

7 8 MAR 1968

P.- 37.248

Case 5/349 I



349320

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

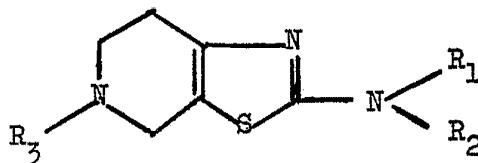
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5,6,7-TETRAHI
DRO-TIAZOLO [5,4-c] PIRIDINAS" (Clase Internacional
G07d)

11.3.68.



En la solicitud de patente española número 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



I,

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

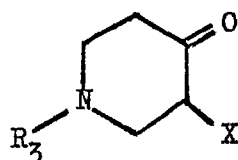
En la fórmula anterior, entre otras cosas: R₁ significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico aromático o alifático; R₂ significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, y R₃ significa un radical alcoholo con 1 a 6 átomos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

20 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:

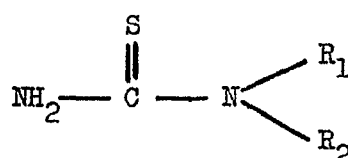
25 Por reacción de una sal de hidrácido halogenado de una piperidona-(4) de la fórmula general II

11.3.68.



II,

5 con una tiourea sustituida de la fórmula general III



III,

10 en la cual los restos R_1 y R_2 son como se han definido al principio, en presencia de halógeno, de preferencia bromo o yodo, en un disolvente orgánico, por ejemplo ácido acético glacial, o en estado fundido.

15 En el caso de que según este procedimiento se obtengan compuestos de la fórmula I en los cuales el resto R_1 significa un átomo de hidrógeno, éstos pueden, si se desea, transformarse posteriormente con agentes acilantes, de manera conocida, por ejemplo con anhídridos o cloruros de ácido, en aquellos compuestos de la fórmula I en los
20 cuales el resto R_1 representa un grupo acilo o un ácido carboxílico o sulfónico alifático o aromático. Por otra parte, los compuestos de la fórmula I, en los cuales R_1 represente un resto acilo de un ácido carboxílico o sulfónico aromático pueden ser con ácido vertidos en caso deseado, por saponificación, de acuerdo con métodos conocidos,
25 en los compuestos en los que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno.

30 Los compuestos obtenidos de acuerdo con este procedimiento pueden ser transformados, en caso deseado, según métodos usuales, en sus sales por adición de ácido
11.3.68.



4 8

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:

10 Las piperidonas-(4) se preparan según los métodos usuales (véase McElvain, J. Amer. Chem. Soc. 70 1.820-1.825 (1.948))

15 Las tioureas empleadas de la fórmula III pueden prepararse de acuerdo con la bibliografía o también según los métodos usuales (véase Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, volumen 9, 884-897 (1955)).

Los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sales poseen valiosas propiedades terapéuticas y, en especial, poseen acción sedante, analgésica, antiflogística, antipirética y depresora de la presión sanguínea.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

25 Dihidroclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propiltiazolo [5,4-c]-piridina

30 A una mezcla de 7 g. (0,05 moles) de 1-propilpiperidona-(4) y 7,6 g. de tiourea se le añaden 12,7 g. (0,05 moles) de yodo, calentándose la mezcla de reacción a 85°. La reacción se completa por un calentamiento posterior durante 2 horas a 100°. El producto de reacción bru-

19.3.68



to y enfriado se disuelve en agua, se alcaliniza con lejía potásica y se agita con cloroformo. Después de evaporar el cloroformo, la base bruta se disuelve en metanol, se transforma en el clorhidrato con ácido clorhídrico metanólico y se recristaliza en este disolvente empleando carbón activo. Después de recristalizar otra vez en ácido acético glacial se obtienen 2,5 g. (18,5% de la teoría) de producto puro con p. de f. 236º.

Ejemplo 2

10 Diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo-5,4-c7-piridina.

7 g. (0,05 moles) de 1-propilpiperidona-(4) y 3,8 g. (0,05 moles) de tiourea se disuelven en 50 c.c. de ácido acético glacial, reciben la adición de 7,8 g. de bromo (0,05 moles) en 25 c.c. de ácido acético glacial y, después de terminada la adición de bromo se calienta durante 2 horas a 110º. Después de enfriar la solución, el producto de reacción cristaliza en la forma del dibromhidrato. Sin separar el producto sólido, se expulsa, por destilación bajo vacío de la trompa de agua, el ácido acético glacial, el residuo seco se recoge en agua, se precipita la base con hidróxido potásico y se recoge en cloroformo. Después de convertir en el clorhidrato por medio de ácido clorhídrico metanólico y después de recristalizar en metanol y ácido acético glacial, se obtiene la sustancia pura (17,8% de la teoría) como diclorhidrato con p. de f. 236º.

Ejemplo 3

30 Diclorhidrato de 2-etilamino-4,5,6,7-tetrahidro-5-(2-fenil-etil)-tiazolo-5,4-c7-piridina

11.3.68.



