

AÑO 1958

Expediente núm.



240288

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de **ANNE-MARIE JOSE CHARONNAT, SOLANGE CHARONNAT, nacida COSTES, PAUL LECHAT, JEAN CHARETON y ANDRE BOIMS,** de nacionalidad

francesa domiciliado en **Francia,**

calle de núm.

por:

EN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE LOS METIL-4-BETA HALOGENOSTILPIAZOLES*.

Nº 6139

Agente Sr. **Elzaburu**



240236

Se conoce ya un procedimiento de transformación del compuesto (I) en derivados solubles, estables y fisiológicamente bien tolerados, por reacción del compuesto (I) con los ácidos metanosulfónico, alfa-canfosulfónico o beta-canfosulfónico, o sus sales.

5

La presente invención se refiere a un procedimiento que consiste en hacer reaccionar de manera en sí conocida, el compuesto (I) con un ácido metano- o etano-polisulfónico tal como el ácido metano-disulfónico, el ácido metano-trisulfónico, el ácido etano-disulfónico, el ácido etano-tetrasulfónico o el ácido isotiónico.

10

El disolvente más comodo para efectuar esta reacción es la acetona; sin embargo, también puede efectuarse esta reacción en otros disolventes orgánicos, y más especialmente en los alcoholes alifáticos de bajo peso molecular, tales como etanol, metanol, butanol y hexanol.

15

El interés de estas sales es permitir por vía oral o parenteral, una acción moderadora sobre la actividad de la corteza cerebral que permite, por elección de las dosis, de su repetición, de la concentración de las soluciones inyectables, realizar diversos estados favorables que van desde el sueño profundo para una intervención quirúrgica importante al restablecimiento progresivo del hábito del sueño normal; diversas formas de alineación mental, esquizofrenia, manía aguda, desaparecen por el uso de estas sales; diversos estados convulsivos, en particular la crisis de delirium tremens se corrigen rápidamente; diversas reacciones de hiperexcitabilidad del individuo normal resultante de movimientos repetidos o de la vista de movimientos rápidos, se suprimen igualmente. El sueño ligero establecido por las manobras obstétricas, así como el sueño profundo establecido por las

20

25

30



intervenciones quirúrgicas, va acompañado de una euforia respiratoria y de una euforia al despertar que no se observa con los anestésicos generales usuales.

Ejemplos de preparación de estas sales:

5 Ejemplo 1. Preparación de metanodisulfonato en medio acetónico.

Se disuelven 21,2 gramos de ácido metanodisulfónico dihidratado en el mínimo de acetona. Se disuelven por otra parte 32,3 gramos de metil-4-betacloroetil-5-tiazol en su volumen de acetona. La segunda solución, añadida poco a poco a la primera, determina en ella la aparición rápida de un precipitado blanco cristalino, que se aspira y lava con acetona fría.

El producto se purifica por recristalización en metanol-éter; la solución concentrada en el metanol, decolorada con carbón, si es preciso, se adiciona con éter ordinario; una vez comenzada la cristalización se continúa a baja temperatura; los cristales se lavan con la mezcla a volúmenes iguales de metanol y de éter y se secan. El producto final blanco, de composición $C_{13}H_{20}O_6S_4N_2Cl_2$ funde a 120° (funde instantáneamente); el porcentaje de base 64,6 %, está de acuerdo con lo previsto para una sal con dos moléculas de base. El producto no es higroscópico en las condiciones habituales.

20 Ejemplo 2. Preparación del etano 1,2-disulfonato en medio acetónico.

25 Se disuelven 226 gramos de ácido etanodisulfónico dihidratado en el mínimo de acetona y la solución se filtra. Por otra parte, se disuelven 323 gramos de metil-4-betaetilcloroetil-5-tiazol en un volumen igual de acetona. Sobre esta última solución, se agrega progresivamente la primera, agitando bien la mezcla. La cristalización que se inicia espontáneamente, se

30



2402

continúa a baja temperatura; el precipitado obtenido después de reposo en la nevera, se separa, se lava con acetona fría y se seca al aire o en la estufa a 37°.

5 La purificación se asegura por disolución en caliente en metanol y, después de enfriamiento, adición de un volumen igual de éter ordinario; después, cristalización en la nevera. Para 50 gramos de sal, se necesitan 100 ml. de metanol y el mismo volumen de óxido de etilo. La sal seca funde a 124° (fusión instantánea). La composición es $C_{14}H_{22}O_6S_4N_2Cl_2$. El porcentaje de base encontrado, 62,9, está de acuerdo con lo previsto para una 10 sal con dos moléculas de base. El producto no es volátil ni higroscópico en las condiciones habituales de conservación.

Ejemplo 3. Preparación de la sal metanodisulfonato en medio etanólico.

15 Se disuelven en frío 21,2 gramos de ácido metanodisulfónico dihidratado en la cantidad mínima de etanol. Se añaden gradualmente a la solución anterior 32,3 gramos de metil-4-beta-cloroetil-5-tiazol, lo que provoca la aparición rápida de un precipitado cristalizado blanco. Se purifica este precipitado por recristalización en etanol y éter. 20

Ejemplo 4. Preparación de la sal etano-1,2-disulfonato en medio metanólico.

25 Se disuelven 226 gramos de ácido etanodisulfónico dihidratado en la cantidad mínima de metanol. Se añaden gradualmente a la solución anterior, 323 gramos de metil-4-beta-cloroetil-5-tiazol, lo cual provoca la aparición rápida de un precipitado blanco, cristalino. Se purifica el producto por recristalización en metanol y éter.

30 Ejemplo 5. Preparación de la sal etano-1,2-disulfonato en medio butanólico.



240230

Se disuelven 226 gramos de ácido etano-disulfónico dihidratado en la cantidad mínima de butanol. Se añaden gradualmente a esta solución 323 gramos de metil-4-beta-cloroetil-5-tiazol, lo que provoca la aparición rápida de un precipitado blanco cristalino. Se purifica este precipitado por recristalización en butanol y éter.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 1 de Marzo de 1957 bajo el No. 6967/57, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º. - Un procedimiento de preparación de nuevos derivados de los metil-4-beta-halógeno etil tiazoles, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar, de manera en sí conocida, un metil-4-beta-halógenoetil-tiazol con un ácido metano- o etanopolisulfónico, tal como el ácido metano-disulfónico, el ácido metanotrisulfónico, el ácido etanodisulfónico, el ácido etanotetrasulfónico o el ácido isotiónico o sus sales, o mezclas de estos ácidos y/o de estas sales.

2º. - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la reacción en acetona.

3º. - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza la reacción en un alcohol alifático de bajo peso molecular tal como metanol, etanol o butanol, o en el ciclohexanol.

4º. - Un procedimiento de preparación de nuevos deriva-

26 FEB



240236

dos de los metil-4-beta halogenoetiltiazoles.

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

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

Madrid, 26 FEB 1958

P. A.

Alberto de Eizaburu

Director