

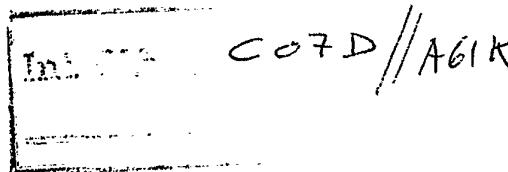
426123

20 FEB 1974

P.- 57.467

1347/1/F/E

MEMORIA DESCRIPTIVA



para solicitar 1er. CERTIFICADO DE ADICION en ESPAÑA

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, Paris-7^e,
Francia .

por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente
principal n^o 369.646, concedida el 7 de Noviembre de
1970, por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERI
VADOS DE ACIDO 5-TIAZOL-CARBOXILICO"
(Clase Internacional C07d)

17-5-74.

En la Patente Española Nº 369.646, se ha descrito un procedimiento de preparación de ácidos 2-alcohol-5-tiazol-carboxílicos, de sus sales y de sus ésteres que responden a la fórmula I :

5



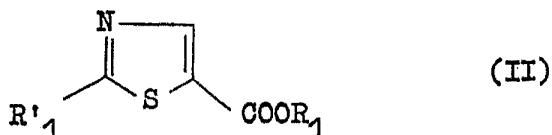
10 en la que R representa hidrógeno, un átomo de metal alcalino, el resto monovalente de una base orgánica o un radical alcoholo sustituido o no sustituido, y

R' representa una cadena alcohólica lineal que posee de 3 a 12 átomos de carbono.

15

La presente invención tiene por objeto a) la preparación de nuevos derivados del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico de fórmula II :

20



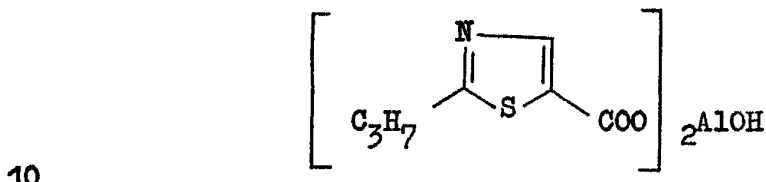
en la que R'1 representa un grupo propilo y

R1 representa un grupo 2,3-isopropilideno dioxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo

25

17-5-74.

morfolinoetilo eventualmente salificado, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo o un grupo metilo, y
 b) la preparación del 2-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio y de la sal básica de aluminio del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico, de fórmula :



Entre los compuestos obtenidos según la invención se pueden citar en especial los descritos en la parte experimental.

15 Se pueden preparar los nuevos derivados del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico de fórmula II, el 2-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio y la sal básica de aluminio del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico, según los métodos conocidos.

20 Así pues, los compuestos de fórmula II pueden ser obtenidos por acción del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico o un derivado funcional de este ácido sobre un alcohol de fórmula $R_2\text{OH}$, en la que R_2 representa un grupo 2,3-isopropilidendioxipropilo, un grupo morfolinoetilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo o

25
17-5-74.

un grupo metilo, para obtener un compuesto de fórmula III:

5



en la que R'_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado, y se somete este último, cuando $R_2 = 2,3$ -isopropilidendioxipropilo, a una hidrólisis ácida para obtener un compuesto de fórmula II con $R_1 = 2,3$ -dihidroxipropilo, o se somete el compuesto de fórmula III, cuando $R_2 =$ morfolinoetilo, a la acción de un agente salificante para obtener la sal correspondiente.

15

El 2-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio puede ser obtenido por la acción del óxido de calcio sobre el ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico.

20

La sal básica de aluminio del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico puede ser obtenida por la acción del hidróxido de aluminio o del isopropilato de aluminio sobre el ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico.

Por ejemplo, se puede hacer reaccionar el ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico y el isopropilato de aluminio en el seno de etanol acuoso.

25

También se puede hacer reaccionar en el seno de dimetilsulfóxido, el ácido 2-propil-5-tiazol-car-

17-5-74.

boxílico y el isopropilato de aluminio, y someter el producto obtenido de este modo a un tratamiento por agua para obtener la sal básica de aluminio del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico.

5 Los productos obtenidos según la invención poseen propiedades farmacológicas interesantes. Presentan, en especial, una actividad hipolipemiente. Algunos de ellos presentan igualmente una actividad va sodilatadora.

10 Estos productos pueden ser empleados como medicamentos y, como tales, son utilizables en terapéutica, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperlipemia aguda o crónica, de la ateromatosis, de las esteatosis hepáticas o tóxicas y de las nefrosis lipoideas.

15 Estos productos pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, por lo menos uno de dichos productos.

20 Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas por vía parenteral, oral o rectal.

