

428020

-7 AGO 1974



P.- 58.183

n/nº 1606 E

CO7D/A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL-UCLAF

Sociedad Anónima francesa

con domicilio en 35, Boulevard des Invalides, París-7<sup>º</sup>,  
Francia

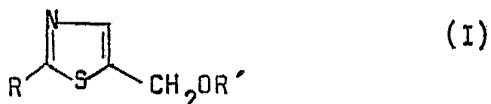
por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE  
TIAZOL-5-METANOL"

(Clase Internacional CO7d)

7 AGO 1971

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de tiazol-5-metanol, de fórmula I:

5



10

en la que R representa un radical alcoholo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono, y R' un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un radical acilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

15

R representa de preferencia un radical alcoholo lineal, y sobre todo un radical etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-undecilo; R' representa de preferencia un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y sobre todo el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo, o un resto acilo derivado de un ácido alifático saturado o insaturado, en particular de un ácido alcanoico tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico o undecílico, de un

25

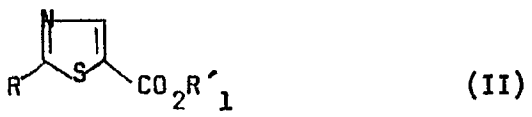


ácido cicloalcoholcarboxílico o (cicloalcohol)alcanoico, tal como, por ejemplo, el ácido ciclopropil-, ciclopentil- o ciclohexilcarboxílico, ciclopentil- o ciclohexilacético o -propiónico, del ácido benzoico o de un ácido  
5 fenil-alcanoico, tal como el ácido fenilacético o fenilpropiónico.

La invención se refiere sobre todo a la preparación de los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 3.

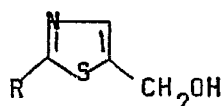
10 El procedimiento para preparar compuestos de fórmula I se caracteriza porque se somete un compuesto de fórmula II:

15



20 en la que R conserva el significado precedente, y R'1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, a la acción de un agente de reducción, y se obtiene un compuesto de fórmula I1:

25



(I<sub>1</sub>)

5

que se somete, llegado el caso, a la acción de un agente de eterificación o de esterificación, para obtener un derivado de fórmula I, en la que R' representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un radical acilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono..

10 Cuando R'<sub>1</sub> representa un radical alcoholo, se trata de preferencia de un radical alcoholo que contiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono.

15 Como agente de reducción se emplea, de preferencia, un hidruro mixto tal como el hidruro mixto de litio y aluminio, o el hidruro mixto de litio y boro; se puede emplear igualmente la acción del sodio en presencia de un alcohol tal como, por ejemplo, el metanol o etanol.

20 La reacción de reducción tiene lugar en el seno de un disolvente orgánico, de preferencia un éter como el tetrahidrofurano, éter etílico o dioxano.

En una forma de realización preferida del procedimiento de la invención:

25 - el agente de reducción utilizado es el hidruro mixto de



aluminio y litio

y se trabaja en el seno de tetrahidrofurano.

La reacción de esterificación de los com-  
puestos de fórmula  $I_1$  se realiza de preferencia por acción  
5 de un haluro de alcoholo, sobre todo de un cloruro o un  
yoduro de alcoholo, en presencia de un agente básico tal  
como Na ó HNa; puede ser realizada igualmente por acción  
de sulfatos, sulfitos o sulfonatos de alcoholo sobre los  
alcoholatos alcalinos de los compuestos de fórmula  $I_1$ ; tam-  
10 bién puede ser realizada por deshidratación entre los com-  
puestos de fórmula  $I_1$  y un alcohol, en presencia de ácido  
sulfúrico.

La reacción de esterificación de los com-  
puestos de fórmula  $I_1$  se realiza de preferencia mediante  
15 un ácido o un derivado funcional de ácido, por ejemplo un  
anhidrido de ácido o un haluro de ácido, sobre todo un  
bromuro o un cloruro de ácido.

Los compuestos de fórmula II utilizados al  
principio del procedimiento pueden ser preparados según el  
20 método indicado en la patente francesa 2.047.876.

Los compuestos de fórmula I están dotados  
de propiedades farmacológicas notables, y manifiestan so-  
bre todo interesantes propiedades hipolipémicas, así co-  
mo una acción vasodilatadora muy prolongada.

25 Estas propiedades les hacen aptos para

7 30.7.74

ser utilizados como medicamentos en medicina humana, sobre todo para el tratamiento de la hiperlipidemia, de las insuficiencias coronarias, de las insuficiencias cardiacas de origen ateromatoso, de los estados de angina crónica, y de las alteraciones funcionales de la hipertensión. La posología útil puede escalonarse, por ejemplo, entre 0,5 y 2,5 g por día, en adultos, en función de la vía de administración.

Los compuestos de fórmula I se utilizan por vía bucal, rectal o transcutánea. Pueden ser presentados en forma de comprimidos, de comprimidos revestidos, de sellos, de cápsulas, de granulados, de emulsiones, de jarabes, de supositorios y de solutos o de suspensiones inyectables.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula I.

A continuación, a título no limitativo, se darán ejemplos de utilización de la invención.

Preparación 1: 2-etil-tiazol-5-carboxilato de metilo

Se introducen 10,45 g de ácido 2-etil-tiazol-5-carboxílico en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se añade a la suspensión así obtenida una solución clorometilénica de diazo



metano, hasta ausencia de efervescencia. Se destila el  
cloruro de metileno y se filtra el aceite residual, so-  
bre sílice, con la mezcla benceno-acetato de etilo (1:1).  
Se obtienen 11,3 g de 2-etil-tiazol-5-carboxilato de meti-  
lo.

