

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA



19 ES	11 21	NUMERO	10 A1
		445148	

P.- 62.351

PATENTE DE INVENCION

1711-F/E

50 PRIORIDADES: 2	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
75-04627	14-2-75	Francia
75-38061	12-12-75	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	59 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS TIAZOLICOS"

71 SOLICITANTE (ES)
ROUSSEL-UCLAF

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Bd des Invalides, 75323 Paris, Francia

72 INVENTOR (ES)
André Poittevin y Vesperto Torelli

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

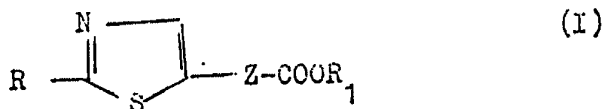


DP-467

1711-F-E

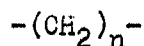
El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados tiazólicos de fórmula general I:

5



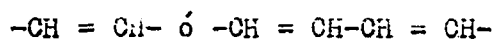
10

en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, Z representa una cadena hidrocarbonada alifática saturada y lineal de fórmula:



15

siendo n un número entero que va de 1 a 6, o una cadena hidrocarbonada alifática e insaturada de fórmula:



20

y R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

El término alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono puede designar por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, terc-



-butilo, pentilo.

El presente invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes de los productos de fórmula I y de sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio de los productos de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno.

Las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes pueden ser por ejemplo, sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, alcoholmonosulfónicos, tal como el ácido metanosulfónico, ácidos alcoholdisulfónicos, tales como el ácido metanodisulfónico, ácido α , β -etanodisulfónico, ácidos arilmonosulfónicos, tales como el ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

Las sales alcalinas o alcalinotérreas pueden ser por ejemplo, sales de sodio, de potasio o de calcio.

El invento tiene principalmente por objeto un procedimiento de preparación de productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual Z representa una cadena hidrocarbonada alifática saturada y lineal de fórmula:

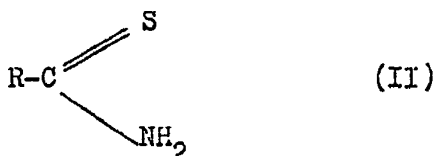




siendo n' un número entero que va de 1 a 5, teniendo R y R₁ el mismo significado dado anteriormente.

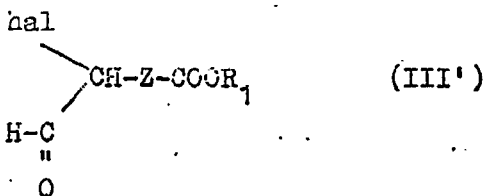
Dicho procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar una alcohiltioamida de fórmula II:

5

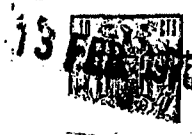


10 en la cual R representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de fórmula III':

15



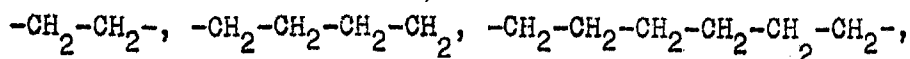
20 en la cual hal representa un átomo de cloro o de bromo, Z tiene el significado que se ha dado antes y R₁ representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; obteniéndose un producto de fórmula I, en la cual R₁ representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, que, si
25 se desea, se hidroliza para obtener un producto corres-



pondiente de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno.

El invento tiene más particularmente por objeto un procedimiento de preparación:

5 - De productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual Z representa una cadena de fórmula:

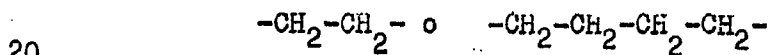


10 $-\text{CH} = \text{CH}-, \text{ ó } -\text{CH} = \text{CH}-\text{CH} = \text{CH}-$

así como las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes de dichos productos de fórmula I y las sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio de dichos productos de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno;

15

- Productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual Z representa una cadena de fórmula:



así como las sales de adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes de dichos productos de fórmula I y las sales alcalinas, alcalinotérreas y aluminio de dichos productos de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno.

25

13 FEB 1957



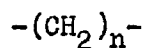
En particular el invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de:

- Acido 2-metil-5-tiazol-propanoico;
- Acido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico;
- 5 - Acido 2-metil-5-tiazol-pentanoico;
- Acido 5-(2-metil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoico;
- 5-(2-propil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoato de etilo;

10 Hemi-etano-disulfonato del ácido 2-propil-5-tiazol-pentanoico.

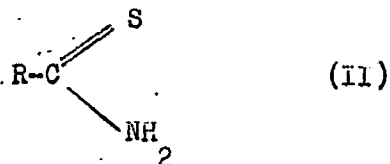
Según el invento, los productos de fórmula I anteriores, pueden prepararse por un procedimiento, caracterizado porque:

15 - ya sea, para obtener productos de fórmula I, en la cual Z representa:



se hace reaccionar una alcohiltioamida de fórmula II:

20



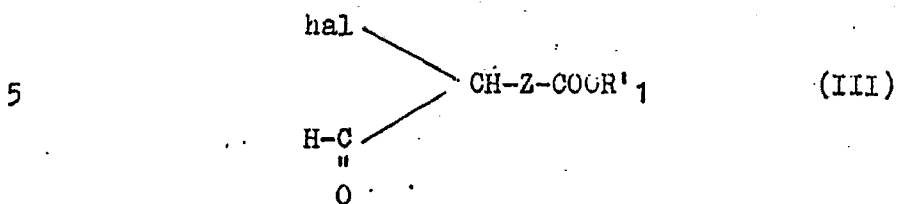
25

en la cual R representa un radical alcohilo que con-

13 FEB 1954



tiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de fórmula III:



10 en la cual hal representa un átomo de cloro o de bromo, Z tiene el significado que se ha dado anteriormente y R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, obteniéndose un producto de fórmula I, en la cual R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono que, si se desea, se hidroliza para obtener un

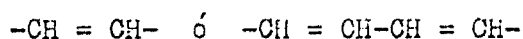
15 producto correspondiente de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, que, si se desea, se trata con un alcohol de fórmula:

20

$$\text{R}'_1\text{OH}$$

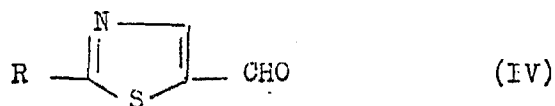
en la cual R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener el éster de fórmula I correspondiente;

25 - ya sea, para obtener productos de fórmula I, en la cual Z representa:



se hace reaccionar un producto de fórmula IV:

5



en la cual R tiene el significado ya dado,

o bien con el ácido malónico en presencia de un agente básico para obtener un producto de fórmula I, en la cual Z representa:

10



y R₁ representa un átomo de hidrógeno que, si se desea, se trata con un alcohol de fórmula:

15

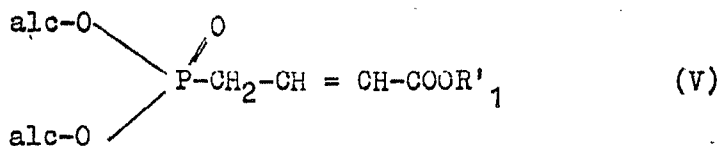


en la cual R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener el éster de fórmula I correspondiente,

20

o bien con un dialcohilfosfonocrotonato de alconilo de fórmula V:

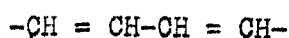
25





13 F

5 en la cual R'_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y alc representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula I, en la cual Z representa:



10 y R_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono que, si se desea, se hidroliza, para obtener un producto de fórmula I, en la cual R_j representa un átomo de hidrógeno que, si se desea, se trata con un alcohol de fórmula:



15 en la cual R'_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener el éster de fórmula I correspondiente.

20 En las condiciones preferidas de aplicación del invento, el procedimiento de preparación antes descrito se realiza de la manera siguiente:

25 - La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III se realiza en el seno de un disolvente orgánico, tal como dicloroetano, benceno, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, éter etílico y a la temperatura de reflujo del medio de reac-



ción.

La hidrólisis del producto de fórmula I obtenido, en la cual R_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se realiza en presencia de un agente alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La reacción de esterificación del producto de fórmula I obtenido, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno con un alcohol de fórmula:

10



se realiza preferiblemente en medio ácido. El ácido puede ser por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido paratoluensulfónico;

15

- La reacción del producto de fórmula IV con ácido malónico se realiza en el seno de un disolvente orgánico, tal como la piridina o la colidina.

20

El agente básico puede ser una base fuerte, tal como la piperidina o la trietilamina.

25

La reacción de esterificación del producto de fórmula I obtenido, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno con un alcohol de fórmula R'_1OH , en la cual R'_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se realiza de



13 FEB 1975

la misma forma que se ha indicado anteriormente;

5 - La reacción del producto de fórmula IV con el producto de fórmula V se realiza en presencia de un agente básico, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, terc-amilato de potasio, terc-butilato de potasio y en el seno de un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, benceno, tolueno.

10 La reacción de hidrólisis del producto de fórmula I obtenido en la cual R_1 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se realiza de la misma forma que se ha indicado antes.

15 La reacción de esterificación del producto de fórmula I, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno, se realiza de la misma forma que se ha indicado antes.

20 El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes de los productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, caracterizado porque se hace reaccionar con dichos productos de fórmula I, un ácido mineral u orgánico fuerte.

25 En las condiciones preferidas de puesta -



en práctica de este último procedimiento, la reacción se realiza en el seno de un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, cloroformo, cloruro de metileno.

5 El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio de los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar con dichos productos de fórmula I, las bases correspondientes.

10

En las condiciones preferidas de puesta en práctica de este último procedimiento, se trabaja de la forma siguiente:

15

- La base puede ser una base mineral u orgánica, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, etilato de sodio, etilato de potasio;

20

- La reacción se realiza en un disolvente o en una mezcla de disolventes, tales como por ejemplo, agua, éter etílico, etanol o acetona.

25

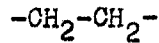
Según el invento, las sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio de los productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno, pueden pre-



13 FEB 1976

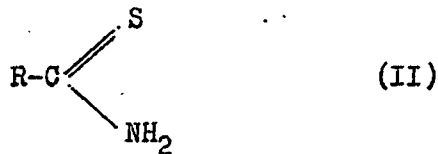
pararse igualmente por saponificación de los productos de fórmula I, en la cual R₁ representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

5 Igualmente según el invento, los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual Z representa:



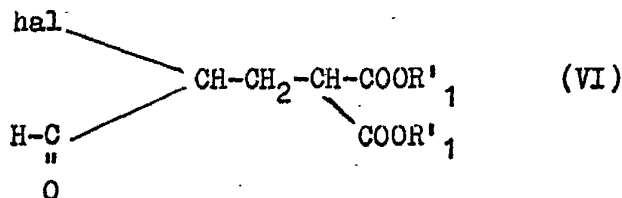
10 y R₁ representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por un procedimiento, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:

15



en la cual R representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono con un producto de fórmula VI:

20

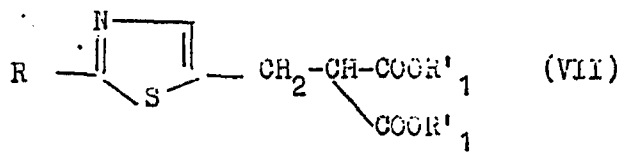


25

13 FEB 1954

en la cual hal representa un átomo de cloro o de bromo y R'1 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, obteniéndose un producto de fórmula VII:

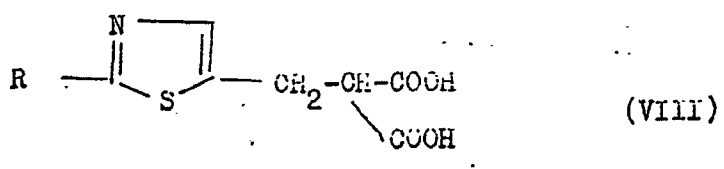
5



10

en la cual R y R'1 tienen el significado antes indicado, hidrolizándose dicho producto de fórmula VII para obtener un producto de fórmula VIII:

15



20

en la cual R tiene el significado antes indicado, sometiéndose dicho producto de fórmula VIII a una descarboxilación por acción de un ácido fuerte, para obtener el producto de fórmula I correspondiente.

25

En las condiciones preferidas de puesta en



práctica del invento, el procedimiento que se ha descrito se realiza de la forma siguiente:

- La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula VI se realiza en presencia de un disolvente orgánico.

- El disolvente orgánico utilizado puede ser dicloroetano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter etílico.

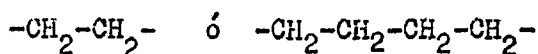
La reacción se realiza preferiblemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción;

- La hidrólisis del producto de fórmula VII se realiza por acción de una base fuerte que puede ser un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

El ácido fuerte con ayuda del cual se realiza la descarboxilación del producto de fórmula VIII puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

La reacción se realiza preferiblemente, en medio acuoso y en caliente.

Igualmente según el invento, los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior, en la cual Z representa:

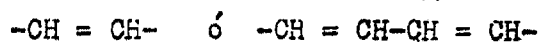


13



como las sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio de los productos de fórmula general I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, presentan interesantes propiedades farmacológicas; manifiestan principalmente una actividad antilipolítica marcada; disminuyen los índices de ácidos grasos libres plasmáticos en la sangre.

Los productos de fórmula I, en la cual Z representa una cadena alifática saturada lineal que contiene un número par de átomos de carbono o una cadena de fórmula:



son particularmente activos.

Estas propiedades justifican la aplicación en terapéutica, como medicamentos de uno cualquiera de los productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes, farmacéuticamente aceptables, así como sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno.

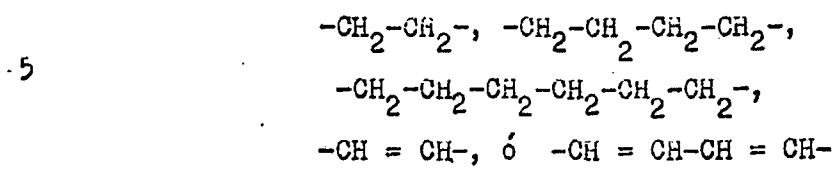
Entre estos productos que pueden aplicarse como medicamentos, se pueden citar más particularmen-

13 FEB 1976



te:

Los productos para los cuales en la fórmula I, Z representa una cadena:



y principalmente:

- 10
- Acido 2-metil-5-tiazol-propanoico;
 - Acido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico;
 - Acido 2-metil-5-tiazol-pentanoico;
 - Acido 5-(2-metil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoico;
 - 15 de etilo;
 - Hemi-etano-disulfonato del ácido 2-propil-5-tiazol-pentanoico.

20 Los productos así definidos constituyen medicamentos muy útiles en terapéutica humana, principalmente en el tratamiento de la hiperlipemia aguda o crónica, insuficiencias coronarias, insuficiencias cardíacas de origen ateromatoso, estados anginosos crónicos.

25 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

13 FEB 1951



en el adulto, por vía oral.

Los productos, tales como los definidos por la fórmula I anterior, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes, farmacéu-
5 camente aceptables, así como las sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio farmacéuticamente aceptables de los productos de fórmula I, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, co-
10 mo principio activo, al menos uno de dichos productos y sales.

Estas composiciones se realizan, de forma que puedan administrarse por vía digestiva o parente-
15 ral. Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como por ejemplo comprimidos, sencillos o en grageas, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales.

20 El o los principios activos pueden incorporarse a excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos
25 de origen animal o vegetal, derivados parafínicos,

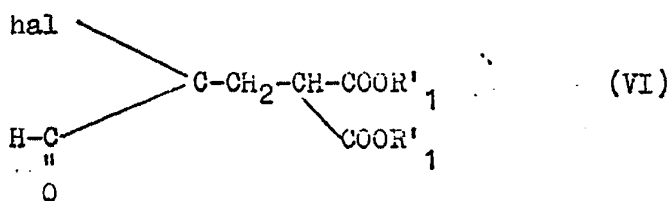


glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsificantes, conservadores.

El procedimiento del invento permite obtener, como productos industriales nuevos y principalmente como productos intermedios necesarios para la preparación de productos de fórmula I anterior:

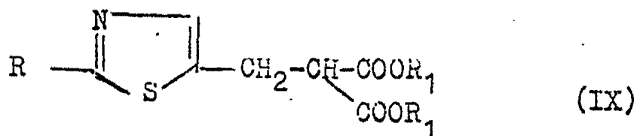
El 3-propil-5-tiazol-carboxaldehido, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes;

Los productos de fórmula VI:



en la cual hal representa un átomo de cloro o un átomo de bromo y R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono;

Los productos de fórmula IX:



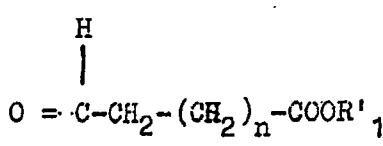


en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes y las sales alcalinas, alcalinotérreas y de aluminio de los productos de la fórmula IX anterior, en la cual R₁ representa un átomo de hidrógeno.

