



19 ES	11 21	NUMERO <b>445 149</b>	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.352  
1712 F/E

90 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75-04627	14.2.75	Francia
75-38062	12.12.75	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 5-TIAZOL- -ALCANOLES"		
71 SOLICITANTE (S)		
ROUSSEL-UCIAP		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35 Bd des Invalides, 75323 París, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
André Poittevin y Vesperto Torelli		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

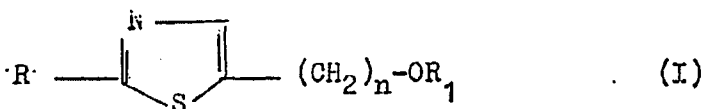


DP-466

1712 F/E

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de los nuevos derivados de 5-tiazol-alcanoles de fórmula I:

5



10

en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, n representa un número entero entre 2 y 7; y R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical de fórmula R<sub>2</sub>CO- en la cual R<sub>2</sub> representa un radical alconilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, así como sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes de dichos productos de fórmula I.

15

El término alconilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono puede designar, por ejemplo, un radical metilo, etilo, n-propilo, iso,propilo, n-butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, etc.

20



La cadena alconileno  $-(CH_2)_n-$  representa una cadena recta que puede ser, por ejemplo, una cadena metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, etc.

5 Las sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, los  
10 ácidos alcoholmonosulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alconildisulfónicos tales como ácido metanodisulfónico, ácido  $\alpha$ ,  $\beta$ -etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico y los ácidos arildisulfónicos.

15 Entre los productos, obtenidos por el procedimiento objeto del invento, pueden mencionarse especialmente:

Los productos tal como se definen por la fórmula I antedicha, caracterizados porque, en la  
20 fórmula I, n representa un número entero entre 2 y 6; y  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno.

- Los productos tal como se definen por la fórmula I antedicha, caracterizados porque en la fórmula I, n representa un número entero impar, así como sus sales por adición con los ácidos minerales u  
25



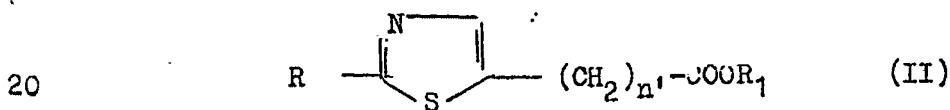
orgánicos fuertes.

5 - Los productos tal como se definen por la fórmula I antedicha, caracterizados porque, en la fórmula I, n representa un número entero impar; y R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, así como sus sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes.

10 Entre los productos, obtenidos por el procedimiento objeto del invento, se seleccionan de modo más particular:

- el 2-metil-5-tiazol-propanol;
- el 2-propil-5-tiazol-pentanol.

15 Según el invento, los productos, tal como se definen anteriormente, pueden ser preparados por un procedimiento caracterizado porque se somete a un producto de fórmula general II:

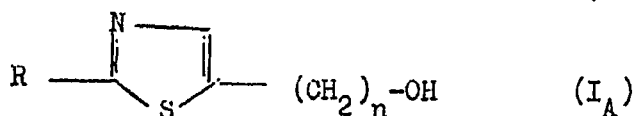


25 en la cual R representa un radical alcohol que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohol que contiene



de 1 a 5 átomos de carbono y  $n'$  representa un número entero entre 1 y 6, a la acción de un agente reductor, se obtiene un producto de fórmula general  $I_A$ :

5



10 en la cual R tiene el valor antes indicado y n representa  $n' + 1$ , teniendo  $n'$  el valor indicado anteriormente, producto de fórmula  $I_A$  que se somete, si se desea, a la acción de un ácido de fórmula  $R_2\text{COOH}$  en la cual  $R_2$  representa un radical alconilo que contiene  
 15 de 1 a 5 átomos de carbono, o de uno de sus derivados funcionales para obtener un éster de fórmula I correspondiente.

20 En condiciones preferentes de realización del invento, el procedimiento arriba descrito se realiza de la manera siguiente:

- el agente reductor utilizado puede ser un hidruro mixto tal como hidruro mixto de litio y aluminio, hidruro mixto de litio y de boro, etc;
- la reacción de reducción tiene lugar en  
 25 el seno de un disolvente orgánico tal como tetrahidro-



furano, éter etílico, dioxano;

En un modo de realización muy especialmente preferido del procedimiento del invento:

5 - el agente reductor utilizado es hidruro mixto de litio y aluminio, y se trabaja en el seno de tetrahidrofurano.

