



31

444005

P.- 62.086

n/nº 160 6/1E

DERIVES DU

THIAZOL 5-METHANOL

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl. C07D/A61K

Para solicitar 1er CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de ROUSSEL UCLAF

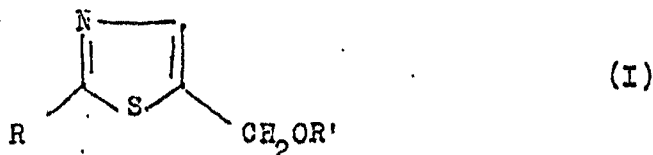
Sociedad anónima francesa

establecida en 35, Boulevard des Invalides, París, Francia

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE  
PRINCIPAL Nº 429.020 solicitada el 7 de Agosto de  
1974, por: "Procedimiento para preparar nuevos  
derivados de tiazol-5-metanol".



En la solicitud de patente española 429.020 del 7 de Agosto de 1.974, se han descrito nuevos derivados de tiazol-5-metanol de fórmula general I:



10 en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y R' representa un átomo de hidrógeno, 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.

15 En dicha fórmula, R representa preferentemente un radical alcohilo lineal y especialmente un radical etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-undecilo; R' representa preferentemente un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y especialmente el radical metilo, etilo, pro-  
20 pilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter.-butilo o un radical acilo derivado de un ácido alifático saturado o insaturado, en particular de un ácido alcanoico tal como ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico o undecílico, de un ácido cicloalcoholcarboxílico  
25 o (cicloalcohol)-alcanoico tal como, por ejemplo, ácido



3101

ciclopropil-, ciclopentil- o ciclohexil-carboxílico, ácido ciclopentil- o ciclohexil-acético o -propiónico, de ácido benzoico o de un ácido fenil-alcanoico, tal como ácido fenilacético o fenilpropiónico.

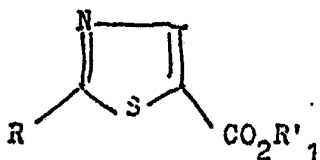
5

La solicitud de patente española nº 429.020 del 7 de Agosto de 1974, describe especialmente el 2-etil-tiazol-5-metanol, el 2-propil-tiazol-5-metanol y el 2-hexil-tiazol-5-metanol.

10

La mencionada solicitud de patente española nº 429.020 del 7 de Agosto de 1974 describe igualmente un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general I, caracterizado porque se somete a un compuesto de fórmula general II:

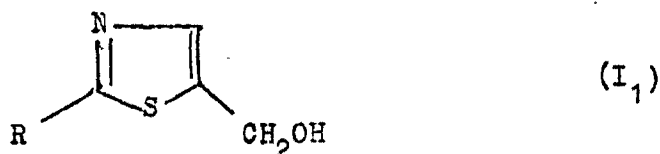
15



(II)

20

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



5           el que, en caso deseado, se somete a la acción de un  
          agente de eterificación o de esterificación para obtener  
          un derivado de fórmula general I en la cual R' represen-  
          ta un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de  
          carbono o un radical acilo que contiene de 1 a 12 átomos  
10           de carbono. Cuando R'<sub>1</sub> representa un radical alcohilo,  
          se trata preferentemente de un radical alcohilo que con-  
          tiene de 1, 2, 3, ó 4 átomos de carbono.

          Como agente reductor se emplea preferentemente  
          un hidruro mixto, tal como el hidruro mixto de litio y  
15           de aluminio, o el hidruro mixto de litio y de boro; se  
          puede emplear igualmente la acción de sodio en presen-  
          cia de un alcohol tal como por ejemplo metanol o etanol.

          La reacción de reducción tiene lugar en el se-  
          no de un disolvente orgánico, preferentemente un éter tal  
20           como tetrahidrofurano, éter etílico o dioxano. En un modo  
          de realización preferido de este compuesto, el agente  
          reductor utilizado es hidruro mixto de aluminio y de li-  
          tio, y se trabaja en el seno de tetrahidrofurano.