Los productos de fórmula II pueden prepararse según el procedimiento descrito por GILBERT y RUMANOWSKI, C.A. 65, 20 020 e.

El 3-bromo-4-oxo-butirato de etilo, utilizado principalmente como producto de partida de la preparación del producto del ejemplo 7, está descrito, así como un procedimiento para su preparación en Helv. Chim. Acta. 33, 503, 5 (1950).

Los productos de fórmula III, en la cual hal representa un átomo de bromo cuando no están descritos, pueden prepararse por acción del bromo sobre los productos de fórmula:



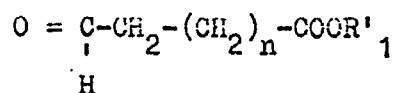
en la cual n representa un número entero que va de 1



a 6, y R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono en el seno de un disolvente orgánico, según el método descrito para la preparación del 3-bromo-4-oxo-butirato de etilo en el artículo antes citado.

Los productos de fórmula III en la cual hal representa un átomo de cloro cuando no están descritos, pueden prepararse por acción de cloro gaseoso sobre los productos de fórmula:

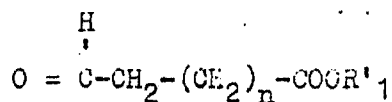
10



en la cual n y R'₁ tienen el valor antes indicado, en el seno de un disolvente orgánico.

15

Los ésteres de fórmula:



20

cuando no se conocen, pueden prepararse por hidrólisis de ésteres conocidos, y después esterificación.

- El 2-metil-5-tiazol-carboxaldeo, utilizado principalmente como producto de partida de la preparación del producto del ejemplo 1, está descrito así como un procedimiento para su preparación en:

25



- C. A. 62, 7 764 d (1965);

- C. A. 48, 2 046 g (1954).

Los productos de fórmula IV que no están descritos pueden prepararse por oxidación de los alcoholes correspondientes con ayuda de un agente de oxidación, tal como, por ejemplo dióxido de manganeso, teniendo lugar la reacción preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como por ejemplo, benceno, tolueno, cloroformo.

El dietil-fosfono-crotonato de etilo, utilizado como producto de partida de la preparación del producto del ejemplo 3, está descrito, así como un procedimiento para su preparación en J. Org. Chem. 32 (1) 177-180 (1967).

Los productos de fórmula V, cuando no se conocen, pueden prepararse por acción de fosfito de trialconilo sobre un bromocrotonato de alcoholilo o un cloro-crotonato de alcoholilo según el método descrito para la preparación del dietilfosfono-crotonato de etilo en el artículo antes citado.

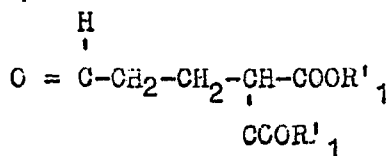
Los bromo-crotonatos de alcoholilo cuando no se conocen, pueden prepararse según un método análogo al descrito en C.A. 1.947, 3 045.

Los cloro-crotonatos de alcoholilo, cuando no se conocen, pueden prepararse por acción de un agente



de cloración, tal como N-cloro-succinimida sobre un crotonato de alcohilo en el seno de un disolvente orgánico.

5 Los productos de fórmula VI, en la cual hal representa un átomo de bromo, pueden prepararse por acción del bromo sobre los productos de fórmula:



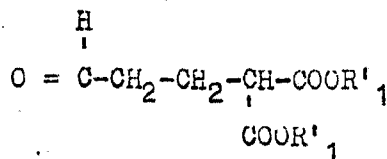
10

en la cual R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, en el seno de un disolvente orgánico.

15 Un modo de realización de tal preparación se da más adelante en los ejemplos.

Los productos de fórmula VI, en la cual, hal representa un átomo de cloro, pueden prepararse por acción de cloro gaseoso sobre los productos de fórmula:

20



25 en la cual R'₁ tiene el significado indicado anteriormente, trabajando preferiblemente, en el seno de



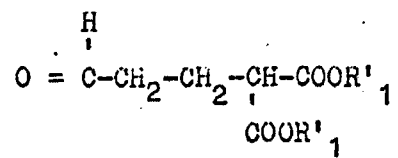
13

un disolvente orgánico.

El γ,γ -dicarboxi-butiraldenido, utilizado como producto de partida de la preparación del producto del ejemplo 3, está descrito en J. Am. Soc. 70 3 470.

5

Los ésteres de fórmula:



10

cuando no se conocen, pueden prepararse a partir de un derivado del ácido malónico y de acroleína según un procedimiento análogo al descrito en el artículo citado para la preparación del γ,γ -dicarboxibutiraldenido.

15

Ejemplo 1: Acido 3-(2-metil- γ -tiazolil)-2-propenoico

Se mezclan 29 g de 2-metil- γ -tiazol-carboxaldeo, 30 cm³ de piridina, 29 g de ácido malónico, 30 gotas de piperidina, se lleva a la temperatura de 100-110°C durante 5 horas, se vuelve a temperatura ambiente, se vierte en 500 cm³ de agua, se lleva la solución a pH 3 por adición de ácido sulfúrico N, se recoge el precipitado formado que se filtra con succión y se seca y se obtienen 27,8 g de ácido 3-(2-me-

20

25

til-5-tiazolil)-2-propenoico cristalizado que se recristaliza en 800 cm³ de agua en etanol al 10% y se obtienen 23,8 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico.
P. de F. = 204°C.