10 - el derivado funcional del ácido de fórmula  $R_2COOH$ , en la cual  $R_2$  representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, puede ser un anhídrido de ácido o un halogenuro de ácido, especialmente un bromuro o un cloruro de ácido.

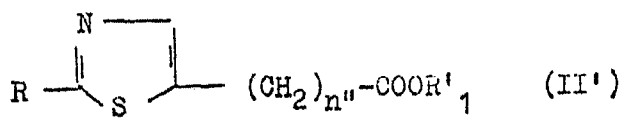
15 La reacción de esterificación se realiza preferentemente en presencia de una base mineral tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio u una base orgánica tal como piridina, colidina, trietilamina, etc.

20 Según el invento, las sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes de los productos, tal como se definen por la fórmula I antedicha, pueden ser preparadas por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar con dichos productos de fórmula I un ácido mineral u orgánico fuerte.

25 El invento tiene especialmente como objeto un procedimiento de preparación de los productos, tal como se definen por la fórmula I antedicha, en la cual

13 FEB 1974

n representa un número entero entre 2 y 5; R<sub>1</sub> representa un átomo de nitrógeno; y R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se somete a un producto de fórmula general II'

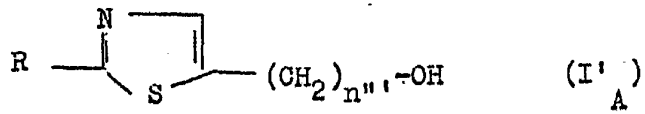


10

en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; R'<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y n'' representa un número entero entre 1 y 5, a la acción de un agente reductor, y se obtiene el producto buscado de fórmula general

15

I'<sub>A</sub>:



20

en la cual R tiene el valor antes indicado y n''' representa n'' + 1, teniendo n'' el valor indicado más

25

13 FEB 1976



arriua.

Los productos, tal como se definen por la fórmula general I, así como sus sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes, poseen interesantes propiedades farmacológicas; manifiestan especialmente una marcada actividad antilipolítica, disminuyen los índices de ácidos grasos libres plasmáticos.

Los productos de fórmula I antedicha, en la cual n representa un número entero impar, son particularmente activos.

Estas propiedades justifican la utilización en terapéutica, en calidad de medicamentos, de los productos, tal como se definen por la fórmula I antedicha así como de sus sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes farmacéuticamente aceptables.

Entre estos productos que se pueden emplear, en terapéutica, en calidad de medicamentos, pueden mencionarse especialmente:

- Los productos en los cuales, en la fórmula I, n representa un número entero impar;

- los productos en los cuales, en la fórmula I, n representa un número entero impar y  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno y, más particularmente:



- el 2-metil-5-tiazol-propanol;
- el 2-propil-5-tiazol-pentanol.

El conjunto de los productos, tal como se definen anteriormente, constituyen medicamentos muy  
5 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.

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

Los productos, tal como se definen por la fórmula I antedicha, y sus sales por adición con los  
15 ácidos minerales u orgánicos fuertes farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, al menos uno de dichos productos o al menos una de dichas sales por adición.

20 Estas composiciones se preparan de manera que puedan ser administradas por vía digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, tales como, por ejemplo, comprimidos simples o transformados en grageas, cápsulas de -  
25



gelatina, granulados, supositorios, preparados inyec-  
tables; son preparadas según métodos usuales.

5 El o los principios activos pueden ser in-  
corporados con excipientes habitualmente empleados en  
estas composiciones farmacéuticas, tales como talco,  
goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magne-  
sio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, com-  
puestos grasos de origen animal o vegetal, derivados  
parafínicos, glicoles, los diversos agentes humectan-  
tes, dispersantes o emulsificantes, agentes de conser-  
vación, etc.

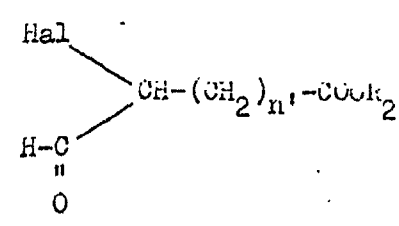
10 Los productos de fórmula II pueden ser pre-  
parados según los métodos descritos en los ejemplos  
o de la manera siguiente:

15 Se hace reaccionar, en el seno de un disol-  
vente orgánico, una alcohiltioamida de fórmula:



25 en la cual R representa un radical alcoholo que con-  
tiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de  
fórmula:

13 FEB 1950

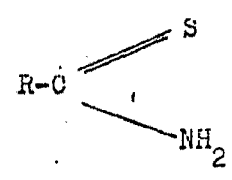


5

en la cual Hal representa un átomo de cloro o bromo;  $n'$  representa un número entero entre 1 y 6; y  $R_2$  representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, se obtiene un producto de fórmula II en la cual  $R_1$  representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono al que, si se desea, se hidroliza para obtener un producto de fórmula II en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno.

