

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	445 150	10 AI
	21	FECHA DE PRESENTACION		
	22			

P.- 62.387
1669 F/E

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
75-04627	14.2.75	Francia
75-38063	12.12.75	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS TIAZOLICOS"

71 SOLICITANTE (ES)
ROUSSEL-UCLAF

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

72 INVENTOR (ES)
André Poittevin y Vesperto Torelli

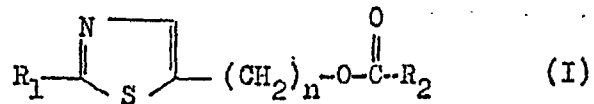
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

DP.-469
1059 F/E

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los nuevos derivados tiazólicos de fórmula general I:

5



10 en la que R_1 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 representa un radical amino, un radical alcoholamino o dialcoholamino, conteniendo el radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenilamino o difenilamino, n representa un número entero que puede variar de 1 a 6, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos sulfónicos.

15 La expresión "alcoholo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono" puede significar, por ejemplo, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo.

20 La cadena de alcoholeno $-(\text{CH}_2)_n-$ representa una cadena recta que puede ser, por ejemplo, una cadena de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno.

25 Las sales de adición con ácidos minerales u

27.1.76

orgánicos sulfónicos pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, alcohilmonosulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácidos alcohildisulfónicos tales como el ácido metanodisulfónico, ácido α, β -etanodisulfónico, ácidos arilmonosulfónicos tales como ácido bencenosulfónico, y ácidos arildisulfónicos.

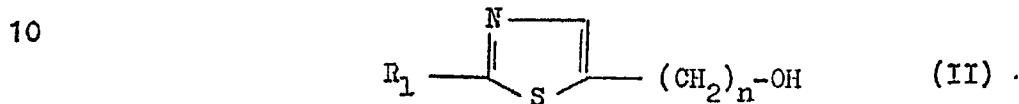
Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, se pueden citar particularmente los productos tales como los definidos por la fórmula I anterior en la que R_1 representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R_2 representa un radical metilamino, dimetilamino, fenilamino, difenilamino, y n representa un número entero igual a 1, 3 ó 5, y particularmente es igual a 1, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos sulfónicos.

Entre los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la invención, pueden destacarse más particularmente:

- el 2-metil-5-(N-metil-carbamoiloxi-metil)-tiazol,
- el clorhidrato de 2-metil-5-(N,N-dimetil-carbamoiloxi-metil)-tiazol,
- el clorhidrato de 2-metil-5-(N-fenil-carbamoiloxi-metil)-tiazol,

- el 2-metil-5-(N-metil-carbamoiloxi-propil)-tiazol,
- el 2-propil-5-(N-metil-carbamoiloxi-pentil)-tiazol.

5 El procedimiento de preparación según la invención de los productos de fórmula I, tales como se han definido anteriormente, así como de sus sales, se caracteriza por hacer reaccionar un producto de fórmula II



15 en la que R_1 y n tienen el significado indicado antes, bien con un producto de fórmula III:



20

en la que R_3 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, para obtener un producto de fórmula I en el que R_2 representa un radical alcoholamino, conteniendo el radical

25

alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilamino, o bien con un producto de fórmula IV:



5

10

15

en la que X representa un átomo de halógeno y R_4 representa un radical amino, un radical dialcoholamino cuyo alcohilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical difenilamino, para obtener un producto de fórmula I en el que R_2 representa un radical amino, un radical dialcoholamino cuyo alcohilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical difenilamino, y, si se desea, someter el producto de fórmula I obtenido, a la acción de un ácido mineral u orgánico sulfónico, para formar así la sal.

En condiciones preferibles de puesta en práctica de la invención, el procedimiento antes descrito se efectúa del modo siguiente:

20

25

- La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III se realiza en el seno de un disolvente orgánico en presencia o ausencia de una base orgánica. El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, benceno o ciclohexano. La base puede ser, por ejemplo, trietilamina,

piridina o colidina. La reacción se efectúa preferiblemente a la temperatura de reflujo del disolvente.

5 - La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula IV se efectúa en el seno de un disolvente orgánico, y en presencia de una base mineral u orgánica. El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, tetrahidrofurano, benceno, tolueno o ciclohexano. La base puede ser, por ejemplo, hidruro de sodio, amiduro de sodio, butil-litio, metil-litio, terc-amilato de potasio, terc-butilato de potasio o de sodio, trietilamina, piridina, colidina.

