

P.- 37.250

Case 5/349 III

## Memoria descriptiva



26 MAR 1968

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GmbH.

entidad / de nacionalidad alemana

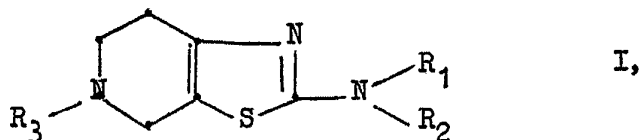
con domicilio en Biberach/Riss, República Federal Alemana

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 4,5,6,7-TETRAHI-  
DRO-TIAZOLO $\sqrt{5}$ , 4-c $\sqrt{7}$ PIRIDINAS" (Clase Internacional CO7d)



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



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:  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un radical acilo de un ácido carboxílico o un ácido sulfónico aromático o alifático;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 6 átomos de carbono, y  $R_3$  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.

25

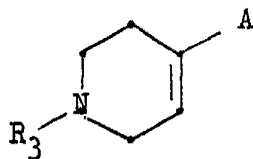
Se ha encontrado ahora que se pueden preparar los compuestos de la fórmula general I también de la siguiente manera:

30

Por reacción con bromo de derivados de piperidina de la fórmula general II



26

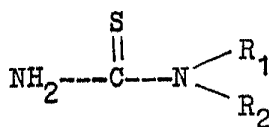


II,

5

en la que el resto  $R_3$  posee las significaciones indicadas al principio y el simbolo A representa un grupo alcoxi o un grupo amino disustituído de cualquier manera y, a continuación, con una tiourea sustituida de la fórmula III

10



III,

15

en la cual el resto  $R_2$  es como se ha definido antes y  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno. Ventajosamente, la bromación se realiza en un disolvente orgánico anhidro, por ejemplo en cloruro de metileno, de preferencia a temperaturas entre  $-20^\circ$  y  $-50^\circ$ . Las tioureas de la fórmula III se disuelven antes de su adición en un disolvente apropiado, por ejemplo, en dimetilformamida, y la reacción del producto intermedio bromado, no aislado, con una tiourea de la fórmula III, tiene lugar ventajosamente a temperaturas entre  $0^\circ$  y la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

20

25

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, los mismos, si se desea, pueden ser transformados después, con agentes acilantes, de manera en si 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.

30



Por otra parte, los compuestos de la fórmula I en los cuales  $R_1$  significa 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 tartátrico, ácido cítrico, ácido adípico, ácido maleico o ácido fumárico.

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

Las tioureas de la fórmula III empleadas son ya conocidas por la bibliografía o bien pueden prepararse por los métodos usuales (véase Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, volumen 9, 884-897 (1.955)).

Las piperidona-(4)-enaminas de la fórmula general II, conocidas en parte por la bibliografía, pueden obtenerse por métodos en sí conocidos, por ejemplo por condensación de piperidonas-(4) con aminas secundarias (M.E. Herr, F.W. Heyl, J. Amer. Chem. Soc. 74, 3.627 (1.952)) o a través de los correspondientes compuestos de amina por disociación térmica de un resto amino (C. Mannich, H. David-  
sen, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2106 (1.936)).



Los derivados de 4-alcoxi-1,2,3,6-tetrahidro-pi-  
ridina de la fórmula general II no son conocidos por la  
bibliografía. La preparación, se lleva a cabo a partir de  
sales de piperidona -(4) en presencia de cantidades cata-  
líticas de ácidos por reacción con alcoholes que, con  
5 agua, forman una mezcla azeotrópica.

La preparación de los nuevos materiales de par-  
tida se describirá por medio de ejemplos de realización.

Los nuevos compuestos de la fórmula I y sus sa-  
les poseen valiosas propiedades terapéuticas y, en espe-  
cial, poseen acción sedante, analgésica, antiflogística,  
antipirética y depresora de la presión sanguínea.

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

Ejemplo 1

Diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-propil-tia-  
zolo/5,4-c7-piridina.

a) 1,2,3,6-tetrahidro-1-n-propil-4-n-butoxi-piridina

70,6 g de 1-propil-piperidona-(4) (0,5 moles),  
81,4 g de n-butanol (1,1 moles) y 125 g de ácido p-tolue-  
nosulfónico. 2 H<sub>2</sub>O (0,55 moles) se hierven durante 15 ho-  
ras en 400 ml de benceno, retirando de la circulación el  
agua de reacción formada. A continuación, la mezcla de  
reacción es incorporada agitando en una solución de 23 g  
de hidróxido sódico en 200 c.c. de agua, extraída tres ve-  
ces con éter, secándose y fraccionándose la fase etérica.  
P. de eb. 11 mm 126-128°, aceite amarillo claro.