5 Análisis: (C₇H₇NO₂S)
Calculado : C % 49,68 H % 4,17 N % 8,23 S % 18,94
Encontrado: 49,8 4,1 7,9 19,1

Ejemplo 2: Acido 2-metil-5-tiazol-propanoico

10 Etapa A / (2-metil-5-tiazolil)-metil/propanoicoato de dietilo

Se mezclan 100 g de α -bromo- γ -dicarbeto-
xi-butiraldehído, 300 cm³ de dicloroetano anhidro y
27 g de tioacetamida, se lleva a reflujo durante 6 ho-
15 ras dejando destilar lentamente aproximadamente 200
cm³ de dicloroetano y añadiendo a la mezcla, la misma
cantidad de dicloroetano, se vuelve a la temperatura
ambiente, se añaden 500 cm³ de agua helada y una solu-
ción de hidróxido de amonio concentrado hasta pH 10-12,
20 se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se se-
can los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio,
se filtra, se concentra y se obtienen 110 g de / (2-me-
til-5-tiazolil)-metil/propanoicoato de dietilo.

Una muestra de este producto se rectifica.
25 P. de Eb. C, 02 mm/Hg = 102°C.



Etapa B - Acido 2-metil-5-tiazol-propanoico

Se mezclan 110 g de / (2-metil-5-tiazolil)-metil/propanodicoato de dietilo y 250 cm³ de una solución de hidróxido de sodio 4N, se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtra, se lava el filtrado con acetato de etilo, se vuelve a extraer la fase orgánica con agua y se reúnen las fases acuosas que contienen el ácido / (2-metil-5-tiazolil)-metil/propanodicoico. La fase acuosa obtenida se trata con 100 cm³ de ácido clorhídrico concentrado hasta un pH 1, se lleva a reflujo durante 5 horas, se vuelve a la temperatura ambiente, se congela, se añade una solución de hidróxido de amonio concentrada hasta pH 10-12, se hace borbotear anhídrido sulfuroso hasta pH 4-5, se satura con cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo, se seca el extracto sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentra hasta sequedad y se obtienen 43 g de producto cristalizado que se re-cristaliza en acetato de etilo y se obtienen 29 g de ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico. P. de F. = 130°C.

Análisis: (C₇H₉NO₂S)

Calculado : C % 49,0 H % 5,30 N % 8,18 S % 18,73

Encontrado: 49,1 5,3 7,9 18,3

El α -bromo- γ , γ -dicarbetoxy-butiraldéhidó utilizado como producto de partida de la preparación



del ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico, puede prepararse de la forma siguiente:

Se mezclan 150 g de γ,γ -dicarboxi-butir-
raldehído, 900 cm³ de éter etílico anhidro y 8,5 cm³
5 de dioxano, se agita y luego se añaden gota a gota a
20°C, 2 cm³ de bromo, se enfría a + 5°C y luego se
añaden gota a gota 33,5 cm³ de bromo, se añade una so-
lución saturada de carbonato de sodio en agua, se de-
ja decantar, se recoge la fase etérea que se lava
10 con agua, se seca, se filtra, se concentra hasta se-
quedad y se obtienen 207 g de un aceite pardo que se
rectifica bajo vacío. Se obtienen 171 g de α -bromo-
- γ,γ -dicarboxi-butiraldehído. P. de Eb. 0,02 mm/Hg
= 108°C.

15 El ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico puede
prepararse igualmente a partir del ácido 3-(2-metil-
-5-tiazolil)-2-propenoico (obtenido en el Ejemplo 1).

Se trabajó como sigue:

Se mezclan 10 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazo-
20 lil)-2-propenoico, 260 cm³ de etanol, 15 cm³ de trietil
amina, 5 g de paladio sobre carbón activo al 10%, se
mantiene bajo hidrógeno durante 1 hora, se filtra y
lava el paladio con etanol, se concentra el filtrado
y se obtienen 13,3 g de un aceite incoloro que se di-
25 suelven en 100 cm³ de agua, se hace borbotear en la

13 FEB 1954



solución anhídrido sulfuroso hasta pH ácido, y luego se expulsa el exceso de anhídrido sulfuroso por borboteo de nitrógeno, se filtran con succión los cristales obtenidos, se lavan con agua y se seca. Se obtienen 7,1 g de producto cristalizado que se recristaliza en acetato de etilo y se obtienen 6,5 g de ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico. P. de F. = 120°C.

Análisis: (C₇H₉NO₂S)

Calculado : C % 49,10 H % 5,30 N % 8,18 S % 18,73

Encontrado: 49,1 5,2 8,0 18,6

Ejemplo 3: Ácido 5-(2-metil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoico

Se mezclan 100 cm³ de tetrahidrofurano anhídrido y 3 g de hidruro de sodio al 46% en aceite, se agita la mezcla, se enfría a 0°C, se añade, manteniendo esta temperatura, una solución de 12,5 g de dietilfosfonacronato de etilo en 25 cm³ de tetrahidrofurano, se mantiene en agitación 30 minutos, se añade a 0°C, 6,4 g de 2-metil-5-tiazol-carboxaldehído en 25 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden 250 cm³ de hielo y 250 cm³ de agua, y luego se extrae con cloruro de metileno, se lava el extracto con agua, se seca, se filtra, se concentra el filtrado bajo presión reducida y se obtienen 13 g del producto bruto que se disuelve

en éter, se agita en presencia de Florisil, y luego de carbón activo. Se filtra, se concentra el filtrado a presión reducida y se obtienen 11 g de 5-(2-metil-5-tiazolil)-2,4-pentadionato de etilo, en forma de un aceite amarillo pálido.