15

Los productos de fórmula:

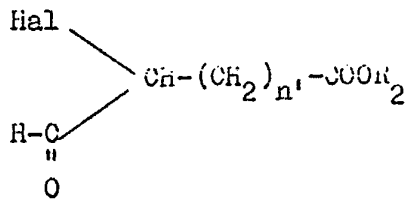


20

en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, cuando no están descritos pueden ser preparados según el procedimiento descrito por GILBERT y RUMANOWSKI, en C.A. 65, 20 020e.

25

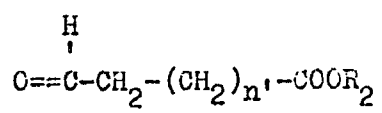
Los productos de fórmula:



5

en la cual R<sub>2</sub> y n' tienen el valor antes indicado, y Hal representa un átomo de bromo, cuando no están descritos pueden ser preparados por acción de bromo sobre los productos de fórmula:

10

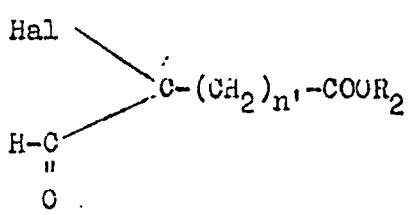


15

en la cual R<sub>2</sub> y n' tienen los mismos significados que se mencionan anteriormente, en el seno de un disolvente orgánico, según un método análogo al descrito en Helv. Chim. Acta, 33, 503 (1950).

Los productos de fórmula:

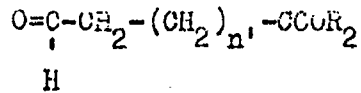
20



25

en la cual R<sub>2</sub> y n' tienen los valores más arriba indicados y Hal representará un átomo de cloro, cuando no

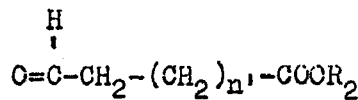
están descritos pueden ser separados por acción de cloro gaseoso sobre los productos de fórmula:



5

en la cual  $R_2$  y  $n'$  tienen los significados antes indicados, en el seno de un disolvente orgánico.

Los ésteres de fórmula:



10

cuando no son conocidos, pueden ser preparados por hidrólisis de ésteres conocidos, y luego esterificación.

15

Los ejemplos siguientes ilustran el invento, pero sin limitarlo:

Ejemplo 1: 2-metil-5-tiazol-propanol

20

Se mezclan 125 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 3,42 g de hidruro de litio y aluminio, se enfría a aproximadamente 10°C, se añaden lentamente, agitando y manteniendo la temperatura entre 10 y 15°C, 10,9 g de 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo en 70 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, luego se mantiene con

25



Luego se añade lentamente tetrahidrofurano con 20% de agua, se filtra, se lava con acetato de etilo, se recoge el producto filtrado, que se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra bajo presión reducida, y se obtienen 6,4 g de producto bruto, que se rectifica en vacío. Se obtienen 6,4 g de 2-metil-5-tiazol-propanol. Punto de ebullición 0,05 mm de Hg = 106°C.

Análisis: (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N O S)

10 Calculado C % 53,47 H % 7,05 N % 8,90 S % 20,39

Encontrado: 53,2 7,2 8,6 20,1

El 2-metil-5-tiazol-propanoato de etilo, utilizado como partida del ejemplo 1, puede ser preparado de la manera siguiente:

15 Etapa A: Ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico

Se mezclan 29 g de 2-metil-5-tiazol-carboxaldehído, 30 cm<sup>3</sup> de piridina, 29 g de ácido malónico, 30 gotas de piperidina, se lleva a la temperatura de 100-110°C durante cinco horas, se lleva a la temperatura ambiente, se vierte en 500 cm<sup>3</sup> de agua, se lleva la solución a pH 3 por adición de ácido sulfúrico 1 N, se recoge el precipitado formado, que se filtra con succión y seca, y se obtienen 27,8 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico cristalizado, que se recristaliza en 600 cm<sup>3</sup> de agua con

25



10% de etanol, y se obtienen 23,8 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico. Punto de fusión = 204°C.