10

La reacción se efectúa preferiblemente a temperatura ambiente.

15 En la fórmula IV, X representa un átomo de halógeno, y preferiblemente un átomo de cloro.

Los productos obtenidos por el procedimiento objeto de la presente invención poseen interesantes propiedades farmacológicas; muestran particularmente una marcada actividad antilipolítica; disminuyen la proporción de ácidos grasos libres plasmáticos.

20

Algunos muestran una actividad vasodilatadora prolongada, así como actividad antibradiquinina.

Estas propiedades justifican la aplicación en terapéutica, como medicamentos, de los productos de fórmula I, tales como los definidos antes, así como de

25

sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos sulfónicos farmacéuticamente aceptables.

5 Estas propiedades los hacen aptos para uso en medicina humana, particularmente para el tratamiento de hiperlipemia aguda o crónica, las insuficiencias coronarias, insuficiencias cardíacas de origen ateromatoso, estados anginosos crónicos, y perturbaciones funcionales de la hipertensión.

10 La posología, que varía especialmente en función de la vía de administración y del sujeto tratado, puede escalonarse, por ejemplo, entre 0,1 y 2,5 g por día en un adulto por vía oral.

15 Los productos de fórmula I tales como los definidos antes, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos sulfónicos farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos uno de dichos productos y sales. Estas composiciones se preparan de modo que puedan administrarse por vía digestiva o parenteral. Pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medicina humana, como por ejemplo comprimidos sencillos o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables; se preparan según los métodos usuales.

20

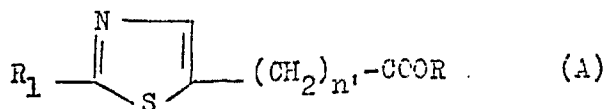
25

El o los principios activos pueden incorporarse a excipientes que se emplean habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, los diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes, y los agentes de conservación.

Los productos de fórmula II, que no se han descrito pueden prepararse por reducción de los ácidos o de derivados de los ácidos correspondientes, tales como ésteres de alcohol.

El reductor puede ser, por ejemplo, hidruro mixto de aluminio y litio, o incluso hidruro mixto de litio y boro, y la reacción se efectúa preferiblemente en el seno de un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano.

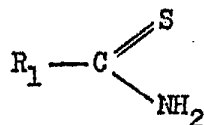
Los ácidos y ésteres correspondientes a los productos de fórmula II, no descritos, de fórmula A



25

5 en la que R_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, n' representa un número entero de 0 a 5, y R representa un átomo de hidrógeno, o un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, pueden prepararse por un método similar al descrito en la patente francesa nº 2.047.876, es decir del modo siguiente: se hace reaccionar, en el seno de un disolvente orgánico, una alcohiltioamida de fórmula

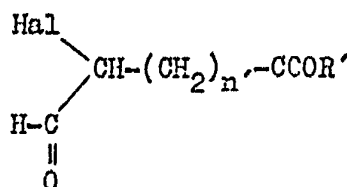
10.



15

en la que R_1 representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, con un producto de fórmula

20



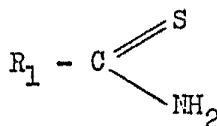
25

en la que Hal representa un átomo de cloro o de bromo,

n' representa un número entero de 0 a 5, y R' representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, obteniéndose un producto de fórmula A en el que R representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, que, si se desea, se hidroliza para obtener un producto de fórmula A en el que R representa un átomo de hidrógeno.

Los productos de fórmula

10

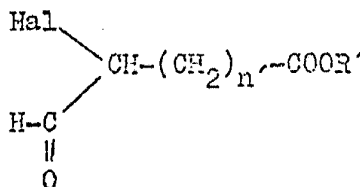


15

en los que R₁ tiene el significado indicado antes, y que no se han descrito, pueden prepararse según el procedimiento descrito por GILBERT y RUMANOWSKI, C.A. 65, 20 020e.

Los productos de fórmula

20

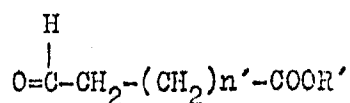


25

27.1.76

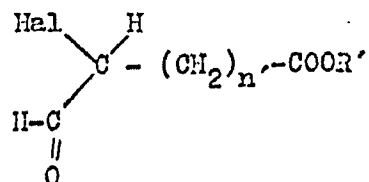
en los que R' y n' tienen los significados antedichos y Hal representa un átomo de bromo, y que no se han descrito, pueden prepararse por acción del bromo sobre los productos de fórmula.

