

349321

P.-37.249

Case 5/349 II

**Memoria descriptiva**



22 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GmbH.

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

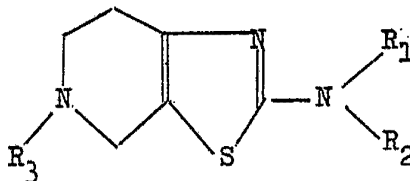
con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5,6,7- TETRA  
HIDRO-TIAZOLO [5,4-c] PIRIDINAS"  
(Clase internacional C07d)

18.3.68



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

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 alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, y R<sub>3</sub> 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.

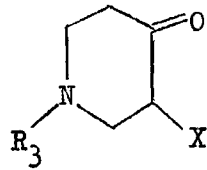
15 Los anillos aromáticos citados en la definición pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcoholo, alcoxi, alcoholenodioxo, alcoholitio, alcoholisulfonilo o acilamino.

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

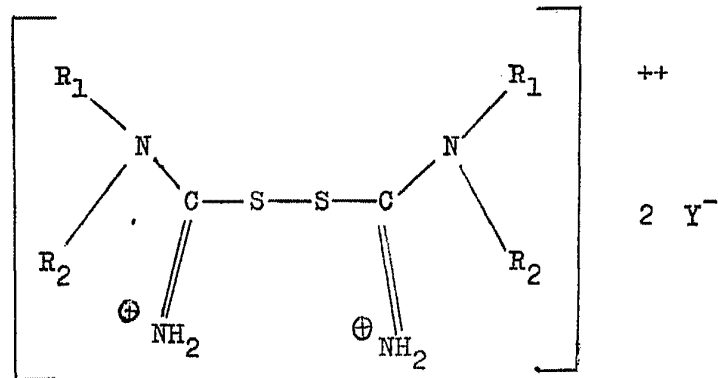
20 Por reacción de una sal de un hidrácido halogenado de una piperidona -(4) de la fórmula general II



22 MAR 1964



en la que el resto  $R_3$  posee las significaciones mencionadas al principio y X significa un átomo de hidrógeno con un disulfuro de formamidina de la fórmula general III



en la que el resto  $R_2$  posee la significación anterior, el resto  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno e  $Y^-$  significa el anión de un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente en un disolvente polar, por ejemplo en ácido acético glacial y, adecuadamente, a temperaturas entre  $25^\circ$  y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

En el caso de que, según este procedimiento, se obtengan compuestos de la fórmula I en los que el resto  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, estos productos, si se desea, pueden transformarse posteriormente con agentes acilantes, de manera en si conocida, por ejemplo con anhídridos de ácido y 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 la fórmula



I en los que  $R_1$  signifique un resto acilo de un ácido carboxílico o 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  $R_1$  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:

Las piperidonas -(4) se obtienen según métodos usuales (véase McElvain, J. Amer. Chem. Soc. 70 1.820-1825 (1948))

Los disulfuros de formamidina de la fórmula general III pueden prepararse adaptándose a los métodos descritos por Claus, Liebigs. Ann. Chem. 179, 138 (1875).

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

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



### Ejemplo 1

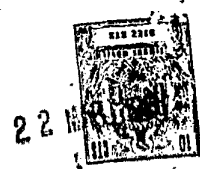
#### Diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tiazolo 1o/5,4-c7-piridina

A la solución de 22,0 g. (0,07 moles) de bromhi  
5 drato de disulfuro de formamidina en ácido acético glacial  
se añaden a gotas a 70°, 9,9 g. (0,07 moles) de 1-propil-  
piperidona-(4). Para completar la reacción, se calienta  
durante dos horas a 100°C. Después de expulsar por evapo-  
ración el ácido acético glacial, el residuo recibe la adi-  
10 ción de HCl diluido. Se filtra, se vierte el filtrado con  
agitación en KOH 50%, se extrae con cloroformo y se preci-  
pita el diclorhidrato con HCl atérico. La recristalización  
en metanol o ácido acético glacial, empleando carbón ac-  
tivo, de 1,5 g. (8% de la teoría) de los compuestos puros  
15 de p. de f. 234-236°.