10,15 g. (0,05 moles) de 1-(2-feniletíl)-piperidona-(4) y 5,2 g. (0,05 moles) de N-etiltiourea se disuelven en 15 c.c. de ácido acético glacial y reciben la adición de 7,8 g. de bromo, calentándose entonces la mezcla de reacción a 80°. Para la reacción posterior se sigue calentando todavía durante una hora en el baño de vapor. Al enfriar, cristaliza el producto de la reacción en forma del bromhidrato, se separa por filtración y se disuelven en 50 c.c. de agua. La solución es tratada al calor con carbón activo y la base es precipitada con sosa cáustica 2 N. La base bruta se transforma en el diclorhidrato con etanol / HCl y se recristaliza en etanol.

Rendimiento: 3,5 g. (19,4% de la teoría), p. de f. 227°

Calc: C 53,4 H 6,43 N 11,65

15 Hall: 53,1 6,33 11,55

Ejemplo 4

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

7 g. (0,05 moles) de 1-alil-piperidona-(4) y 5,2 g. (0,05 moles) de N-etiltiourea se disuelven en 15 c.c. de ácido acético glacial y reciben la adición de 7,8 g. de bromo. La mezcla de reacción se calienta a 70-80° y se deja a continuación todavía durante una hora a esta temperatura. Después de enfriar, el producto de la reacción se separa por cristalización como el bromhidrato. Este bromhidrato se disuelve en agua y, después de alcalinizar la solución, se extrae con cloroformo. La base obtenida de los extractos clorofórmicos secos se transforma en el diclorhidrato con ácido clorhídrico alcohólico y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 2,5 g. (16,8% de la

11.3.68.



teoría) con p. de f. 212-213º.

Ejemplo 5

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

5 A una mezcla de 10,15 g. (0,05 moles) de 1-(2-feniletíl)-piperidona-(4) y 10,4 g. (0,1 moles) de N-etil-tiourea se le añaden 12,7 g. (0,05 moles) de yodo y se calienta durante dos horas a 80-90º. La masa de fusión enfriada recibe la adición de ácido acético glacial, permaneciendo sin disolver el producto bruto de reacción
10 en forma de yodhidrato y siendo separado por filtración con succión. La solución acuosa es tratada con carbón activo y, a continuación, se precipita la base con lejía sódica. Después de transformar la base en el clorhidrato con
15 ácido clorhídrico isopropanólico, el diclorhidrato es recristalizado en etanol.

Rendimiento: 4,5 g. (25% de la teoría), con p. de f. 225º.

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.

25 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.

30
11.3.68.



Composición: 1 núcleo de gragea contiene:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\sqrt{5,4-c}$ piridina	5,0 mg
Lactosa	33,5 mg
5 Fécula de maíz	10,0 mg
Gelatina	1,0 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	<hr/>
	50,0 mg

Procedimiento de preparación:

10 La mezcla de la sustancia activa con lactosa y fécula de maiz 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 es-

15 tearato 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.

20 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

25 Ejemplo II.

Gotas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\sqrt{5,4-c}$ piridina por 1 ml.

Composición: 100 ml de solución para goteo contienen:

Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,035 g
30 Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,015 g

11.3.68.



	Anisol	0,05 g
	Mentol	0,06 g
	Etanol puro	10,0 g
5	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- <u>5,4-c</u> 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
10	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).

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
 20 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.

25 1 ml de solución para goteo contiene 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-cpiridina.

Ejemplo III.

Supositorios con 10 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-cpiridina.

30
 91.3.68.

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) 1.690,0 mg

5

1.700,0 mg

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 colocada a 35°C en moldes previamente enfriados de forma ligera. Peso de los conos de supositorio: 1,7 g.

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:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina 5,0 mg
Acido cítrico 7,0 mg
20 Fosfato de sodio secundario . 2H₂O 3,0 mg
Pirosulfito de sodio 1,0 mg
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 piro-sulfito 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 min.
30
11.3.68.



nutos 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
		<hr/>
15		50,0 mg

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo I.

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

20 Ejemplo VI.

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:

25	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
30	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,03 g

11.3.68.



	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
5	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.

15 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.

Ejemplo VII.

20 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-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/ piridina	2,0 mg
	Masa para conos de supositorio (por ejemplo Witepsol W 45)	998,0 mg
25		<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-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/7piridina por 5 ml

Composición 100 ml de jarabe contienen:

5	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo/5,4-c/7piridina	0,01 g
	Azúcar	70,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario.2H ₂ O	0,3 g
10	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
15	Etanol puro	2,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 ml

Procedimiento de preparación Análogo al Ejem-

plo 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/7piridina.

20

Ejemplo IX.

Supositorios con 1 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/7piridina. Un cono para

supositorios contiene:

25	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo/5,4-c/7piridina	1,0 mg
	Masa para conos de supositorios (por ejemplo	
	Witepsol W 45)	999,0 mg
		<hr/>
		1000,0 mg

30

11.3.68.