5



10 en la que R' y n' tienen el mismo significado antedicho, en el seno de un disolvente orgánico, según un método similar al descrito en Helv. Chim. Acta, 33, 503 (1950). Los productos de fórmula

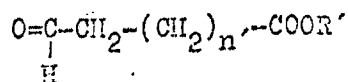
15



20

en la que R' y n' tienen los significados indicados antes y Hal representa un átomo de cloro, y que no se han descrito, pueden prepararse por acción del cloro gaseoso sobre los productos de fórmula

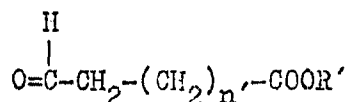
25



en los que R' y n' tienen el significado indicado antes, en el seno de un disolvente orgánico.

Los ésteres de fórmula :

5



10 en la que R' y n' tienen el significado indicado anteriormente, y que no son conocidos, pueden prepararse por hidrólisis de ésteres conocidos, y posterior esterificación.

Los ejemplos que se dan a continuación ilustran la invención, pero sin limitarla.

15

Ejemplo 1 : 2-metil-5-[(N-metil-carbamoiloxi)metil]-
-tiazol

20 Se mezclan 3,85 g de 2-metil-5-hidroximetil-tiazol y 10 cm³ de isocianato de metilo, y, al cabo de 24 horas, se evaporan bajo vacío. El aceite residual se cromatografía sobre sílico; se eluye con mezcla benceno-acetato de etilo (3-7) y se separan 5,03 g de producto, que se recristalizan en una mezcla de cloruro de metileno-éter isopropílico y se obtienen 4,16 g de 2-metil-5-[(N-metil-carbamoiloxi)metil]tiazol,
25 en forma de cristales incoloros. P. de f. : 80°C.

Análisis ($C_7H_{10}N_2O_2S$) :

Calculado, % : C 45,14; H 5,41; N 15,04; S 17,21

Encontrado % : 45,2 5,5 15,0 17,2

5 El 2-metil-5-hidroximetil-tiazol puede prepararse como se indica en la patente belga nº 819.284.

Se disuelven 10,5 g de éster metílico de ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico en 105 cm³ de tetrahidrofurano anhidro. Se introducen en la disolución anterior, bajo corriente de nitrógeno y manteniendo la
10 temperatura a 20-25°C, 2,54 g de hidruro mixto de aluminio y litio. La suspensión así obtenida se calienta a reflujo durante una hora. La disolución se enfría y se destruye el exceso de hidruro por adición de acetato de etilo y después metanol. Se filtra y el filtra-
15 do se lleva a sequedad. Se cromatografía el residuo sobre sílice y se obtienen 7,6 g de 2-metil-tiazol-5-metanol, que se recristalizan en éter isopropílico.

Se obtienen 5,28 g de 2-metil-tiazol-5-metanol que funde a 50°C.

20 Ejemplo 2 : Clorhidrato de 2-metil-5-(N,N-dimetil-carbamoiloxi)-metil/tiazol

Se mezclan 50 cm³ de tetrahidrofurano anhidro y desperoxidado, 1,9 g de hidruro de sodio en suspensión en aceite, se agita, se añaden 5,2 g de 2-metil-5-hidroximetil-tiazol, y después 8,8 g de cloruro
25

de ácido dimetil-carbámico.

La temperatura se mantiene entre 15 y 20°C durante la adición, y después la mezcla se agita 4 horas a temperatura ambiente. Se filtra, se escurre y se lavan con tetrahidrofurano las sales minerales formadas, se concentra el filtrado bajo vacío, se toma de nuevo el residuo en agua, se somete a extracción con éter, se seca sobre sulfato de magnesio, y se obtienen 10 g de producto bruto. Se disuelve este producto en 50 cm³ de acetato de etilo, se añade hasta pH 1 una disolución de acetato de etilo saturada con ácido clorhídrico, se filtran con succión los cristales obtenidos, se lavan con acetato de etilo, se disuelven a reflujo en 50 cm³ de isopropanol, se añade hielo, se escurre y se seca, obteniéndose 6,8 g de clorhidrato de 2-metil-5-[(N,N-dimetil-carbamoiloxi)-metil]-tiazol. P. de f. : 130°C.

