



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	445273	12	A1
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

P.- 62.388

PATENTE DE INVENCION

1671-F/E

30	PRIORIDADES:	2	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO				
		75-06247		28-2-75		Francia
		75-39703		24-12-75		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61H		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE TIAZOL-CARBOXAMIDAS"

71	SOLICITANTE (ES)
	ROUSSEL-UCLAF

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

72	INVENTOR (ES)
	André Poittevin, Robert Fournex y Michèle Dagnaux

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

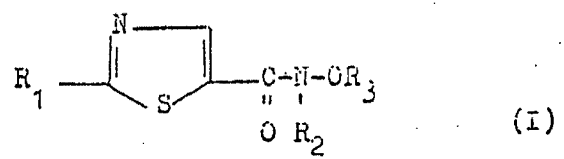
BAD ORIGINAL

D.P. 4/0

1671-A-E

El presente invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de las nuevas tiazol-carboxámicas de fórmula I:

5



10

en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohólico que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, así como de sales por adición con los ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos de dichos productos de fórmula I.

15

20

En la fórmula I, el término alcoholilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, puede designar, por ejemplo, un radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo,

hexilo, etc.

Entre las sales por adición con los ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos de los productos de fórmula I, pueden mencionarse especialmente:

Las sales por adición con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, los ácidos alcohilmonosulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcohildisulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido  $\alpha, \beta$ -etanodisulfónico, ácido  $\alpha, \beta$ -propanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido bencenosulfónico, y los ácidos arildisulfónicos.

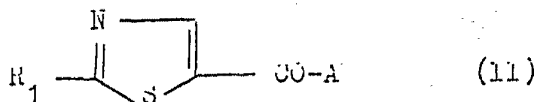
Más particularmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de los productos, tal como se definen por la fórmula I antedicha, en la cual  $R_1$  representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y  $R_2$  y  $R_3$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, así como de sales por adición con los ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos de dichos productos de fórmula I.

Especialmente, el invento tiene como objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula I y de sus sales que acaban de definirse, en los cuales  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno.

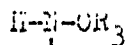
Entre los productos de fórmula I, pueden mencionarse en particular:

- la N-hidroxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida;
- la N-metoxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida;
- y la N-metoxi-N,2-dimetil-5-tiazol-carboxamida.

Según el invento, los productos de fórmula I antedichos y sus sales con ácidos minerales fuertes y orgánicos sulfónicos, pueden ser preparados por un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:



en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y A representa un átomo de halógeno, con un producto de fórmula III:



(III)

$R_2$

5 en la cual  $R_2$  y  $R_3$  representan un átomo de nitrógeno o un radical alconilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y porque, si se desea, se hace actuar sobre el producto de fórmula I, obtenido, un ácido mineral fuerte u orgánico sulfónico, para formar la sal del mismo.

10 En condiciones preferentes de realización del invento, el procedimiento de preparación que antes se ha descrito se realiza de la manera siguiente:

15 - El halogenuro de fórmula II puede ser, por ejemplo, un cloruro o un bromuro, pero preferentemente un cloruro;

- El producto de fórmula III es utilizado en la forma de una de sus sales y, preferentemente, en la forma de su clorhidrato o de su sulfato;

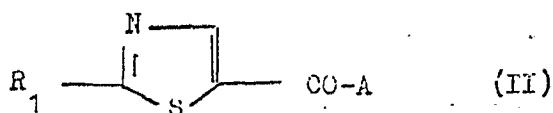
20 - La reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III tiene lugar en presencia de una base orgánica y en el seno de un disolvente orgánico.

25 La base orgánica puede ser, por ejemplo, piridina, colidina o trietilamina.

El disolvente orgánico puede ser, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, ciclohexano o éter etílico.

Igualmente según el invento, los productos de fórmula I antes definidos, y en la cual fórmula  $R_2$  y  $R_3$  representan un átomo de nitrógeno, pueden ser preparados por un procedimiento, que está caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula

II:



15

en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y A representa un radical alcoxi que contiene uno o dos átomos de carbono, con hidroxilamina.

20

En condiciones preferentes de realización del procedimiento que se acaba de describir, la reacción del producto de fórmula II con el producto de fórmula III se realiza en presencia de un agente básico.

25

El agente básico puede ser una base mineral

tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o una base orgánica, tal como piridina, colidina, trietilamina.

5 La reacción se realiza en medio acuoso o en el seno de un disolvente orgánico.

El disolvente orgánico puede ser especialmente cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, ciclohexano, éter etílico.

10 Los productos de fórmula I y sus sales, antes definidos, presentan interesantes propiedades farmacológicas: manifiestan una marcada actividad antilipolítica, así como una acción vasodilatadora y una actividad hipoglicémica.