25 A este efecto, dichas composiciones pueden ser presentadas en forma de soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, sellos, cápsulas, gránulos, emulsiones, jarabes o supositorios.

17-5-74.

La posología varía especialmente en función de la vía de administración y del efecto terapéutico buscado. Por ejemplo, en el adulto, puede variar entre 0,25 g y 2,5 g de principio activo por día.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla no obstante.

Ejemplo 1: 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de 2,3-isopropilidendioxipropilo.

10 Se disuelven 10 g de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de etilo en 66 g de 2,3-isopropilidendioxipropan-1-ol, después se añaden 0,57 g de una suspensión al 50% de hidruro de sodio en aceite de parafina. Se calienta durante dos horas a 65^o-70^oC bajo una presión de 5 cm de mercurio. Se evapora a presión reducida. El residuo se vuelve a tomar con 700 cm³ de éter y 100 cm³ de agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo y se evapora el éter. El residuo se purifica por destilación. Se obtiene el 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de 2,3-isopropilidendioxipropilo. Punto de Ebullición = 140^oC (0,1 mm de Hg), $n_D^{23} = 1,4996$.

15 El 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de etilo puede ser preparado del siguiente modo:

25 Se disuelven 30 g del ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico en 400 cm³ de etanol. Se hace pasar

17-5-74.

una corriente de gas clorhídrico durante cuatro horas manteniendo la temperatura entre 25º y 30ºC. Se deja en contacto durante una noche, después se evapora a sequedad, y se vuelve a tomar el residuo oleoso con 250 cm³ de una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio. Se extrae con éter y se lavan con agua los extractos hasta neutralidad. Se seca, se trata con carbón activo, se filtra y se evapora a sequedad en vacío. Se recogen de este modo 33,1 g de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de etilo en forma de un aceite amarillo, o sea un rendimiento del 95%.

Se purifica el éster por destilación fraccionada. Se separan de este modo 31,2 g de producto puro que destila a 139º-140ºC bajo 16 mm de Hg.

El 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de etilo se presenta en forma de un líquido de índice de refracción $n_D^{22,5} = 1,5025$.

Ejemplo 2 : 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de 2,3-dihidroxi-propilo

Se disuelven 7,5 g del producto obtenido en el ejemplo anterior en 38 cm³ de etanol y se añaden 30 cm³ de ácido clorhídrico 2N a temperatura inferior a 25ºC. Se deja en contacto durante dos horas y media, y después se extrae con cloruro de metileno. Se lavan los extractos hasta neutralidad, se seca y se evaporan

17-5-74.

los disolventes. Se recristaliza el residuo en éter isopropílico. Se obtienen 4 g de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de 2,3-dihidroxipropilo. Punto de fusión = 71°C.

5 Ejemplo 3: 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de terc-butilo

Se disuelven 8,5 gramos de ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico en 120 cm³ de piridina. Se añaden progresivamente 19 g de cloruro de paratoluensulfonilo, se agita durante diez minutos a temperatura ambiente, y se añade gota a gota 3,85 g de terc-butanol, a temperatura comprendida entre 0°C y 5°C. Se agita a continuación durante treinta minutos a 0°C, se deja en contacto durante una noche a temperatura ambiente y después se vierte la mezcla reaccionante en 750 cm³ de hielo. Se agita, se acidifica hasta pH = 4 por adición de ácido sulfúrico diluido, se extrae con éter, se lavan los extractos, se secan y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo oleoso por destilación y se obtienen 7,8 g de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de terc-butilo. Punto de Ebullición 140°C-142°C (11 mm de Hg); $n_D^{22} = 1,4903$.

10
15
20

Ejemplo 4 : 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de metilo

Se disuelven 30 g de ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico en 400 cm³ de metanol y se hace

25

17-5-74.

borbotear gas clorhídrico durante ocho horas. Se deja en contacto durante una noche y después se evapora el metanol. Se añaden al residuo 300 cm³ de una solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y se extrae con éter. Se lavan los extractos con agua, se secan y se evapora el éter. Se purifica el residuo oleoso por destilación. Se obtienen 28,6 g de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de metilo. Punto de ebullición = 129°C (14 mm de Hg), n_D²¹ = 1,5128.

10 Ejemplo 5 : 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de bencilo

Se disuelven 8,5 g de ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico y 5,4 g de alcohol bencílico en 75 cm³ de tetrahydrofurano. Se introducen progresivamente a 0°C, 10,3 g de dicitclohexil-carbodiimida en solución en 75 cm³ de tetrahydrofurano. Después de veintidós horas de contacto a temperatura ambiente, se elimina por filtración la parte insoluble. Se evapora el filtrado. El residuo se vuelve a tomar con éter. Se elimina la parte insoluble, después se lava el filtrado con una solución de bicarbonato de potasio al 10% y después con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo y se evapora a sequedad. Por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con la mezcla acetato de etilo-ciclohexanona (3:7), se separa el producto de R_f 0,41 y se obtienen 4 g de 2-n-propil-5-tiazol-car-

25
17-5-74.

boxilato de bencilo. $n_D^{20} = 1,5547$.