Análisis(C₈H₁₃N₂O₂SOCl) :

Calculado, % : C 40,59; H 5,54; N 11,83; S 13,55; Cl 14,98

Encontrado, % : 40,3 5,7 11,9 13,5 15,2

Ejemplo 3: Clorhidrato de 2-metil-5-(N-fenil-carbamoiloxi)-metil)-tiazol

Se mezclan 2,6 g de 2-metil-5-hidroximetil-tiazol, 2,6 cm³ de isocianato de fenilo, 26 cm³ de tetrahidrofurano anhidro y 1 cm³ de trietilamina, se ca-

lientan una hora a reflujo, se evapora bajo presión reducida después de volver a la temperatura ambiente, se toma de nuevo el residuo en caliente en acetato de etilo, se añade una disolución de acetato de etilo saturada con ácido clorhídrico, se seca, se obtienen 5 g de cristales que se purifican por cristalización en etanol, y se obtienen 3,2 g de clorhidrato de 2-metil-5-(N-fenil-carbamoyloxi-metil)-tiazol. P. de f. 160°C.

Análisis($C_{12}H_{13}N_2O_2SCl$):

Calculado, % : C 50,60; H 4,60; N 9,83; Cl 12,44;

S 11,25

Encontrado, % : 50,5 4,6 9,8 12,7

11,2

Ejemplo 4: 2-metil-5-(N-metil-carbamoyloxi-propil)-tiazol.

Se mezclan 4,5 g de 2-metil-5-tiazol-propanol, 20 cm³ de tetrahidrofurano, 0,7 cm³ de trietilamina, 5 cm³ de isocianato de metilo, se lleva a reflujo durante dieciséis horas, se concentra bajo presión reducida, se disuelve el residuo obtenido, a reflujo, en 6 cm³ de acetato de etilo, se deja enfriar, se añade hielo, se filtra con succión y se secan los cristales obtenidos, y se obtienen 5,25 g de cristales blancos, se recristalizan los cristales obtenidos en acetato de etilo, y se obtienen 4,2 g de 2-metil-5-(N-metil-carbamoyloxi-propil)-

-tiazol. P. de f. : 86°C.

Análisis(C₉H₁₄N₂O₂S) :

Calculado, % : C 50,49; H 6,59; N 13,07; S 14,91

Encontrado, % : 50,5 6,8 13,0 14,8

5 El 2-metil-5-tiazol-propanol, que se emplea al comienzo del ejemplo 4, puede prepararse del modo siguiente:

10 Se mezclan 125 cm³ de tetrahidrofurano y 3,42 g de hidruro de litio y aluminio, se enfría a unos 10°C, se añaden lentamente, agitando y manteniendo la temperatura entre 10°C y 15°C, 10,9 g de 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo en 70 cm³ de tetrahidrofurano, y después se mantiene la agitación durante unos treinta minutos.

15 Después se añade lentamente tetrahidrofurano con 20% de agua, se filtra, se lava con acetato de etilo, se recoge el filtrado y se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra bajo presión reducida, y se obtienen 8,4 g de producto bruto que se rectifica a vacío.

20 Se obtienen 6,4 g de 2-metil-5-tiazol-propanol.
P. de eb. : 106°C a 0,05 mm Hg.

Análisis(C₇H₁₁N O S):

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

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

25 El 2-metil-5-tiazol-propanoato de metilo, en-

pleado al comienzo de esta preparación, puede prepararse del modo siguiente:

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

Se mezclan 29 g de 2-metil-5-tiazol carboxal
5 dehído, 30 cm³ de piridina, 29 g de 2-metil-5-tiazol
carboxaldehído, 30 cm³ de piridina, 29 g de ácido maló-
nico, 30 gotas de piperidina, se llevan a una temperatu-
ra de 100-110°C durante cinco horas, se lleva de nuevo
a temperatura ambiente, se vierte en 500 cm³ de agua,
10 se lleva el pH de la disolución a 3 por adición de ácido
sulfúrico N, se recoge el precipitado formado, que se
escurre y se seca, y se obtienen 27,8 g de ácido 3-(2-
-metil-5-tiazolil)-2-propenoico cristalizado, que se re-
cristaliza en 800 cm³ con 10% de etanol, y se obtienen
15 23,8 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-2-propenoico,
P. de f. : 204°C.