          La reacción de eterificación de los compuestos  
25           de fórmula general I<sub>1</sub> se realiza preferentemente por ac-



5 ción de un halogenuro de alcoholo, especialmente de un cloruro o de un yoduro de alcoholo en presencia de un agente básico tal como Na o HNa; se puede realizar igualmente por acción de sulfatos, sulfitos o sulfonatos de alcoholo sobre alcoholatos de metales alcalinos de los compuestos de fórmula I<sub>1</sub>; se puede realizar también por deshidratación entre los compuestos de fórmula general I<sub>1</sub> y un alcohol en presencia de ácido sulfúrico.

10 La reacción de esterificación de los compuestos de fórmula general I<sub>1</sub> se realiza preferentemente por medio de un ácido o de un derivado funcional de ácido, por ejemplo un anhídrido de ácido o un halogenuro de ácido, especialmente un bromuro o un cloruro de ácido.

15 Los compuestos de fórmula general II utilizados como partida del procedimiento pueden ser preparados según el método indicado en la patente francesa 2.047.876.

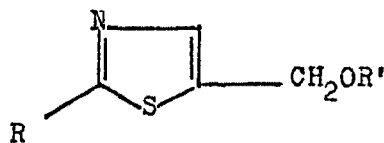
20 La solicitud de patente española n° 429.020 del 7 de Agosto de 1974 describe igualmente la administración a título de medicamentos, útiles especialmente en el tratamiento de insuficiencias cardíacas de origen ateromatoso, de los productos de fórmula I; describe también composiciones farmacéuticas que comprenden, a título de principio activo, un producto definido por la fórmula general I antedicha.

25 El presente invento tiene como objeto un pro-



cedimiento de preparación de las sales por adición con un ácido de los productos de fórmula general I:

5



(I)

10

en la cual R representa un radical alcoholo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y R' representa 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.

Los significados preferidos de los sustituyentes R y R' son los más arriba indicados.

15

Más particularmente, el presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de las sales por adición con un ácido fuerte de los productos tal como se definen por la fórmula general I anterior.

20

Entre las sales por adición con un ácido fuerte de los productos de fórmula I, se pueden citar especialmente:

25

Las sales por adición con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, las sales por adición con ácidos orgánicos tales como espe-



5 cialmente ácidos alcohilmonosulfónicos tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, ácidos alcohildisulfónicos tales como por ejemplo ácido metanodisulfónico, ácido  $\alpha$ ,  $\beta$ -etanodisulfónico, ácido  $\alpha$ ,  $\beta$ -propanodisulfónico, ácidos arilmonosulfónicos tales como por ejemplo ácido bencenosulfónico, y ácido arildisulfónicos.

Muy especialmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación

10 - de las sales por adición con un ácido fuerte de los productos de fórmula general I antedicha, en la cual R' representa un átomo de hidrógeno y R tiene el significado más arriba indicado.

15 - de las sales por adición con un ácido fuerte farmacéuticamente aceptable, de los productos tal como se definen por la fórmula general I antedicha;

- de las sales por adición con un ácido fuerte de 2-etil-tiazol-5-metanol, y especialmente del  $\alpha$ ,  $\beta$ -etanodisulfonato de 2-etil-tiazol-5-metanol.

20 El procedimiento de preparación de las sales por adición con un ácido de los productos de fórmula general I, tal como se define más arriba, objeto del invento, está caracterizado porque se somete a un producto definido por la fórmula general I antedicha, a la acción

25 de un ácido.



En condiciones preferentes de realización del procedimiento del invento, la reacción se realiza en el seno de un disolvente orgánico tal como por ejemplo acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno.

5 Los productos de fórmula I utilizados a título de productos de partida en el procedimiento del presente invento se pueden preparar según el procedimiento descrito en la solicitud de patente española n° 429.020 del 7 de Agosto de 1974.