### Ejemplo 2

#### 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-alil-tiazolo/5,4-c7piridina

34,4 g. (0,11 moles) de bromhidrato de disulfu-  
ro de formamidina se disuelven en ácido acético glacial  
20 y se calientan a 70°. A esta temperatura, se añaden a go-  
tas 15,3 g. (0,11 moles) de 1-alil-piperidona-(4) y a con-  
tinuación se calienta durante dos horas a 100°. Después  
de expulsar el disolvente por evaporación en el vacío, se  
le añade el residuo HCl diluido. Se filtra y, el filtrado,  
25 a 0°, se añade con agitación a KOH al 50%. La base se ex-  
trae con cloroformo y se purifica por recristalización  
18.3.68



en isopropanol. Se obtienen 3,0 g (14% de la teoría) con p. de f. 98-99°.

Calc: C 55,37    H 6,72    N 21,52    S 16,39

Hall:    55,30            6,61            22,18            16,20

5 Ejemplo 3

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

A 70°, 45,0 g (0,13 moles) de dibromhidrato de dimetil-ditio-formamidina sim. en ácido acético glacial, reciben la adición de 15,0 g (0,13 moles) de 1-metil-piperidona-(4). Se calienta durante dos horas a 100°C y luego se concentra en el vacío. Se acidifica el residuo con HCl diluido y se filtra para separar los productos insolubles. El filtrado se añade a KOH frío al 50%. El producto se extrae con cloroformo. Después de recristalizar en acetona se obtiene 1,0 g (4% de la teoría) de cristales amarillos con p. de f. 138-140°.

Calc: C 52,45    N 22,94    H 7,15    S 17,47

Hall:    52,60            22,70            7,05            17,03

20 Ejemplo 4

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

a la solución, calentada a 70°, de 31,0 g (0,10 moles) de dibromhidrato de disulfuro de formamidina en ácido acético glacial, se añaden 17,0 g (0,084 moles) de 1-(2-feniletíl)-piperidona-(4) y a continuación se calien-



ta durante 3 horas a 100°. Una vez que el disolvente ha sido eliminado en el vacío, el residuo recibe la adición de HCl diluido, es filtrado y el filtrado se añade a gotas a KOH al 50% en exceso. El producto es recogido en cloro-  
 5 formo. La purificación se lleva a cabo por recristalización repetida en acetato de etilo y tratamiento con carbón activo en caliente. Se aislan 1,5 g (7% de la teoría) de la sustancia pura con p. de f. 182-183°.

Calc: C 64,85 H 16,20 N 16,20 S 12,34  
 10 Hall: 64,50 6,39 15,82 11,98

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  
 15 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.

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

Ejemplo I

Gragaeas con 5 mg de diclorohidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina

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 mg</u>
5		50,0 mg

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 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 granuladon 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.

15                   Peso del núcleo: 50 mg.

                    Molde de compresión abovedado 5 mm.

Los moldes 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.

20                   Peso de las grageas: 100 mg.

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.

25                   Composición: Los 100 ml de solución para goteo contienen:

                    Ester metílico del ácido para-oxibenzóico 0,035 g



	Ester propílico del ácido para-oxivenzónico	0,015 g
	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- $\left[5,4-c\right]$ piridina	0,5 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g
10	Ciclamato de sodio	1,0 g
	Glicerina	15,0 g
	Agua destilada	hasta 100,0 ml.

Procedimiento de preparación:

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

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  
 20 introducida en la solución del Ejemplo V y la mezcla es  
 completada con agua destilada hasta un volumen dado. La  
 solución para goteo acabada es filtrada a través de un  
 filtro adecuado. La preparación y el envasado de la solu-  
 25 ción para goteo deben tener lugar con protección contra  
 luz y con paso de gas protector.

1 ml de solución para goteo contiene 5 mg de di-  
 clorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-  
 $\left[5,4-c\right]$ piridina.



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:

5	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>
10		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 colada a 35°C en moldes previamente enfriados de forma ligera. Pesos de los conos de supositorios: 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
25	Acido cítrico	7,0 mg
	Fosfato de sodio secundario . 2H <sub>2</sub> O	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  
 5 CO<sub>2</sub>, 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  
 10 con paso de gas protector.