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

Ejemplo X.

5 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

Un cono de supositorios contiene:

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

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

Ejemplo XI.

20 Jarabe con 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-dimetilamino-butanol-(2) y 5 mg de fosfato de codeína por 10 ml.

Composición: 100 ml de jarabe contienen:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo/5,4-c/piridina	0,05 g
	Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-	
25	4-dimetilamino-butanol-(2)	0,4 g
	Fosfato de codeína	0,05 g
	Azúcar	65,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2H ₂ O	0,3 g
30	Benzoato de sodio	0,2 g



V 8

	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
5	Etanol puro	2,0 g
	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-c7piridina, 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-c7piridina, 25 mg de 2,6-bis-(dietanolamonio)-4,8-dipiperidino-pirido-5,4-d7pirimidina y 0,25 mg de digoxina.

Un núcleo de gragea contiene:

11.3.68.



	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-piri-	
	do $\overline{5,4-d}$ pirimidina	25,0 mg
5	Digoxina	0,25 mg
	Lactosa	61,75 mg
	Fécula de patata	25,0 mg
	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
10		<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.

25 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:



8

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

Procedimiento de preparación:

10 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 $\overline{5,4-c}$ piridina y 100 mg de dolantina

15 Una ampolla contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-	
	hidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ 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-tetrahidro-tiazolo $\overline{5,4-c}$ piridina.

30
11.3.68.

Composición: Un núcleo de gragea contiene:



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

10 Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetra-
hidro-tiazolo- $\overline{5,4-c}$ piridina en la envoltente de gra-
gea 5,0 mg

Procedimiento de preparación:

15 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 estea-
rato de magnesio. La mezcla es moldeada por compresión pa-
ra formar núcleos de grageas. Peso del núcleo: 50 mg. Mol-
de de compresión: 5 mm, abovedado.

20 Los núcleos de grageas así preparados son re-
vestidos, según un método de por sí conocido, con una en-
volvente 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,
25 la cantidad de polvo de material activo al 66% con talco
que corresponde a 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-pro-
pil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo $\overline{5,4-c}$ piridina por gragea.
Las grageas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de ce-
ra de abejas. Peso de gragea: 100 mg.

30 La presente solicitud que corresponde a la pre-
11.3.68.



sentada en la República Federal Alemana, el 16 de Enero de 1967, bajo el número T 32.993 IV/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

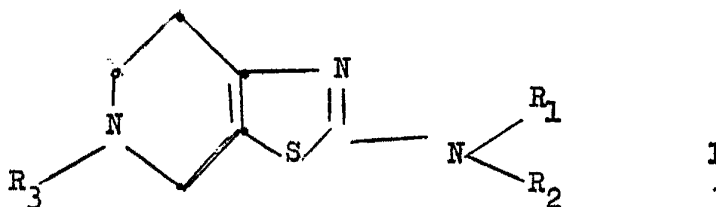
10

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:

15

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

20



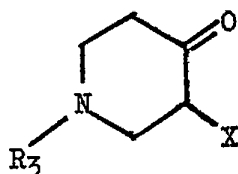
25

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 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 radi

30

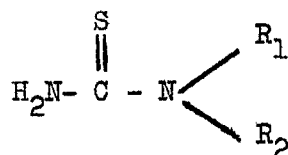


cal aralcohilo con 7 a 9 átomos de carbono, en que los an
llos aromáticos pueden estar sustituidos eventualmente por
átomos de halógeno, grupos alcohilo, alcoxi, alcoholenodio
xi, alcoholitio, alcoholisulfonilo o acilamino, así como
5 sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgáni-
cos o inorgánicos, caracterizado por que se hace reaccio-
nar una sal de ácido halohídrico de una piperidona-(4) de
la fórmula general II,



II

en la que el radical R_3 posee los significados antes indi-
10 cados en la iniciación, y X significa un átomo de hidróge-
no, con una tiourea sustituida de la fórmula general III,



III

en la que los radicales R_1 y R_2 son tal como se han defi-
nido anteriormente, en presencia de halógeno, por ejemplo
bromo o yodo, en masa fundida o en un disolvente orgánico,
15 y en el caso en que se obtengan compuestos en los que el
radical R_1 significa un ácido carboxílico o ácido sulfóni-
co alifático o aromático, se convierte a estos eventualmen-
te, por saponificación ácida, en los compuestos en los que
el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno, y en el ca-
20 so en que se deseen compuestos de la fórmula I, en los que

11.3.68.



R₁ significa un grupo acilo de un ácido carboxílico o ácido sulfónico alifático o aromático, se acilan compuestos de la fórmula I, en los que R₁ 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.

5

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción se realiza a temperaturas entre 80 y 150°C.

10

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que en calidad de agente de halogenación se utiliza bromo o yodo.

15

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 y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 1 0 MAR 1968

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poderes

G.D.S.

11-3-68r