Etapa B: Ácido 2-metil-2-tiazol-propanoico

5 Se mezclan 10 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico, 260 cm<sup>3</sup> de etanol, 15 cm<sup>3</sup> de trietilamina, 5 g de paladio sobre carbón activo al 10%, se mantiene bajo hidrógeno durante una hora, se filtra, se lava el paladio con etanol, se concentra el producto filtrado y se obtienen 13,3 g de un aceite incoloro que se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de agua, se hace borbotear, por la 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 lava y 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. Punto de fusión: 120°C.

20 Etapa C: 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo

Se mezclan 31,7 g de ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico, 3,2 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado, 300 cm<sup>3</sup> de metanol, se lleva a reflujo durante dieciséis horas, se concentra bajo presión reducida, se recoge con 100 cm<sup>3</sup> de agua, se añade amoníaco concen-



trado hasta pH 12-13, se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra bajo presión reducida y se obtienen 35 g de 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo en forma de producto bruto.

(El clorhidrato de 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo, obtenido a partir del 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo por acción de ácido clorhídrico, ha sido caracterizado. Punto de fusión: 115°C.).

Ejemplo 2: 2-propil-5-tiazol-pentanol

Se mezclan 250 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, 5 g de hidruro de litio y aluminio, se agita, se enfría y se mantiene a 10°C, se añaden 23 g de 2-propil-5-tiazol-pentanoato de etilo en 150 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro, y se agita durante treinta minutos.

Seguidamente se destruye el exceso de hidruro por lenta adición de tetrahidrofurano con 10% de agua, manteniendo la temperatura en 15-20°C, luego se añade lentamente una solución acuosa saturada de tartrato doble de sodio y potasio, se filtra, se lava el filtro con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra en va-



cío y se obtienen 20 g de un aceite de color amarillo pálido, que se rectifica. Se obtienen 13 g de 2-propil-5-tiazol-pentanol, en forma de un aceite incoloro. Punto de ebullición 0,1 mm de Hg = 122°C.

5 Análisis: (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N O S)

Calculado : C % 61,93 H % 8,90 N % 6,56 S % 15,03

Encontrado: 61,7 9,2 6,3 14,9

El 2-propil-5-tiazol-pentanoato de etilo, utilizado como partida del ejemplo 2, puede ser preparado de la manera siguiente:

10

Etapa A: 2-propil-5-tiazol-carboxaldehido

Se mezclan 21 g de 2-propil-5-tiazol-metanol, 1 litro de benceno, se añaden 100 g de dióxido de manganeso, se mantiene bajo agitación durante tres horas a la temperatura ambiente, luego se añaden 40 g de dióxido de manganeso, se mantiene bajo agitación durante dos horas a la temperatura ambiente, y luego se agregan 20 g de dióxido de manganeso, se mantiene bajo agitación durante dieciséis horas a la temperatura ambiente, se filtra, se lava el filtro con cloruro de metileno, se concentra el producto filtrado bajo presión reducida y se obtienen 18,5 g de 2-propil-5-tiazol-carboxaldehido.

15

20

Etapa B: 5-(2-propil-2-tiazolil)-2-4-pentadienoato de etilo

25



13 FEB

5 Se mezclan 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano an-  
hidro, 5,5 g de nitrato de sodio dispersado al 50%  
en aceite, se mantiene bajo agitación a 0°C, se aña-  
den 28,5 g de fosfonocrotonato de trietilo en 40 cm<sup>3</sup>  
de tetrahidrofurano, se añaden a continuación, lenta-  
mente, 17,5 g de 2-propil-*p*-tiazol-carboxaldehído en  
40 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y se mantiene bajo agita-  
ción durante quince minutos más a 0°C. Se vierte la  
mezcla sobre 300 cm<sup>3</sup> de agua helada, se extrae con  
10 cloruro de metileno, se lavan los extractos orgáni-  
cos con agua, y se seca sobre sulfato de magnesio, se  
concentra bajo presión reducida, se obtienen 35 g  
de producto bruto, se cromatografía sobre sílice en  
acetato de etilo y se obtienen 16 g de 5-(2-propil-  
15 -5-tiazolil)-2-4-pentadienoato de etilo. Punto de  
fusión = 52°C.