Esterilización: durante 20 minutos a 120°C.

La preparación y el llenado o envasado de la so-  
 lución para ampollas debe realizarse en espacios oscure-  
 cidos.

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:

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



Procedimiento de preparación:

Análogo al Ejemplo I.

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

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:

10	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
15	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
20	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
	Agua destilada	hasta 100,0 ml

25 Procedimiento de preparación:

El agua destilada es calentada hasta 80°C y se disuelven en ella sucesivamente los ésteres del ácido



para-oxibenzóico, las sustancias tampón, la sustancia activa, los colorantes y el azúcar. Se añade la esencia o aroma de frambuesa y el etanol, y se completa hasta el volumen dado. La preparación y el envasado del jarabe  
5 deben realizarse con protección contra la luz y con paso de gas protector.

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

10 Ejemplo VII

Supositorios con 2 mg de diclorhidrato de 2-amino-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

25 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.

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
	Azúcar	70,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
5	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-oxibenzóico	0,03 g
10	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.

15 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.

20 Ejemplo IX

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

Un cono para supositorios contiene:

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



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-tetrahydro-tiazolo [5,4-c]piridina y 200 mg de butazolidina.

Un cono de supositorios contiene:

10	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo [5,4-c]piridina	10,0 mg
	Butazolidina	200,0 mg
	Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	<u>1510,0 mg</u>
15		1720,0 mg

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-tetrahydro-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 codeina por 10 ml.

Composición: 100 ml de jarabe contienen:

25 Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-



	4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- <u>[5,4-c]</u>	
	piridina	0,05 g
	Clorhidrato de l-(p-clorofenil)-	
	2,3-dimetil-4-dimetilamino-	
5	butanol-(2)	0,4 g
	Fosfato de codeina	0,05 g
	Azúcar	65,0 g
	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario.2H <sub>2</sub> O	0,3 g
10	Benzoato de sodio	0,2 g
	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
15	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 tampones, el benzoato de sodio, el cloruro de amonio, los colorantes y las sustancias activas y se mezclan 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]piri-



dina, 40 mg de clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-4-dimetil-aminobutanol-(2) y 5 mg de fosfato de codeina.

Ejemplo XII

Grageas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[ \begin{smallmatrix} 5,4-c \end{smallmatrix} \right]$ piridina, 25 mg de 2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirido- $\left[ \begin{smallmatrix} 5,4-d \end{smallmatrix} \right]$ pirimidina y 0,25 mg de digoxina.

Un núcleo de gragea contiene:

10	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[ \begin{smallmatrix} 5,4-c \end{smallmatrix} \right]$ piridina	5,0 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipepiridino-pirido $\left[ \begin{smallmatrix} 5,4-d \end{smallmatrix} \right]$ pirimidina	25,0 mg
	Digoxina	0,25 mg
15	Lactosa	61,75 mg
	Fécula de patata	25,0 mg
	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
		120,0 mg

20 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 envoltura, 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-tetrahydro-tiazolo [5,4-c] piridina y 10 mg de fosfato de codeina.

Una cápsula contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo [5,4-c] piridina	5,0 mg
15	Fosfato de codeina	10,0 mg
	Acido tartárico	1,0 mg
	Fécula de maíz	<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-tetrahydro-tiazolo [5,4-c] piridina y 100 mg de dolantina



Una ampolla contiene:

	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil- 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[ \begin{array}{c} \text{5,4-c} \end{array} \right]$ piridina	5,0 mg
5	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
	Agua destilada	hasta 2,0 ml

10 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- $\left[ \begin{array}{c} \text{5,4-c} \end{array} \right]$  piridina

Composición: Un núcleo de gragea contiene:

20	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil- 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[ \begin{array}{c} \text{5,4-c} \end{array} \right]$ piridina	10,0 mg
	Carboximetilcelulosa	35,0 mg
	Poli(acetato de vinilo)	4,8 mg
25	Estearato de magnesio	<u>0,2 mg</u>
		50,0 mg