Rendimiento: 80 g (81% de la teoría)

b) 19,7 g de 1,2,3,6-tetrahidro-1-n-propil-4-n-butoxi-pi-  
ridina (0,1 moles) se disuelven en 100 c.c. de cloruro de



metileno absoluto y se añade a gotas, agitando, a -50°, una mezcla de 16 g de bromo (0,1 moles) y 20 c.c. de cloruro de metileno absoluto. A 0° tiene lugar la adición de 7,6 g de tiourea, disueltos en 50 c.c. de dimetilformamida absoluta, calentándose a continuación durante dos horas a ebullición suave (temperatura del baño: 80°). Después de dejar reposar durante la noche, se añade mucho éter, se separa la sustancia muy viscosa formada, se disuelve en agua y la solución alcalinizada se extrae con éter. Después de secar la fase etérica se filtra, recibe la adición de ácido clorhídrico etérico en exceso, se filtra con succión el precipitado resultante y se recristaliza en metanol.

P. de f 236°

5

10

Rendimiento: 3,5 g (13% de la teoría)

15

Ejemplo 2

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

a) 1,2,3,6-tetrahidro-1-alil-4-n-butoxi-piridina

A partir de N-alil-piperidona-(4) y butanol normal, de manera análoga al ejemplo 1a)

20

P. de eb. 12: 135-140°, aceite incoloro

b) a partir de 1,2,3,6-tetrahidro-1-alil-4-n-butoxi-piridina y N-etil-tiourea, de manera análoga al ejemplo 1b, en etanol: cristales incoloros de p. de f. 212-213°.

25

Ejemplo 3

Diclorhidrato de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-5-alil-tiazolo/5,4-c/piridina

La solución de 49,6 g (0,356 moles) de 1-alil-piperidona-(4) y 31,0 g (0,356 moles) de morfolina en 100 ml de benceno se calientan en el separador de agua en at-

30



20

5 mósfera de nitrógeno durante seis horas a ebullición. Du-  
 rante este período se separan 5,7 ml de agua. Se concen-  
 tra la solución por evaporación en el vacío. La destila-  
 ción del residuo da 50,7 g (68% de la teoría) del produc-  
 to con p. de eb. 0,2 90-94°:

b) A una temperatura interna de -35° se añaden a gotas len-  
 tamente 19,2 g (0,12 moles) de bromo a la solución de 25,0 g  
 (0,12 moles) de 1-alil-4-morfolino-1,2,3,6-tetrahidropiri-  
 10 dina en 150 ml de cloruro de metileno. A continuación y  
 a -10°, se añade la solución de 9,1 g (0,12 moles) de tio-  
 urea en dimetilformamida absoluta. Después de dejar repo-  
 sar durante dos días, se separa por filtración el preci-  
 pitado formado, se le disuelve en un poco de agua y, a 0°  
 se incorpora a gotas esta solución en KOH al 50%. Se ex-  
 15 trae la base con cloroformo y, en solución metanólica, se  
 transforma en el diclorhidrato mediante HCl etérico. Se  
 recristaliza en metanol y se obtienen 8,8 g (27% de la teo-  
 ría) con p. de f. 212-215°.

Calc: C 40,30 H 5,64 N 15,67 Cl 26,44 S 11,95  
 20 Hall: 40,05 5,75 15,65 26,20 12,15

Ejemplo 4

2-etilamino-4,5,6,7-tetrahidro-5-(2-feniletíl)-tiazolo  
5,4-c/piridina

a) 1-(2-feniletíl)-4-morfolino-1,2,3,6-tetrahidropiridina  
 25 25,0 g (0,12 moles) de 1-(2-feniletíl)-piperido-  
 na-(4) y 14,0 g (0,16 moles) de morfolina se disuelven en  
 250 ml de benceno. Se añade ácido p-toluenosulfónico con  
 la punta de la espátula y se calienta en el separador de  
 agua hasta que termine la separación de agua. Al concen-  
 30 trar la solución por evaporación en el vacío cristaliza



el producto. Por recristalización en ciclohexano se obtienen 21,0 g (63% de la teoría) de p. de f. 74-76°.

b) A la solución de 21,0 g (0,077 moles) de 1-(2-feniletil)-4-morfolino-1,2,3,6-tetrahidropiridina en cloruro de metileno, a -30° y en atmósfera de nitrógeno, se añaden a gotas 12,4 g (0,077 moles) de bromo. Una vez que la mezcla de reacción se ha calentado a 0°, se añade la solución de 8,1 g (0,077 moles) de N-etil-tiourea absoluta y se deja reposar durante 24 horas a 20°. El precipitado de sal resultante se separa por filtración y se añade a KOH al 50%. Se recoge la base en éter y se recristaliza en éter. Se aislan 5,5 g (25% de la teoría) de la sustancia pura con p. de f. 114-116°.