15 Estas propiedades justifican la utilización en terapéutica, como medicamentos, de los productos de fórmula I tal como se definen anteriormente, así como de sus sales de ácidos minerales fuertes y orgánicos sulfónicos farmacéuticamente aceptables.

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

25

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

5 Los productos de fórmula I, tal como se definen más arriba y sus sales con ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos farmacéuticamente aceptables, pueden ser empleados para preparar composiciones farmacéuticas que contengan, a título de principio  
10 activo, al menos uno de dichos productos y sales.

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

En el o los principios activos pueden ser  
20 incorporados excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos,  
25 glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o

emulsificantes, agentes de conservación, etc.

Los productos de fórmula II están descritos en su mayor parte en la patente de los Estados Unidos 3.700.677 y en la solicitud de patente francesa publicada con el número 2.047.876.

Los que no han sido descritos pueden ser preparados según métodos usuales, a partir de los ácidos correspondientes o de otros derivados de los ácidos correspondientes, descritos en las patentes antes mencionadas.

Los ejemplos seguidamente dados ilustran el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1 : N-hidroxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida

Se mezclan 6 g de hidróxido de sodio en forma de pastillas, 30 cm<sup>3</sup> de agua y después, con agitación, 4,1 g de clorhidrato de hidroxilamina, 6,8 g de 2-metil-5-tiazol-carboxilato de metilo, se deja reposar durante un cuarto de hora, se añade una mezcla de 12 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y de un volumen igual de agua, se congela, se filtra y se obtienen 9 g de producto bruto que se cristaliza en agua, luego se filtra, se seca y se obtienen 4,4 g de N-hidroxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida, punto de fusión: 164°C.

Ejemplo 2: N-metoxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida

Se mezclan 19 g de clorhidrato de O-metil-  
-hidroxilamina, 500 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno,  
26,6 g de trietilamina, se añaden gota a gota, al mis-  
5 mo tiempo que se agita, 21 g de cloruro de ácido  
2-metil-5-tiazol-carboxílico en solución en 210 cm<sup>3</sup>  
de cloruro de metileno, se agita durante 3 horas a  
la temperatura ambiente, se añade agua, se decanta,  
se satura la solución acuosa de cloruro de sodio,  
10 se extrae 5 veces con acetato de etilo, se seca so-  
bre sulfato de sodio, se concentra bajo presión re-  
ducida y se obtienen 19 g de producto bruto. Estos  
19 g de producto bruto se disuelven en 190 cm<sup>3</sup> de  
acetato de etilo, se añaden 80 g de Florisil, se  
15 agita, se trata con carbón activo, se agita, se fil-  
tra, se lava con acetato de etilo, se concentra bajo  
presión reducida, se obtienen 16,5 g de producto que  
se recristaliza en éter isopropílico, y se obtienen  
20 11 g de N-metoxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida. Pun-  
to de fusión: 78°C.

Análisis: C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Calculado : C % 41,84 H % 4,68 N % 16,26 S % 18,61

Encontrado: 41,9 4,7 16,1 18,7

El cloruro de ácido 2-metil-5-tiazol-car-  
25 boxílico utilizado como producto de partida, puede ser

preparado de la manera siguiente:

Etapa A : 2-metil-5-tiazol-carboxilato de potasio

5 Se mezclan 100 cm<sup>3</sup> de metanol y 20 g de hidróxido de potasio en forma de pastillas, se añaden, cuando la solución obtenida ha vuelto a la temperatura ambiente, 20 g de 2-metil-5-tiazol-carboxilato de metilo, se agita durante una hora a la temperatura ambiente, se filtra, se lava con metanol y con éter sulfúrico y se obtienen 21,3 g de 2-metil-10 -5-tiazol-carboxilato de potasio.

Etapa B : Cloruro de ácido 2-metil-5-tiazol-carboxílico.

15 Se mezclan 21 g de 2-metil-5-tiazol-carboxilato de potasio obtenido en la etapa A, 500 cm<sup>3</sup> de benceno anhidro, se enfría con un baño de hielo en fusión, se añaden gota a gota 9,9 cm<sup>3</sup> de cloruro de oxalilo, se deja reposar durante 1 hora, se agita durante una hora a la temperatura ambiente, se filtra, se concentra bajo presión reducida y se obtienen 20 21 g de cloruro de ácido 2-metil-5-tiazol-carboxílico en forma de producto bruto.

Ejemplo 3: N-metoxi-N,2-dimetil-5-tiazol-carboxamida

25 Se mezclan 5 g de clorhidrato de O-metil-N-metil-hidroxilamina, 140 cm<sup>3</sup> de cloruro de meti-

leno, 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina, se añaden gota a gota, con agitación, 5,5 g de cloruro de ácido 2-metil-5-tiazol-carboxílico.