Preparación 2: 2-propil-tiazol-5-carboxilato de etilo

Se disuelven con agitación y con corrien-  
te de ácido clorhídrico 30 g de ácido 2-propil-tiazol-5-  
-carboxílico en 400 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto. Se mantiene  
la corriente de ácido clorhídrico durante una noche. Se  
evapora el etanol, se obtiene un residuo aceitoso que se  
recoge con carbonato potásico al 10% en presencia de éter.  
Se vuelve a extraer con éter y se lava con agua hasta pH = 6.  
Se seca y se obtiene un aceite amarillo que se purifica  
por destilación. Así se obtienen 31,2 g de 2-propil-tiazol-  
-5-carboxilato de etilo, cuyo punto de ebullición es de  
139°C-140°C, bajo una presión de 16 mm de mercurio.

Ejemplo 1: 2-etil-tiazol-5-metanol

Se disuelven bajo nitrógeno 11,3 g de 2-etil-  
-tiazol-5-carboxilato de metilo en 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofufu-  
rano anhidro. Se añaden a la solución 2,4 g de hidruro mix-



to de aluminio y de litio, manteniendo la temperatura a 20°C-25°C. La suspensión obtenida se calienta durante una hora y treinta minutos a reflujo. Se enfría y se destruye el exceso de hidruro con acetato de etilo. Se añade agua y se filtra con succión. Se empasta el precipitado con acetato de etilo, y luego con una mezcla de cloruro de metileno-metanol. Se lava el filtrado con agua, se seca y se evapora. Se obtienen 9,5 g de un aceite que se rectifica bajo presión reducida. Así se obtienen 10,4 g de 2-etil-tiazol-5-metanol, cuyo punto de ebullición es de 78°C, bajo una presión de 0,1 mm de mercurio.

Ejemplo 2: 2-propil-tiazol-5-metanol

Se introducen bajo agitación y borboteo de nitrógeno 5,8 g de hidruro mixto de aluminio y de litio en 150 cm<sup>3</sup> de éter anhidro. Se añade entonces gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 15,1 g de 2-propil-tiazol-5-carboxilato de etilo en 30 cm<sup>3</sup> de éter anhidro. Se mantiene la agitación durante dos horas, se enfría y se añaden 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, y luego 20 cm<sup>3</sup> de agua. Se decanta la fase orgánica tras haber filtrado el precipitado formado. Se seca la fase etérea sobre sulfato de magnesio. Se elimina el disolvente bajo presión re-

- 7 AGO



ducida, y se destila al residuo. Así se obtienen 6,2 g de 2-propil-tiazol-5-metanol, cuyo punto de ebullición es de 86°C, bajo una presión de 0,01 mm de mercurio.

5 Ejemplo 3: 2-hexil-tiazol-5-metanol

Trabajando de la misma manera que antes a partir de 2-hexil-tiazol-5-carboxilato de etilo, preparado según el método indicado en la solicitud de pa-  
10 tente francesa 2047876, se obtiene el 2-hexil-tiazol-5-  
-metanol, cuyo punto de ebullición es 130°C bajo una presión de 0,2 mm de mercurio.

Ejemplo de formas farmacéuticas

15

Cápsulas:

2-propil-tiazol-5-metanol	500 mg
polioxietilenglicol	cs

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 29 de Agosto de 1973, bajo el N° 73-31182, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

30.7.74



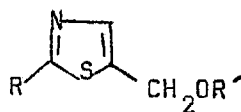
- REIVINDICACIONES -

5

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de tiazol-5-metanol, de fórmula I:



(I)

20

25 en la que R representa un radical alcohilo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono, y R' un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de car-

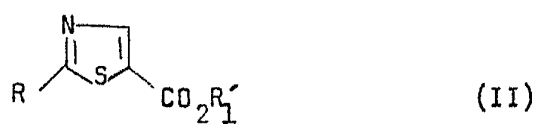
30.7.74

- 10 -



bono o un radical acilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, caracterizado porque se somete un compuesto de fórmula II:

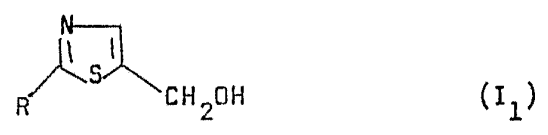
5



10

en la que R tiene el significado antes citado, y R'<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, a la acción de un agente de reducción, y se obtiene un compuesto de fórmula I<sub>1</sub>:

15



20

que se somete, llegado el caso, a la acción de un agente de esterificación o de esterificación, para obtener un derivado de fórmula I, en la que R' representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un radical acilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono.

25



-7 AGO. 1974



2ª.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de tiazol-5-metanol.

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

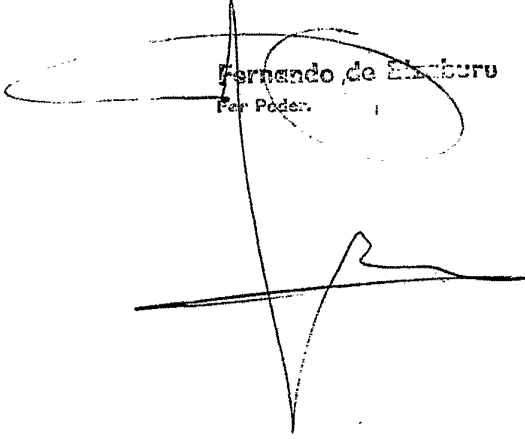
5 Esta Memoria consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

-7 AGO. 1974

Madrid,

P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por Poder.



10

15

20

25

30.7.74

EAS.-