10 Los productos, obtenidos por el procedimiento objeto del presente invento, están dotados de propiedades farmacológicas muy interesantes; manifiestan especialmente interesantes propiedades antilipolíticas, así como una acción vasodilatadora muy prolongada. Con relación  
15 a los productos de fórmula general I propiamente dichos, presentan un cierto número de ventajas. Los productos, obtenidos por el procedimiento, objeto del invento son productos sólidos que pueden ser aislados en forma cristalizada y que son hidrosolubles, mientras que los productos de fórmula general I son, en  
20 general, productos líquidos, poco hidrosolubles. Los productos, obtenidos por el procedimiento, objeto del invento, son más fáciles de purificar, y de llevar a disolución, que los productos de fórmula general I, lo cual presenta una ventaja desde los puntos de vista industrial y terapéutico.

25 En el caso de los medicamentos, es muy preferi-

ble disponer de un principio activo sólido cuando se trata de llevarlo a una forma farmacéutica.

5 Por ejemplo, es mucho más difícil producir un comprimido a partir de un principio activo líquido ya que es necesario incluir en el comprimido varios excipientes, en proporción grande, lo cual aumenta el peso y el tamaño del comprimido.

10 Además, las soluciones inyectables son mucho más difíciles de producir a partir de un principio activo líquido, ya que este principio activo líquido, cuando es poco hidrosoluble, lo cual ocurre con los productos de fórmula general I, necesita el recurrir a disolventes no acuosos que conducen a formas inyectables cuya manipulación en terapéutica es menos fácil que la de soluciones inyectables acuosas.

15 Las propiedades de los productos obtenidos por el procedimiento del invento justifican la utilización en terapéutica, a título de medicamentos, de las sales por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable de los productos definidos por la fórmula general I antedicha, y en particular, la utilización, como medicamentos, de las sales por adición con un ácido fuerte farmacéuticamente aceptable del 2-etil-tiazol-5-metanol, y especialmente la utilización de  $\alpha$ ,  $\beta$  -etanodisulfonato de 20 25 2-etil-tiazol-5-metanol.



31 D

5 Estos productos constituyen medicamentos muy útiles en terapéutica humana, especialmente en el tratamiento de hiperlipemia aguda o crónica, de insuficiencias coronarias, de insuficiencias cardíacas de origen ateromatoso, de estados anginosos crónicos y de perturbaciones funcionales de la hipertensión.

10 La posología usual, variable según el producto utilizado, el individuo tratado y la afección en cuestión, puede ser, por ejemplo, de 0,1 a 2,5 g por día en un adulto, por vía oral.

15 Las sales por adición con un ácido farmacéuticamente aceptable de los productos definidos por la fórmula general I anterior, obtenidas por el procedimiento del invento, pueden ser empleadas para preparar composiciones farmacéuticas que, a título de principio activo, contienen al menos una de dichas sales por adición.

20 Estas composiciones se producen de manera que puedan ser administrados por vía digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, tal como por ejemplo comprimidos simples o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparados inyectables; éstas son preparadas según los métodos usuales.

25 En el o los principios activos se pueden in-



5 corporar excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, compuestos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, y agentes de conservación.

Los ejemplos seguidamente dados ilustran el invento, pero sin limitarlo.

10

Ejemplo 1:  $\alpha$ ,  $\beta$ -etanodisulfonato de 2-etil-tiazol-5-metanol

15 Se mezclan 2,020 g de 2-etil-tiazol-5-metanol y 10 ml de acetato de etilo, se añade una solución saturada de ácido etanodisulfónico en acetato de etilo hasta un pH de 2,5 aproximadamente, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo, se seca, se obtienen 3,4 g de producto, que se recristaliza en isopropanol, y se obtienen 3 g de  $\alpha$ ,  $\beta$ -etanodisulfonato de 2-etil-tiazol-5-metanol. Punto de fusión = 136°C.

