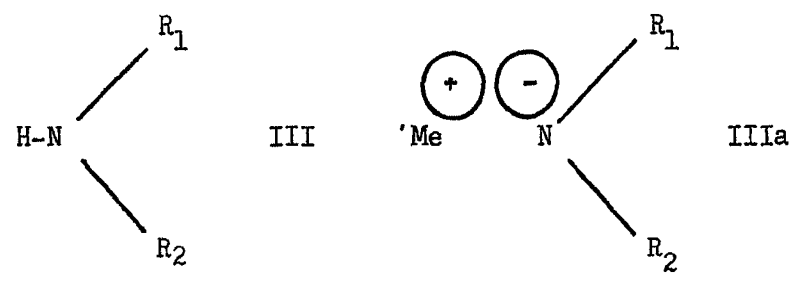


5



en la que el radical  $R_3$  es tal como se ha definido anteriormente y Z es un grupo mercapto libre o sustituido por un grupo alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, un grupo sulfonilo sustituido por un grupo alcoholo inferior, aralcoholo o arilo, o un átomo de halógeno, o sus sales alcalinas o sales de amonio, siempre que Z represente un grupo mercapto libre, con una amina o una amida de la fórmula general III ó III a,

20



25

en la que el radical  $R_2$  posee los significados antes citados,  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y Me representa un átomo de metal alcalino, y en el caso en que se deseen compuestos de la fórmula I, en los que  $R_1$  significa un grupo acilo de un ácido carboxílico o 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 compues-



1978

tos obtenidos, en 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 por que la reacción se realiza en un disolvente, pudiendo servir como disolvente también la amina de la fórmula III propiamente dicha.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que la reacción se realiza a temperaturas entre 80 y 200°C.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por que la reacción se realiza en presencia de cantidades catalíticas de cobre y/o sales de cobre monovalente.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, caracterizado por que la reacción se realiza en un recipiente a presión.

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

20 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 treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid,

P.A.

127 FEB 1978  
Alberto de Elzaburu  
Por Patentes