Calc: C 66,88 H 7,37 N 14,62 S 11,14

Hall: 66,50 7,30 14,40 11,50

#### Ejemplo 5

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

#### a) 1-propil-4-morfolino-1,2,3,6-tetrahidropiridina

A la suspensión de 40 g de carbonato potásico anhidro en 87,0 g (1,0 moles) de morfolina se añaden a gotas lentamente, a 20°, 70,6 g (0,5 moles) de 1-propil-piperidona-(4) produciéndose un débil calentamiento. Se agita todavía durante 5 horas a 20° y se separa por centrifugación el carbonato potásico. La solución se somete en el vacío de la trompa de agua, a 70°, a una destilación de descomposición. Terminada la separación de la morfolina se destila el residuo y se obtienen 40,6 g (39% de la teoría del producto con p. de eb. 0,1 113-115°

b) A la solución de 13,0 g (0,062 moles) de 1-propil-4-



5 morfolino-1,2,3,6-tetrahidropiridina en cloruro de metileno anhidro se le añaden a gotas, a  $-30^{\circ}$ , 9,6 g (0,06 moles) de bromo, de modo que la temperatura interna no sobrepase  $-20^{\circ}$ . Se deja calentar hasta  $0^{\circ}$ , se añade a gotas a  $0^{\circ}$ - $5^{\circ}$  la solución de 4,55 g (0,06 moles) de tiourea en dimetilformamida absoluta y se deja en reposo durante dos días a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separa por filtración y se disuelve en agua. La solución acuosa se añade a gotas a lejía potásica al 50%, se separa el producto por filtración, se disuelve en cloroformo, y por la adición de ácido clorhídrico etérico se transforma en el diclorhidrato que se recristaliza en ácido acético glacial. Se obtienen 6,2 g (38% de la teoría) de P. de f.  $236^{\circ}$ .

15 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.

Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunas formas de preparación farmacéuticas, o preparados farmacéuticos.

25 Ejemplo I. Grageas con 5 mg de diclorhidrato 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
30	Lactosa	33,5 mg



Fécula de maiz	10,0	mg
Gelatina	1,0	mg
Estearato de magnesio	0,5	mg
	<hr/>	
	50,0	mg

5                    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 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.

15                   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

20                   Ejemplo II.- Gotas con 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-piridina por 1 ml.

Composición: 100 ml de solución para goteo contienen:

25	Ester metílico del ácido para-oxibenzoico	0,035	g
	Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,015	g
	Anisol	0,05	g
	Mentol	0,06	g
	Etanol puro	10,0	g
30	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-piridina	0,5	g



26

	Acido cítrico	0,7 g
	Fosfato de sodio secundario . 2 H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Diclamato de sodio	1,0 g
	Glicerina	15,0 g
5	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).

Las sustancias tampón, la sustancia activa y el ciclamato de sodio son disueltos en agua destilada y se añade glicerina (Ejemplo V). La solución del Ejemplo I es introducida en la solución del Ejemplo V y la mezcla es completada con agua destilada hasta el volumen dado. La solución para goteo acabada es filtrada a través de un filtro apropiado. La preparación y el envasado de la solución para goteo deben tener lugar con protección contra la luz y con paso de gas protector.

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 diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/ piridina.

Un cono de supositorio contiene:

25	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 Witsol W 45)	1.690,0 mg
		<hr/>
		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. Peso de los conos de supositorios: 1,7 g.

5

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

1 ampolla contiene:

10

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

15

Procedimiento de preparación: En el agua hervida y enfriada con paso de gas CO<sub>2</sub>, se disuelven sucesivamente las sustancias tampón, la sustancia activa, así como el pirosulfito de sodio. Se completa con agua hervida hasta el volumen dado, y se filtra para dejarlo exento de pirógenos.

20

El envasado o llenado: en ampollas de color par- do con paso de gas protector. Esterilización: durante 20 minutos a 120°C.

25

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

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

30

Un núcleo de grageas contiene:

26



	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
5	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo I.

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

15	Composición: 100 ml contienen:	
	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 <sub>2</sub> O	0,3 g
20	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
	Esencia o aroma de frambuesa natural	0,6 g
25	Etanol puro	2,0 g
	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 sustan-



oias 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

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

10

Ejemplo VII.- Supositorios con 2 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/piridina.

Un cono de supositorios contiene:

15

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

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

20

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

Composición 100 ml de jarabe contienen:

25

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/piridina	0,01 g
Azúcar	70,0 g
Acido nítrico	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
Ester propílico del ácido para-oxibenzoico	0,03 g
Rojo para comestible	0,007 g

30

26 MAR



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

5 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.