20

Análisis : (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)

Calculado :	C %	35,28	H %	5,07	N %	5,87	S %	26,91
Encontrado:		35,2		5,1		5,6		27,1

25

El 2-etil-tiazol-5-metanol, utilizado como par-



tide de este ejemplo, se puede obtener de la manera siguiente:

5 Se disuelven, bajo nitrógeno, 11,3 g de 2-etil-tiazol-5-carboxilato de metilo en 100 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano anhidro. Se añaden a la solución 2,4 g de hidruro mixto de aluminio y de litio manteniendo la temperatura a 20°C-25°C. Se calienta a reflujo la suspensión obtenida durante una hora y treinta minutos. Se enfría y se destruye el exceso de hidruro con acetato de etilo. Se  
10 añade agua y se filtra con succión. Se empasta el precipitado con acetato de etilo y luego con una mezcla de cloruro de metileno y metanol. Se lava el producto filtrado con agua, se seca y se evapora. Se obtienen 9,5 g de un aceite, que se rectifica a presión reducida. Se  
15 obtienen así 8,9 g de 2-etil-tiazol-5-metanol cuyo punto de ebullición es de 78°C bajo una presión de 0,1 mm de mercurio.

El 2-etil-tiazol-5-carboxilato de metilo puede ser preparado de la manera siguiente:

20 Se introducen 10,45 g de ácido 2-etil-tiazol-5-carboxílico en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. A la suspensión así obtenida se añade una solución clorometilénica de diazometano hasta ausencia de efervescencia. Se destila el cloruro de metileno y se filtra el aceite  
25 residual sobre sílice con la mezcla de benceno y acetato



de etilo (1-1). Se obtienen 11,3 g de 2-etil-tiazol-5-  
-carboxilato de metilo.

Ejemplo 2: Preparación de una forma farmacéu-

5 tica

Se han producido comprimidos que responden a  
la fórmula:

10 -  $\alpha$ ,  $\beta$  -etanodisulfonato de 2-etil-tiazol-5-metanol 50 mg  
- excipiente c.s. para un comprimido terminado con 500 mg  
(detalle del excipiente : lactosas, almidón, talco, estea  
rato de magnesio).

15 La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Francia, el 22 de Enero de 1975, bajo el  
número 75-01972, se acoge a los beneficios del artículo  
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

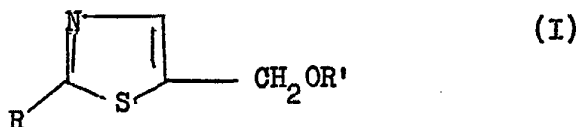
20 - REIVINDICACIONES -

25 Los puntos de invención propia y nueva, que  
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de



ler Certificado de Adición en España, son los que se  
recogen en las reivindicaciones siguientes:

1<sup>a</sup>.- Mejoras introducidas en el objeto de  
la patente principal nº 429.020 solicitada el 7 de Agosto  
5 de 1974 por "Procedimiento para preparar nuevos derivados de tiazol-5-metanol" de fórmula general I:



en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y R' representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono o un radical acilo que contiene  
15 de 1 a 12 átomos de carbono, según las cuales para preparar las sales por adición con un ácido de los productos de fórmula I, se somete a la acción de un ácido un producto definido por la fórmula general I antedicha.

20 2<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizadas porque el ácido empleado es un ácido fuerte.

25 3<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizadas porque se preparan sales por adición con un ácido fuerte de los productos de fórmula general I de la reivindicación 1<sup>a</sup> en la cual R' representa un átomo





mo de hidrógeno y R tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª,

5 4ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se preparan sales por adición con un ácido fuerte de 2-etil-tiazol-5-metanol.

5ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se prepara el  $\alpha$ ,  $\beta$ -etanodisulfonato de 2-etil-tiazol-5-metanol.

10 6ª.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 429.020 solicitada el 7 de Agosto de 1974, por: "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.

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

Madrid, 31 DIC. 1975

P.A.

20

Fernando de Elizaburu  
Por Poder

23-12-75

e.c.v.