Etapa B : Acido 2-metil-5-tiazol-propenoico

Se mezclan 10 g de ácido 3-(2-metil-5-tiazolil)-
-2-propenoico, 260 cm³ de etanol, 15 cm³ de trietilamina,
20 5 g de paladio sobre carbón activo al 10%, se mantiene
bajo hidrógeno durante una hora, se filtra y se lava con
etanol el paladio, se concentra el filtrado y se obtienen
13,3 g de un aceite incoloro que se disuelve en 100 cm³
de agua, se hace burbujear en la disolución anhídrido
25 sulfuroso hasta pH ácido, y después se expulsa el exce-

so de anhídrido sulfuroso por burbujeo de nitrógeno, se filtran con succión los cristales obtenidos, se lavan y se secan.

5 Se obtienen 7,1 g de producto cristalizado, que se recrystalizan en acetato de etilo y se obtienen 5,5 g de ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico. P. de f. : 120°C.

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

10 Se mezclan 31,7 g de ácido 2-metil-5-tiazol-propanoico, 3,2 cm³ de ácido sulfúrico concentrado, 300 cm³ de metanol, se lleva a reflujo durante dieciséis horas, se concentra bajo presión reducida, se toma de nuevo en 100 cm³ de agua, se añade amoníaco concentrado hasta pH 12-13, se somete la mezcla a extracción con
15 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.

20 Se caracterizó 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. P. de f. : 115°C)

Ejemplo 5 : 2-propil-5-(N-metil-carbamoiloxi-pentil)-tiazol

Se mezclan 5 g de 2-propil-5-tiazol-pentanol,

35 cm³ de tetrahidrofurano, 0,7 cm³ de trietilamina, 3,5 cm³ de isocianato de metilo, se lleva a reflujo durante dieciséis horas, se enfría hasta temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida, y se obtienen 6,5 g de producto bruto, que se disuelven a reflujo en 20 cm³ de ciclohexano. Se trata con carbón activo, se disuelve de nuevo el residuo a reflujo en ciclohexano, se deja enfriar, se añade hielo, se filtra con succión, y se secan los cristales obtenidos. Se obtienen 5,9 g de 2-propil-5-(N-metil-carbamiloxi-pentil)-tiazol. P. de f. : 45°C.

Análisis(C₁₃H₂₂N₂O₂S) :

Calculado, % : C 57,75; H 8,2; N 10,36; S 11,86

Encontrado, % : 57,4 8,1 10,5 12

El 2-propil-5-tiazol-pentanol, empleado como material de partida del ejemplo 5, puede prepararse del modo siguiente:

se mezclan 250 cm³ 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 cm³ de tetrahidrofurano anhidro, y se agita durante treinta minutos.

Después se destruye el exceso de hidruro por adición lenta de tetrahidrofurano con 10% de agua, manteniendo la temperatura en 15-20°C, y después se añade

5 lentamente una disolución acuosa saturada de tartrato
doble de sodio y potasio, se filtra, se lava el fil-
tro con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de mag-
nesio, se concentra bajo vacío y se obtienen 20 g de
un aceite amarillo pálido que se rectifica. Se obtienen
15 g de 2-propil-5-tiazol-pentanol, en forma de un acei-
te incoloro.

P. de eb. : 122°C a 0,1 mm Hg.

10 Análisis(C₁₁H₁₉ N O S):

Calculado, % : C 61,93; H 8,98; N 6,56; S 15,03

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

15 El 2-propil-5-tiazol-pentanoato de etilo em-
pleado al comienzo de esta preparación puede preparar-
se del modo siguiente:

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

20 Se mezclan 21 g de 2-propil-5-tiazol-metanol,
con un litro de benceno, se añaden 100 g de dióxido de
manganeso, se mantiene bajo agitación tres horas a tem-
peratura ambiente, después se añaden 40 g de dióxido
de manganeso, se mantiene en agitación dos horas a tem-
peratura ambiente, después se añaden 20 g de dióxido de
manganeso, se mantiene la agitación dieciséis horas a
25 temperatura ambiente, se filtra, se lava el filtro con
cloruro de metileno, se concentra el filtrado bajo pre-

sión reducida y se obtienen 18,5 g de 2-propil-5-tiazol-carboxaldehido.

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

5 Se mezclan 100 cm³ de tetrahidrofurano anhídrido y 5,5 g de hidruro de sodio dispersados en aceite al 50%, se mantienen en agitación a 0°C, se añaden 28,5 g de fosfonocrotonato de trietilo en 40 cm³ de tetrahidrofurano, se añaden después lentamente 17,5 g de 2-propil-5-tiazol-carboxaldehido en 40 cm³ de tetrahidrofurano, y se mantiene en agitación quince minutos más a 0°C. La mezcla se vierte sobre 300 cm³ de agua con hielo, se somete a extracción con cloruro de metileno, se lavan con agua los extractos orgánicos, se secan 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-5-tiazolil)-2-4-pentadienoato de etilo. P. de f.: 52°C.