Ejemplo 6: 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de β -morfoli-
noetilo, así como su clorhidrato

5 Se disuelven 6,5 g de 2-n-propil-5-tiazol-
-carboxilato de metilo en 13,8 g de N- β -hidroxietilmor-
folina y se añaden 0,388 g de una suspensión al 50% de
hidruro de sodio en aceite mineral. Se calienta durante
dos horas a 65°C bajo una presión de 4 cm de mercurio.
Se evapora bajo presión reducida el exceso de N- β -hidro
10 xietilmorfolina, se vuelve a tomar el residuo con 90 cm³
de ácido clorhídrico 1N y se alcaliniza hasta pH = 8 me
diante la adición de 250 cm³ de una solución al 5% de
bicarbonato de potasio.

15 Se extrae con éter, se lavan los extrac-
tos con agua, se secan y se evapora el disolvente. Se
obtienen 7,3 g de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de
 β -morfolinoetilo.

20 Se disuelve el producto obtenido en 10 cm³
de etanol y se añade la cantidad equivalente de ácido
clorhídrico 3,74N. Se evapora el etanol y se recristali
za el residuo en isopropanol para obtener 6,3 g de clor
hidrato de 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de β -morfoli
noetilo. Punto de fusión = 180°C.

Ejemplo 7 : 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio

25 Se disuelven 10 g de ácido 2-n-propil-5-

17-5-74.

-tiazol-carboxílico en 100 cm³ de etanol de 95% y se añaden a 50°C, agitando, 1,63 g de CaO. Se calienta a 80°C durante una hora, se elimina la parte insoluble por filtración, y se añaden 500 cm³ de éter. Se guarda a 0°C durante una noche. Se separa por filtración y se obtiene después de secar el 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio, punto de fusión > 250°C.

Análisis : C₁₄H₁₆N₂O₄S₂Ca

Calculado: % de C 44,19 % de H 4,24 % de N 7,36 % de S 16,85

10 Encontrado: 43,9 4,4 7,4 17

Ejemplo 8 : Sal básica de aluminio del ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico.

Se lleva a reflujo con agitación, una mezcla de 10,2 g de ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico y 4,1 g de isopropilato de aluminio en 100 cm³ de etanol de 95%. Se mantiene a reflujo durante dieciocho horas y se enfría la mezcla. Se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco que se disuelve en cloruro de metileno; se obtiene de este modo una solución que se diluye en 600 cm³ de éter. Se lleva la solución obtenida a 0°C durante veinticuatro horas y se mantiene seguidamente a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Se filtra con succión y se obtienen después de secar 5,9 g de sal básica de aluminio del ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico.

25
17-5-74.

Análisis: (C₁₄H₁₇N₂O₅S₂Al)

Calculado: % de C 43,74 % de H 4,46 % de N 7,29 % de S 16,68

Encontrado: 43,7 4,4 6,9 16,7

Ejemplo 9 : Sal básica de aluminio del ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico.

5 Se mantiene a 60°C durante cinco horas una mezcla de 5,1 g de ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico, 2 g de isopropilato de aluminio y 15 cm³ de dimetilsulfóxido. Se deja a continuación en reposo durante cuarenta y ocho horas la solución obtenida, vertiéndola seguidamente en 200 cm³ de agua. Se filtra el precipitado formado, se lava y se seca. Se obtiene de este modo la sal básica de aluminio del ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico.

10

Análisis : (C₁₄H₁₇N₂O₅S₂Al)

15 Calculado: % de C 43,74 % de H 4,46 % de N 7,29 % de S 16,68

Encontrado: 43,6 4,4 7,1 16,6

Ejemplo 10 : Preparación de una solución inyectable

Se preparó una solución inyectable de fórmula:

20

- 2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de
2,3-dihidroxi-propilo..... 250 mg
- Excipiente acuoso..... e.s.p. 4 cm³

Ejemplo 11: Preparación de comprimidos

Se prepararon comprimidos de fórmula:

25

-2-n-propil-5-tiazol-carboxilato de terc-butilo.. 500 mg
Excipiente, cantidad suficiente para un comprimido terminado de..... 750 mg

17.5.74.

(Detalle del excipiente : lactosa, almidón, talco, estearato de magnesio).

Ejemplo 12 : Preparación de comprimidos

Se prepararon comprimidos de fórmula:

5 Sal básica de aluminio del ácido 2-n-propil-
-5-tiazol-carboxílico..... 500 mg
Excipiente, cantidad suficiente para un com-
primido de..... 750 mg

10 (Detalle del excipiente: lactosa, almidón,
talco, estearato de magnesio).