Se mezclan los 11 g del producto bruto obtenido con 100 cm³ de una solución de hidróxido de potasio 1N en etanol, se agita durante una hora y media a temperatura ambiente, se concentra, se recoge el residuo con agua, se lava con éter, se hace borbotear anhídrido sulfuroso, se filtran con succión los cristales obtenidos, se lavan con agua y se secan.

Se obtienen 4,2 g de ácido 5-(2-metil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoico. P. de F. = 220-222°C.

Análisis: (C₉H₉NO₂)

Calculado :	C % 55,37	H % 4,65	N % 7,17	S % 16,42
Encontrado:	55,4	4,8	7,0	16,1

Ejemplo 4: Acido 2-metil-5-tiazol-pentanoico

Se mezclan 4,2 g de ácido 5-(2-metil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoico obtenido en el ejemplo 4, 200 cm³ de etanol, 2 cm³ de trietilamina y 2 g de paladio sobre carbón al 10%, se mantiene bajo hidrógeno y con agitación durante 2 horas, se filtra, se lava el paladio con etanol, se concentra el filtrado, se recoge



5 el residuo obtenido con 200 cm³ de agua, se lava con éter, se acidifica la fase acuosa por borboteo de anhídrido sulfuroso, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, el extracto se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra hasta sequedad y se obtienen 4,2 g del producto cristalizado que se recrystaliza en éter isopropílico. Se disuelven 4 g del producto en 60 cm³ de acetato de etilo, se añade gota a gota a esta solución, una solución de ácido nítrico en acetato de etilo hasta pH 2-3, se filtra con succión y se secan los cristales obtenidos, se recrystaliza en isopropanol y se obtienen 3,4 g de nitrato del ácido 2-metil-5-tiazol-pentanoico (P. de F. = 102°C), que se disuelve en agua a la que se ha añadido hidróxido de sodio, se acidifica por borboteo de anhídrido sulfuroso, se extrae con cloruro de metileno, se secan los extractos sobre sulfato de magnesio, se filtra, se concentran hasta sequedad, se recrystalizan en éter isopropílico y se obtienen 2,1 g de ácido 2-metil-5-tiazol-pentanoico P. de F. = 75°C.

15 Análisis: (C₉H₁₃N₂O₂S)
Calculado : C % 54,25 H % 6,58 N % 7,03 S % 16,09
Encontrado: 54,2 6,6 6,9 16,3

25 Ejemplo b: 2-metil-5-tiazol-acetato de etilo

13 FEB 1954



Se mezclan 26,7 g de 3-bromo-4-oxo-butirato de etilo, 300 cm³ de dicloroetano y 11,2 g de tioacetamida, se lleva a reflujo con agitación, se destila todo añadiendo dicloroetano, de tal forma que el volumen de reacción se mantenga constante. Después de 10 horas, se deja volver hasta la temperatura ambiente, se concentra, se recoge el residuo con acetato de etilo. Se extrae con ácido clorhídrico 2N, se lleva la solución acuosa a pH alcalino por adición de amoníaco, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca, se concentra y se obtienen 8,3 g de 2-metil-5-tiazol-acetato de etilo.

Espectro I.R. (CHCl₃)

C = O éster a 1737 cm⁻¹, C = C y C = N a 1535 cm⁻¹.

Ejemplo 6: Ácido 2-metil-5-tiazol-acético

Se mezclan 2 g de 2-metil-5-tiazol-acetato de etilo obtenido en el ejemplo 5 y una solución de 2 g de hidróxido de potasio en 10 cm³ de metanol, se agita durante 2 horas, se concentra, se recoge con agua, se hace burbotear anhídrido sulfuroso hasta pH ácido, se satura con cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca, se concentra, se obtienen 1,7 g de sólido amarillo que se trata con carbón activo en metanol y se obtienen 1,7



g de producto bruto que se recristaliza en isopropanol. Se obtiene 1,4 g de ácido 2-metil-5-tiazol-acético. P. de F. = 144°C.

Análisis: (C₆H₇NO₂S)

5 Calculado : C % 45,84 H % 4,48 N % 8,91 S % 20,39
 Encontrado: 45,6 4,5 8,6 20,6

Ejemplo 7: 2-propil-5-tiazol-acetato de etilo

10 Se mezclan 20,6 g de 3-bromo-4-oxo-butirato de etilo, 10,9 g de tiobutiramida con 400 ml de dicloroetano y se calienta a reflujo durante 2 horas con borboteo de nitrógeno recirculando el condensado deshidratado. Se enfría, se agita la solución reaccionante con 45 cm³ de solución saturada de bicarbonato de sodio, se decanta, se seca, se evapora hasta sequedad y se purifica el residuo líquido por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (8-2). Se obtienen 15,4 g de 2-propil-5-tiazol-acetato de etilo.

20 Espectro I.R. (CHCl₃)

C = O éster a 1737 cm⁻¹, C = C a 1536 cm⁻¹.

Ejemplo 8: Ácido 2-propil-5-tiazol-acético

25 Se mezclan 2,13 g de 2-propil-5-tiazol-acetato de etilo obtenido en el Ejemplo 7, 11 de meta-



mol, 1,1 ml de lejía de potasa y se agita durante 1 hora a la temperatura ordinaria con barrido de nitrógeno.

El metanol se destila a presión reducida, se recoge el residuo con 5 ml de agua, se añade 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y luego 2,1 g de acetato de sodio. Se extrae con cloruro de metileno, se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo cristalizado se recristaliza en tolueno. Se obtiene 1,24 g de ácido 2-propil-5-tiazol-acético. P. de F. = 95°C.