22

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\left[ \begin{array}{c} 5,4-c \end{array} \right]$ piridina en la envoltente de la gragea. 5,0 mg

Procedimiento de preparación:

La sustancia activa y la carboximetilcelulosa  
5 son mezcladas y granuladas, a través de un tamiz de 1,0  
mm con una solución al 25% de poli(acetato de vinilo) en  
acetona. El granulado secado a 40°C es tamizado de nuevo  
a través del tamiz antes citado y es mezclado con estearato  
de magnesio. La mezcla es moldeada por compresión  
10 para formar núcleos de grageas. Peso del núcleo: 50 mg.  
Molde de compresión: 5 mm abovedado.

Los núcleos de grageas así preparadas son revestidos,  
según un método de por sí conocido, con una envoltente  
que consiste esencialmente en azúcar y talco. Al  
15 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- $\left[ \begin{array}{c} 5,4-c \end{array} \right]$ piridina por gragea.  
20 Las grageas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de  
cera de abejas. Peso de la gragea: 100 mg.

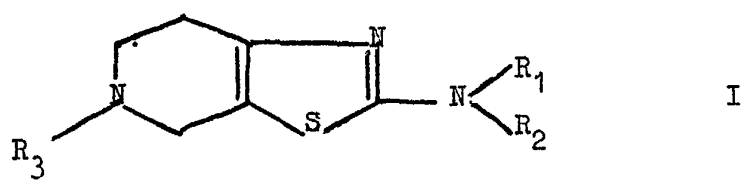
Esta solicitud que corresponde a la presentada  
en la República Federal de Alemania, el 16 de Enero de  
1967, con el número T 32.993 IVd/12p, se acoge a los be-  
25 neficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



- 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:

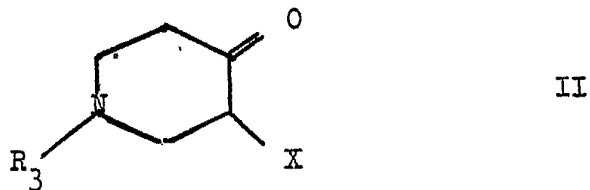
1.- Procedimiento para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinas de la fórmula general I,



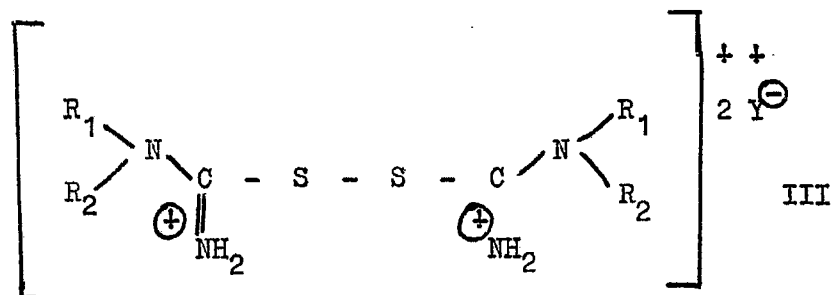
en la que R<sub>1</sub> significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o ácido sulfónico alifático o aromático; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenoilo con 3 a 6 átomos de carbono o un radical aralcoholo con 7 a 9 átomos de carbono, en que los anillos aromáticos pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcoholo, alcoxi, alcoholenodioxi, alcoholitio, alcoholisulfonilo, o acilamino, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos



o inorgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de ácido halohídrico de una piperidona-(4) de la fórmula general II,



5 en la que el radical  $R_3$  posee los significados antes citados, y X significa un átomo de hidrógeno, con un disulfuro de formamidina de la fórmula general III,



en la que el radical  $R_2$  posee el significado anterior, el radical  $R_1$  es un átomo de hidrógeno e  $Y^-$  es un anión de un ácido orgánico o inorgánico, y en el caso en que se  
 10 deseen compuestos de la fórmula I, en los que  $R_1$  es un grupo acilo de un 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 ob-  
 15 tenidos, 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 porque la reacción se realiza en un disolvente.

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

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

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

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

Madrid, 22 MAR 1968

P.A.

Alonso de Elzabara  
Por Poder