10 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
Masa para conos de supositorios (por ejemplo Witepsol W 45)	999,0 mg
	<hr/> 1000,0 mg

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo

III. Peso de cono de supositorio: 1,0 g.

20 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

Un cono de supositorios contiene:

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

Procedimiento de preparación: Análogo al Ejemplo

30

VI. Peso del cono de supositorios: 1,72 g.



Ejemplo XI.- 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-tetrahidro-tiazolo-5,4-c/piridina	0,05 g
	Clorhidrato de 1-(p-clorofenil)-2,3-dimetil-4-dimetilamino-butanol-(2)	0,4 g
5	Fosfato de codeína	0,05 g
	Azúcar	65,0 g
	Acido cítrico,	0,7 g
	Fosfato de socio secundario. 2H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Benzoato de sodio	0,2 g
10	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
20	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 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-tetrahydro-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.

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

Un núcleo de gragea contiene:

10	Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahydro-tiazolo-5,4-c/piridina	5,0 mg
	2,6-bis-(dietanolamino)-4,8-dipiperidino-pirido-5,4-d/pirimidina	25,0 mg
	Digoxina	0,25 mg
	Lactosa	61,75 mg
15	Fécula de patata	25,0 mg
	Poli(vinil pirrolidona)	2,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/> 120,0 mg

20 Procedimiento de preparación: La mezcla íntima de las sustancias activadas con lactosa y fécula de patata es granulada con una solución al 10% de la poli(vinil-pirrolidona) 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 barniza-

25

30



das 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/5,4-c/piridina y 10 mg de fosfato de codeína.

Una cápsula contiene:

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo-5,4-c/piridina	5,0 mg
Fosfato de codeína	10,0 mg
Acido tartárico	1,0 mg
Fécula de maiz	84,0 mg
	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-tetrahidro-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
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.



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:

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

10

Diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo- $\sqrt{5,4-c}$ /piridina en la envolvente de gragea. 5,0 mg

15

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 tamiz antes citado, y es mezclado con estearato de magnesio. La mezcla es moldeada por compresión para formar núcleos de grageas. 20  
Peso del núcleo; 50 mg. Molde de compresión: 5mm, abovedado.

20

25

Los núcleos de grageas así preparados son revestidos, según un método de por sí conocido, con una envolvente que consiste esencialmente en azúcar y talco. Al comienzo de este procedimiento se aplica sobre los núcleos de grageas húmedos, que giran en el reactor o recipiente, la cantidad de polvo de material activo al 66% con talco que corresponde a 5 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-propil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo/5,4-c/piridina por gragea. 30

30



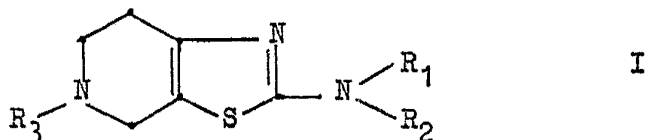
Las grageas son pulimentadas o barnizadas con ayuda de cera de abejas. Peso de gragea: 100 mg.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 16 de enero de 1967 con el número T 32993 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### NOTA

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:

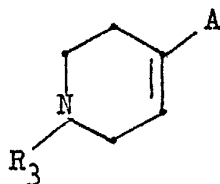
1.- Procedimiento para la preparación de 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridinas de la fórmula general I,



en la que  $R_1$  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 alqueno con 3 a 6 átomos de carbono, o un radical alcoholo con 7 a 9 átomos de carbono, en que los anillos aro-

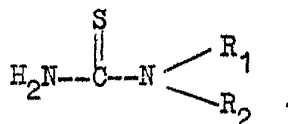


máticos pueden estar sustituidos eventualmente por átomos de halógeno, grupos alcoholo, alcoxi, alcoholenodioxi, alcohol tio, alcohol sulfonilo o acilamino, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado por que se hace reaccionar con bromo, en un disolvente orgánico inerte anhidro, a un derivado de piperidina de la fórmula general II,



II

en la que el radical  $R_3$  es tal como se ha definido anteriormente y A representa un grupo amino disustituído de cualquier manera, o un grupo alcoxi, y subsiguientemente se hace reaccionar con una tiourea de la fórmula III,



III

en la que el radical  $R_2$  tiene el significado antes citado en la iniciación, y el radical  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, 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 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, ca-  
racterizado por que la bromación se realiza a temperatu-  
ras por debajo de 0°C.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-  
racterizado por que la reacción con una tiourea de la  
fórmula III se realiza a temperaturas entre 0°C y la tem-  
peratura 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 an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

26 MAR 1968

15

P.A.  
Alberto de Elizalde  
Por Poder