

414516

26 MAR 1973

22



414516

P.- 54.264

PC cas 85

Int. Cl.: C07D // A61M

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SOCIETE D'ETUDES DE PRODUITS CHIMIQUES

sociedad anónima francesa

establecida en 16, rue Kléber, 92130-ISSY-LES-MOULINEAUX,
Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DEL BROMURO DE (N,N-DIISO
PROPI-ACETAMIDO)-3-METIL-4-(β -HIDROXIETIL)-5-TIAZO-
LIO" (Clase Internacional C07d)

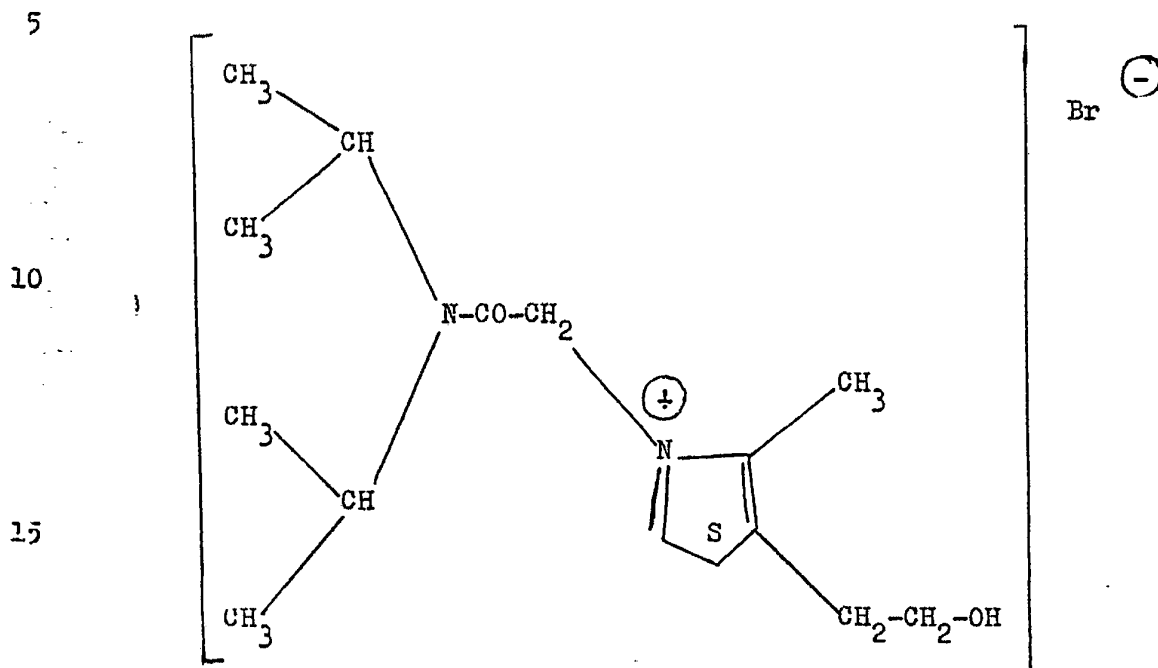
16.6.73
C.M.H.

414516

22



La presente invención concierne a derivados del tiazol terapéuticamente aceptables, y más particularmente al bromuro de (N,N-diisopropil-acetamido)-3-metil-4-(β-hidroxi-etil)-5-tiazolio, que responde a la fórmula:



20 Su fórmula empírica es $C_{14}H_{25}O_2N_2SBr$ y su peso molecular es de 365,34.

25 El compuesto según la invención se presenta bajo la forma de un polvo blanco de gusto amargo, que funde a $193^{\circ}C$. Es soluble en el agua y en el etanol a temperatura ambiente pero insoluble en el cloroformo, incluso en ebullición.

16.6.73
C.M.H.

414516



El compuesto según la invención es interesante por su actividad sobre el sistema nervioso como ha sido demostrado en los ensayos farmacológicos citados a continuación.

5 Por ejemplo, el estudio de la regeneración del nervio mixto periférico en las ratas ha permitido demostrar la actividad de este compuesto: un primer lote de 10 ratas no había recibido ningún tratamiento y ha sido utilizado como lote testigo; un 2º lote de 10 ratas ha sido tratado I.P. por el compuesto de la invención en la dosis correspondiente al 10 1/10 del valor de la DL 50, es decir 35mg/kg; este experimento ha sido efectuado comparativamente con un tercer lote de 10 ratas tratadas con una asociación de vitaminas B₁ (500 γ/kg), B₆ (500 γ/kg) y B₁₂ (5 γ/kg). Las longitudes regeneradas del nervio son medidas in vitro por la técnica descrita por Guth. Los resultados correspondientes están trasladados al cuadro siguiente:

LONGITUDES REGENERADAS en mm (valores medios por lote)

	DURACION EN DIAS				
	7	11	14	17	21
20 Testigo	5	13,5	14	21,8	27
Compuesto de la invención con	9	9,8	16	28,5	22 (x)
25 B ₁ , B ₆ , B ₁₂	9,4	13,2	16	21,4	25

16.6.73
C.M.H.



(x) regeneración total

El compuesto de la invención puede ser obtenido haciendo reaccionar en proporciones estequiométricas, N,N-diisopropil-bromoacetamida con metil-4-hidroxietil-5-tiazol, en butanol, a ebullición.

La presente invención será por otra parte comprendida mejor gracias al ejemplo que sigue:

EJEMPLO

En un reactor de 2 litros provisto de medios de agitación y de calentamiento, se ponen 170 g (0,76 mol) de N,N-diisopropil-bromoacetamida, 108 g (0,76 mol) de metil-4-hidroxietil-5-tiazol y 0,2 litros de n-butanol. La mezcla es mantenida en agitación y en reflujo durante 20 min. La solución obtenida es enfriada y vertida en éter y da un precipitado blanco. Este precipitado es lavado con éter y recristalizado en isopropanol. Rendimiento: 155 g.

Se obtiene el metil-4-hidroxietil-5-tiazol utilizando la cadena de reacción siguiente: la aceto-2-butirolactona es clorada al SO_2Cl_2 lo que da el cloro-1-aceto-1-propanol que, después de reacción con el ditiocarbamato de amonio en solución acuosa, da el mercapto-2-metil-4-hidroxietil-5-tiazol; Se obtiene, después de oxidación al ácido nítrico el metil-4-hidroxietil-5-tiazol. La reacción de la diisopropilamina con el bromuro de bromoacetilo en solución en el dicloroetano permite obtener el bromuro de N,N-diiso-

414516



propilacetamida.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 9 de Mayo de 1972, bajo el Nº 21567, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

REIVINDICACIONES

15

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:

20

1ª.- Procedimiento de preparación del bromuro de (N,N-diisopropil-acetamido)-3-metil-4-(β -hidroxietil)-5-tiazolio, que consiste en hacer reaccionar, en proporciones estequiométricas, N,N-diisopropil-bromoacetamida sobre metil-4-hidroxietil-5-tiazol, en butanol, a ebullición.

25

2ª.- Procedimiento de preparación del bromuro de (N,N-diisopropil-acetamido)-3-metil-4-(β -hidroxietil)-5-tiazolio.

16.6.73
C.M.H.

414516



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

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

5

Madrid,

22 AGO. 1975

P.A.

Alberto de Alarcón

For For...

16.6.73
C.M.H.