Análisis : (C₈H₁₁NO₂S)

Calculado : C % 51,87 H % 5,98 N % 7,56 S % 17,31

Encontrado: 52,0 6,0 7,3 17,4

Ejemplo 9: 5-(2-propil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoato de etilo

Trabajando de la misma forma que se ha indicado en el Ejemplo 3, pero utilizando como producto de partida el 2-propil-5-tiazol-carboxaldehído y el dietilfosfonocrotonoato de etilo, se obtiene el 5-(2-propil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoato de etilo. P. de F. = 52°C.

Análisis: (C₁₁H₁₃NO₂S)

13 FEB 1976

Calculado : C % 62,12 H % 6,82 N % 5,57 S % 12,76

Encontrado: 62,3 7,1 5,5 12,8

5 El 2-propil-5-tiazol-carboxaldehído, utilizado como producto de partida de la preparación del 5-(2-propil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoato de etilo, puede prepararse por acción del dióxido de manganeso con el 2-propil-5-tiazol-metanol en benceno.

10 Ejemplo 10: Hemi-etano-disulfonato del ácido 2-propil-5-tiazol-pentanoico

Se trata el 5-(2-propil-5-tiazolil)-2,4-pentadienoato de etilo obtenido en el Ejemplo 9, con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón al 10%, trabajando de la misma forma que se ha indicado en el ejemplo 4, y luego se saponifica. Se obtiene el ácido 2-propil-5-tiazol-pentanoico. El ácido obtenido se trata con ácido etano-disulfónico y se obtiene el hemi-etano-disulfonato del ácido 2-propil-5-tiazol-pentanoico. P. de F. = 124°C.

20

Análisis: (C₁₂H₂₀NO₅S₂)

Calculado : C % 44,70 H % 6,25 N % 4,34 S % 19,84

Encontrado: 44,9 6,2 4,3 19,8

Formas farmacéuticas

25 a) Comprimidos :



Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

- Acido 2-metil-5-tiazol-propanoico 300 mg
- Excipiente c.s. para un comprimido

5 (Detalle del excipiente: Lactosa, almidón de trigo, almidón de arroz, estearato de magnesio, talco).

b) Cápsulas de gelatina :

10 Se han preparado cápsulas de gelatina que responden a la fórmula siguiente:

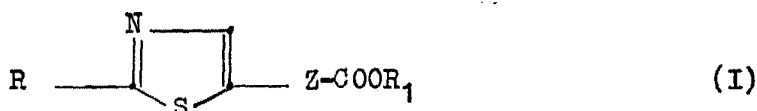
- Acido 2-metil-5-tiazol-pentanoico 300 mg
- Excipiente para una cápsula de gelatina terminada a 350 mg

15 (Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, aerosil).

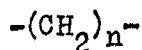
REIVINDICACIONES

5 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:

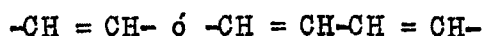
10 1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados tiazólicos de fórmula general I:



en la cual R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, Z representa una cadena hidrocarbonada alifática, saturada y lineal de fórmula:

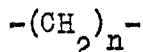


siendo n un número entero que va de 1 a 6, o una cadena hidrocarbonada alifática, insaturada de fórmula:

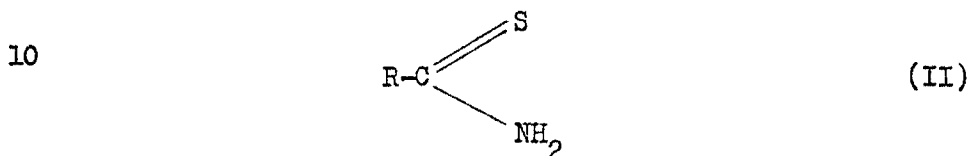


25 y R₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical alco-

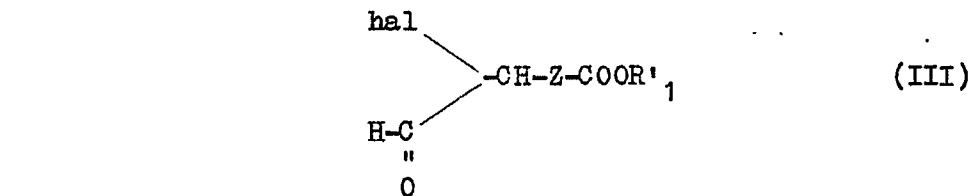
hilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos fuertes o sus sales alcalinas, alcalino-térreas y de aluminio, caracterizado porque: ya sea, para obtener los productos de fórmula I, en la cual Z representa:



se hace reaccionar una alcohiltioamida de fórmula II:



en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de fórmula III:



20

en la cual hal representa un átomo de cloro o de bromo, Z tiene el significado que se ha dado antes y R'₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, obteniéndose un producto de fórmula I, en la cual R₁ representa un radical alcohilo que contiene

25

de 1 a 5 átomos de carbono que, si se desea, se hidroliza para obtener un producto correspondiente de fórmula I, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno que, si se desea, se trata con un alcohol de fórmula:

5



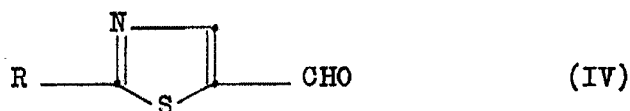
en la cual R'_1 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener el éster de fórmula I correspondiente; ya sea, para obtener los productos de fórmula I, en la cual Z representa:

10



se hace reaccionar un producto de fórmula IV:

15



en la cual R tiene el significado ya dado, o bien con ácido malónico en presencia de un agente básico, para obtener un producto de fórmula I, en la cual Z representa:

20



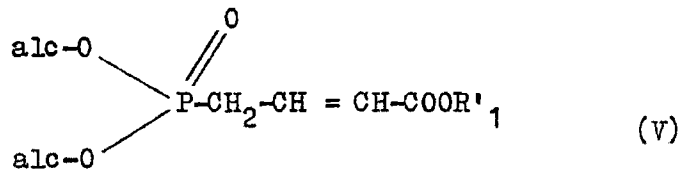
y R_1 representa un átomo de hidrógeno que, si se desea, se trata con un alcohol de fórmula:

25



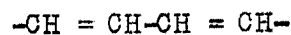
en la cual R'_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener el éster de fórmula I correspondiente, o bien con un dialcoholfosfonocrotonato de alcoholo de fórmula V:

5



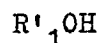
10 en la cual R'_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y alc representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula I, en la cual Z representa:

15



y R_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono que, si se desea, se hidroliza para obtener un producto de fórmula I, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno que, si se desea, se trata con un alcohol de fórmula:

20



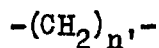
en la cual R'_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, para obtener el éster de fórmula I correspondiente; y, si se desea, se hace reaccionar el producto de fórmula I con un ácido mineral u

25

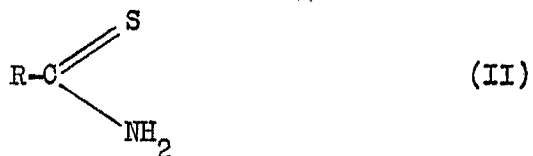
~~D~~

orgánico fuerte o, cuando R₁ representa un átomo de hidrógeno, con la base correspondiente.

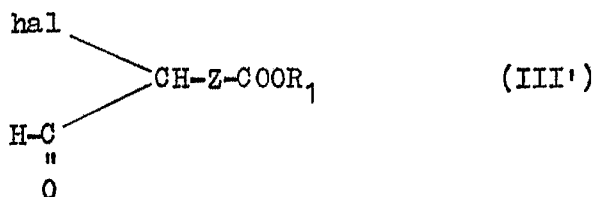
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, cuando Z en la fórmula I representa una cadena hidrocarbonada alifática, saturada y lineal de fórmula:



siendo n' un número entero que va de 1 a 5, teniendo R y R₁ el mismo significado que el indicado en la reivindicación 1ª, se hace reaccionar una alcohiltioamida de fórmula II:



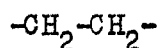
en la cual R representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de fórmula III':



en la cual hal representa un átomo de cloro o de bromo, Z tiene el significado que se ha dado antes y R₁ representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de car

bono, obteniéndose un producto de fórmula I, en la cual R_1 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono que, si se desea, se hidroliza, para obtener un producto correspondiente de fórmula I, en la cual R_1 representa un átomo de hidrógeno.

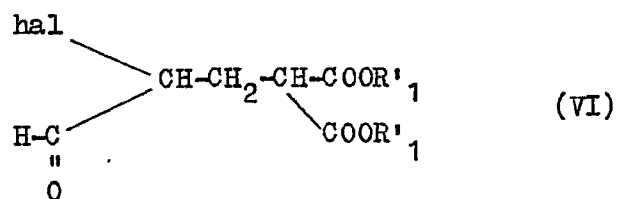
3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, cuando Z en la fórmula I representa:



y R_1 representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar un producto de fórmula II:

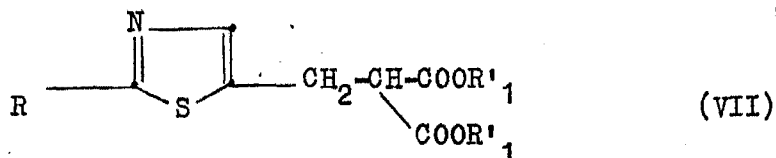


en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono con un producto de fórmula VI:

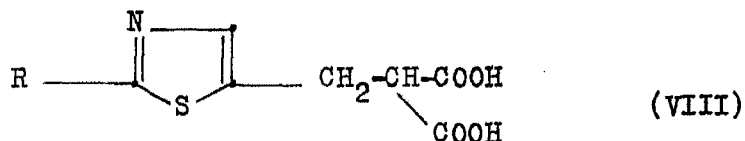


en la cual hal representa un átomo de cloro o de bromo, y R'_1 representa un radical alcohilo que contiene de

1 a 5 átomos de carbono, obteniéndose un producto de fórmula VII:

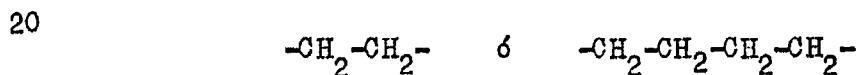


en la cual R y R'₁ tienen el significado antes indicado, hidrolizándose dicho producto de fórmula VII, para obtener un producto de fórmula VIII:

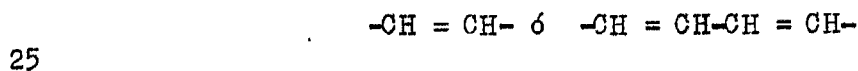


15 en la cual R tiene el significado indicado antes, sometiéndose dicho producto de fórmula VIII a una descarboxilación por acción de un ácido fuerte, para obtener el producto de fórmula I correspondiente.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que, cuando Z en la fórmula I representa:



se prepara primeramente un producto de fórmula I, en la cual Z representa respectivamente:



según se ha descrito en la reivindicación 1ª, y que se caracteriza porque se somete dicho producto de fórmula I de cadena insaturada a la acción de un agente de reducción, para obtener el producto de fórmula I de cadena saturada correspondiente.

5

5ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados tiazólicos.

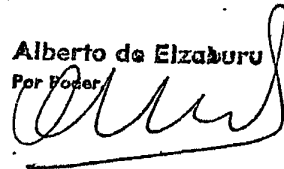
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10

Esta Memoria consta de cuarenta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAY 1977

P.A. Alberto de Elzaburu
Per Poder



MCC.
09057