Etapa C: 2-propil-*p*-tiazol-pentanoato de etilo

20 Se mezclan 25 g de 5-(2-*n*-propil-5-tiazo-  
lil)-2-4-pentadienoato de etilo, 250 cm<sup>3</sup> de etanol,  
12,5 g de paladio sobre carbón al 10%. Se mantiene  
bajo hidrógeno y bajo agitación durante dos horas,  
se filtra, se lava el filtro con etanol, se concen-  
tra el producto filtrado bajo presión reducida y se  
obtienen 23 g de 2-propil-*p*-tiazol-pentanoato de eti-  
25 lo bruto.

13 FEB 1976

Formas farmacéuticas.

a) Comprimidos:

Se han preparado comprimidos que responden a la fórmula siguiente:

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

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

10

b) Cápsulas de gelatina:

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

- 2-propil-5-tiazol-pentanol ..... 300 mg
- 15 - Excipiente para una cápsula de gelatina terminada con ..... 350 mg

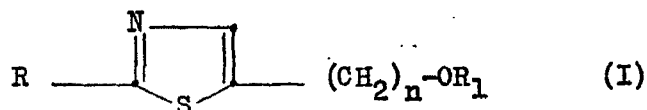
(Detalle del excipiente: talco, estearato de magnesio, Aerosil O).

## REIVINDICACIONES

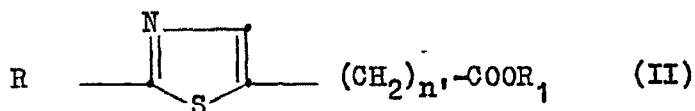
---

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 de 5-tiazol-alcanoles de fórmula general I:

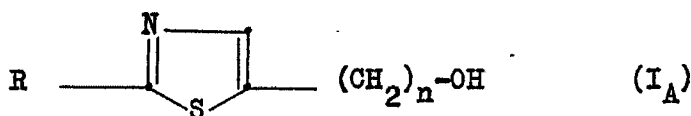


15 en la cual R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; n representa un número entero entre 2 y 7; y R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, o un radical de fórmula R<sub>2</sub>CO- en la cual R<sub>2</sub> representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y de sus sales por adición con ácidos  
20 minerales u orgánicos fuertes, caracterizado porque se somete a un producto de fórmula general II:



25

en la cual R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y n' representa un número entero entre 1 y 6, a la acción de un agente reductor, se obtiene un producto de fórmula general I<sub>A</sub>:



10

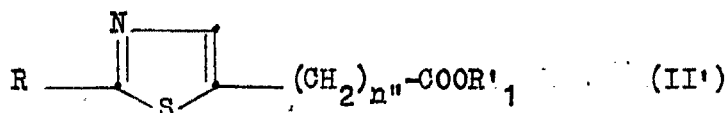
en la cual R tiene el valor indicado anteriormente; y n representa n' + 1, teniendo n' el valor arriba indicado, producto de fórmula (I<sub>A</sub>) que se somete, si se desea, a la acción de un ácido de fórmula R<sub>2</sub>COOH en la cual R<sub>2</sub> representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o de uno de sus derivados funcionales, para obtener un éster de fórmula I correspondiente; y, si se desea, se hace reaccionar con dichos productos de fórmula I un ácido mineral u orgánico fuerte.

20

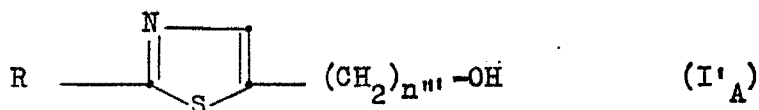
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque, cuando en la fórmula I n representa un número entero de 2 a 6; R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno; y R tiene los significados dados en la reivindicación 1ª, se somete a un producto de

25

fórmula general II':



5 en la cual R representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; R'<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; y n'' representa un número entero entre 1 y 5, a la acción de un agente reductor, y se  
10 obtiene el producto buscado de fórmula general I'<sub>A</sub>:



15 en la cual R tiene el valor antes indicado y n''' representa n'' + 1, teniendo n'' el valor arriba indicado.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan productos tal como se definen por la fórmula I de la reivindicación 1ª, fórmula en la cual n es un número entero impar, así como las sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes de dichos productos.  
20

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se preparan productos tal como se definen por la fórmula I de la reivindicación 1ª,  
25

fórmula en la cual  $n$  es un número entero impar y  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, así como las sales por adición con los ácidos minerales u orgánicos fuertes de dichos productos.

5                    5ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de 5-tiazol-alcanoles.

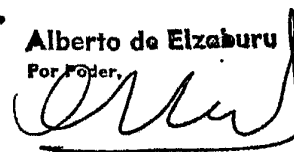
Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 13. MAY 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu  
For Poder.



MCC.  
09057