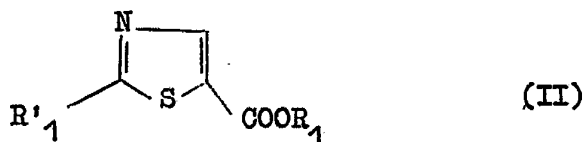
15 La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Francia, el 11 de Mayo de 1973, bajo el N^o 73-17070 y 26 de Marzo de 1974, bajo el N^o 74-10277, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

18 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de 1er. Certificado de Adición en España, son
17.5.74.

los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 369.646 concedida el 7 de Noviembre de 1970 por: "Un procedimiento de preparación de los derivados de ácido 5-tiazol-carboxílico" según las cuales para la preparación de a) de nuevos derivados del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico de fórmula II



10 en la que R'1 representa un grupo propilo y R1 representa un grupo 2,3-isopropilidendioxipropilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo morfolinoetilo eventualmente salificado, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo o un grupo metilo, y b) del 2-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio y de la sal básica de aluminio del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico, dichas mejoras están caracterizadas porque se somete o bien el ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico o un derivado funcional de este ácido, a la acción de un alcohol de fórmula R2OH, en la que R2 representa un grupo 2,3-isopropilidendioxipropilo, un grupo morfolinoetilo, un grupo bencilo, un grupo

17-5-74.

terc-butilo o un grupo metilo, para obtener un compuesto de fórmula III:



5 en la que R'_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado, y se somete este último, cuando $R_2 = 2,3$ -isopropilidendioxi-propilo, a una hidrólisis ácida, para obtener un compuesto de fórmula II con $R_1 = 2,3$ -dihidroxipropilo, o se somete el compuesto de fórmula III, cuando R_2 -morfolinoetilo, a la acción de un agente salificante para obtener la sal correspondiente; o bien el

10 ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico, a la acción de óxido de calcio para obtener el 2-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio, o a la acción de isopropilato de aluminio o de hidróxido de aluminio, para obtener la sal básica de aluminio del ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico.

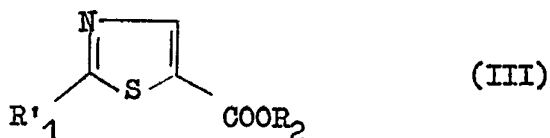
15

2a.- Mejoras según la reivindicación 1a, caracterizadas porque se somete o bien el ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico o un derivado funcional de este ácido, a la acción de un alcohol de fórmula R_2OH , en

19

17-5-74.

la que R_2 representa un grupo 2,3-isopropilidendioxi-propilo, un grupo morfolinoetilo, un grupo bencilo, un grupo terc-butilo o un grupo metilo, para obtener un compuesto de fórmula III:



5 en la que R'_1 y R_2 tienen el significado anteriormente indicado, y se somete este último, cuando $R_2 = 2,3$ -isopropilidendioxi-propilo, a una hidrólisis ácida para obtener un compuesto de fórmula II con $R_1 = 2,3$ -dihidroxipropilo, o se somete el compuesto de fórmula III, cuando $R_2 =$ morfolino-etilo, a la acción de un agente salificante para obtener la sal correspondiente, o bien el ácido 2-propil-5-tiazol-carboxílico, a la acción de óxido de calcio para obtener el 2-propil-5-tiazol-carboxilato de calcio.

15 3a.- Mejoras según la reivindicación 1a, caracterizadas porque se somete el ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico a la acción de isopropilato de aluminio o de hidróxido de aluminio y se obtiene la sal básica de aluminio del ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxí-

19
17-5-74.

lico.

5 4a.- Mejoras según la reivindicación 3a, caracterizadas porque se hace reaccionar el ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico con isopropilato de aluminio y se obtiene el compuesto deseado.

5a.- Mejoras según la reivindicación 4a, caracterizadas porque se opera en el seno de etanol acuoso.

10 6a.- Mejoras según la reivindicación 3a, caracterizadas porque se hace reaccionar, en el seno de dimetilsulfóxido, el ácido 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico con isopropilato de aluminio, se somete el producto obtenido de este modo a un tratamiento de agua y se obtiene así la sal básica de aluminio del ácido
15 2-n-propil-5-tiazol-carboxílico.

7a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 369.646, concedida el 7 de Noviembre de 1970, por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS DERIVADOS DE ACIDO 5-TIAZOL-CARBOXILICO".

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

17-5-74.

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

Madrid, 28 Mayo 1974
P. A.

Alberto de Eizaburu
car. 10000
Alberto

17-5-74.
G.D.S.