5 Se mantiene con agitación durante 30 minutos, se vierte la mezcla de reacción en agua que contiene hielo, se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, la solución orgánica, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida y se obtienen 7,7 g de cristales que se re-  
10 cogen con metanol. Se añade carbón activo, se lleva a reflujo durante 30 minutos, se filtra, se lava el filtro, con metanol, se concentra bajo presión reducida, se recristaliza en éter de petróleo, y se obtienen 4,7 g de N-metoxi-N,2-dimetil-5-tiazol-carbo-  
15 xamida. Punto de fusión: 33°C.

Análisis: C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

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

Encontrado: 45,4 5,6 15,0 17,4

20 El cloruro de ácido 2-metil-5-tiazol-carboxílico utilizado como producto de partida, puede ser preparado según el método descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4:

25 Se han producido comprimidos que responden a la fórmula:

- N-metoxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida .. 25 mg
- Excipiente c.s. para un comprimido terminado con ..... 500 mg

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

5

Ejemplo 5:

Se han producido comprimidos que responden a la fórmula:

10

- N-metoxi-N,2-dimetil-5-tiazol-carboxamida..... 25 mg
- Excipiente c.s. para un comprimido terminado con ..... 500 mg

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

15

20

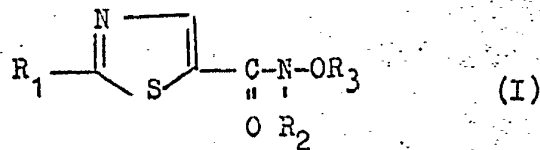
25

5

- REIVINDICACIONES -

10 1<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de las  
tiazol-carboxamidas de fórmula I:

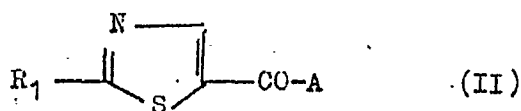
15



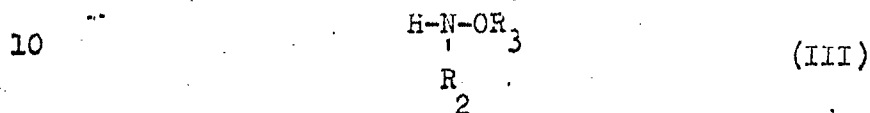
20

en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, así como de las sales de ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos de dichos productos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:

25



5 en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y A representa un átomo de halógeno, con un producto de fórmula III:



10 en la cual  $R_2$  y  $R_3$  representan un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y porque, si se desea, se hace actuar sobre el producto de fórmula I, obtenido, un ácido mineral fuerte u orgánico sulfónico para formar la sal del mismo.

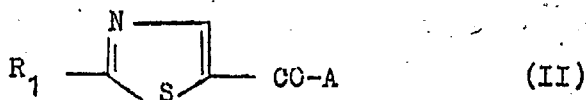
20 2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan los productos, tal como se definen por la fórmula I de la reivindicación 1<sup>a</sup>, en la cual  $R_1$  representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y  $R_2$  y  $R_3$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de  
 25 hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6

átomos de carbono, así como las sales por adición con los ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos de dichos productos de fórmula I.

5 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque se preparan los productos, tal como se definen por la fórmula I de la reivindicación 1<sup>a</sup>, en la cual  $R_1$  representa un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno y  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, así como las sales por adición con los ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos de dichos productos de fórmula I.

10 4<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de las tiazol-carboxamidas de la fórmula I definidas en la reivindicación 1<sup>a</sup>, y en la cual fórmula  $R_2$  y  $R_3$  representan un átomo de hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula II:

20



25 en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno o un

radical alconilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y A representa un radical alcoxi que contiene uno o dos átomos de carbono, con hidroxilamina.

5 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara la N-hidroxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara la N-metoxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida.

10 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup> o la reivindicación 2<sup>a</sup>, caracterizado porque se prepara la N-metoxi-N,2-dimetil-5-tiazol-carboxamida.

15 8<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de composiciones farmacéuticas, caracterizado porque se lleva al menos a uno de los productos de fórmula I, tal como se definen en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 3<sup>a</sup>, o al menos a una de sus sales de ácidos minerales fuertes u orgánicos sulfónicos farmacéuticamente aceptables, a una forma adaptada para el empleo terapéutico.

20

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 8<sup>a</sup>, caracterizado porque se lleva a la N-hidroxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida a una forma adaptada para el empleo terapéutico.

25 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación

8ª, caracterizado porque se lleva a la N-metoxi-2-metil-5-tiazol-carboxamida a una forma adaptada para el empleo terapéutico.

5 11ª.- Procedimiento según la reivindicación 8ª, caracterizado porque se lleva a la N-metoxi-N,2-dimetil-5-tiazol-carboxamida a una forma adaptada para el empleo terapéutico.

10 12ª.- Procedimiento de preparación de tiazol-carboxamidas.

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

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

15 Madrid, 18 FEB. 1976  
P.A.

Fernando de Elzaburu  
Por Poderes

27.1.76/RTA.-