10

15

20 Etapa C : 2-propil-5-tiazol-pentanoato de etilo

Se mezclan 25 g de 5-(2-propil-5-tiazolil)-2-4-pentadienoato de etilo, 250 cm³ de etanol, 12,5 g de paladio sobre carbón al 10%. Se mantiene bajo hidrógeno y con agitación durante dos horas, se filtra, se lava el filtro con etanol, se concentra el filtrado ba-

25

jo presión reducida, y se obtienen 23 g de 2-propil-5-tiazol-pentanoato de etilo bruto.

Formas farmacéuticas

a) Comprimidos

5 . Se prepararon comprimidos de acuerdo con la fórmula siguiente:

- 2-metil-5-(N-metil-carbamoiloxi-metil)-
-tiazol..... 500 mg
- Excipiente, c.s. para un comprimido

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

b) Cápsulas de gelatina

15 Se prepararon cápsulas de gelatina según la fórmula siguiente:

- 2-metil-5-(N-metil-carbamoiloxi-metil)-
-tiazol..... 500 mg
- Excipiente, c.s. para una cápsula de gelatina con un peso final de 525 mg

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

c) Comprimidos

Se prepararon comprimidos según la fórmula siguiente:

- 2-metil-5-(N-metil-carbamoiloxi-propil)-
-tiazol 500 mg

- Excipiente, c.s. para un comprimido.

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

5 d) Cápsulas de gelatina

Se prepararon cápsulas de gelatina según la fórmula siguiente:

- 2-propil-5-(N-metil-carbamoiloxi-pentil)-
-tiazol 300 mg

10 - Excipiente, c.s. para una cápsula de gelatina con un peso final de 400 mg

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

15

20

25

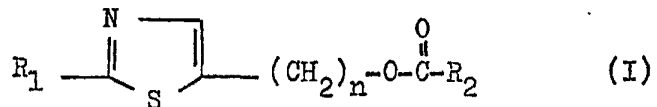
REIVINDICACIONES

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.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados tiazólicos de fórmula general I



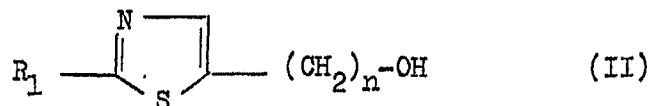
15

20

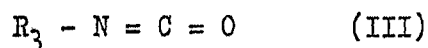
en la que R₁ representa un radical alcoholilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₂ representa un radical amino, un radical alcoholamino o dialcoholamino, conteniendo el radical alcoholilo de 1 a 4 átomos de carbono, un radical fenilamino o difenilamino, n representa un número entero que puede variar de 1 a 6, así como de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos sulfónicos, caracterizado por hacer reaccionar un producto de fórmula II

25

6.5.77



5 en la que R_1 y n tienen el significado indicado anteriormente, bien con un producto de fórmula III:



10 en la que R_3 representa un radical alcoholo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical fenilo, para obtener un producto de fórmula I en el que R_2 representa un radical alcoholamino, conteniendo el radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilamino, o bien con un producto de fórmula IV:

15



20 en la que X representa un átomo de halógeno, y R_4 representa un radical amino, un radical dialcoholamino cuyo alcoholo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical difenilamino, para obtener un producto de fórmula I en el que R_2 representa un radical amino, un radical dialcoholamino cuyo alcoholo contiene de

25 1 a 4 átomos de carbono, o un radical difenilamino,

y, si se desea, someter el producto de fórmula I obtenido a la acción de un ácido mineral u orgánico sulfónico para formar la sal.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar productos tales como los definidos por la fórmula I de la reivindicación 1ª, en la que R₁ representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, R₂ representa un radical metilamino, dimetilamino, fenilamino, difenilamino, y 10 n representa un número entero igual a 1, así como sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos sulfónicos.

 3ª.- Un procedimiento de preparación de nuevos derivados tiazólicos.

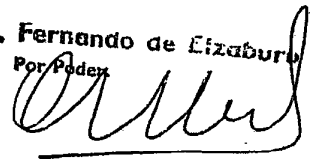
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 10. MAY 1977

20

P.A. Fernando de Elizaburu
Por Poderes



25

6.5.77
EBL. -