

321947

1er CERTIFICADO DE ADICION

Case 5713/5617.



1966

321947

Memoria Descriptiva

sobre

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 321.892 presentada el 18 de enero de 1.966, por: "Procedimiento para la obtención de 2-oxo-tetrahydro-imidazoles"

Solicitante:

CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a la obtención de 3-nitro-2-oxo-tetrahydro-imidazoles, que en la posición 1 llevan un resto 5-nitrotiazolil-(2).

5.

Estos compuestos pueden estar ulterior-

321947

19



-2-

- mente sustituidos, especialmente pueden mostrar en los átomos de carbono de los dos anillos heterocíclicos, ante todo en la posición 4 del anillo tiazólico, por ej. restos de hidrocarburo inferior de carácter
5. alifático o también restos arílicos, pudiendo los restos arílicos, a su vez, estar sustituidos, por ej. por átomos de halógeno, tal como cloro o bromo, el pseudo-halógeno trifluormetil, radicales alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, radicales de alcoxi inferior,
10. tal como metoxi, etoxi o metilenodioxi, o también radicales nitro.
- Como restos de hidrocarburo inferior de carácter alifático entran ante todo en consideración los restos de alquilo inferior, tales como los restos
15. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o pentilo, además también los restos de alquenilo inferior, tales como los restos alilo o metalilo. Los restos arilo son ante todo restos denilo.
- Los nuevos compuestos poseen valiosas
20. propiedades farmacológicas, especialmente antiparasitarias y antibacteriales. Muestran ante todo un efecto contra los protozoos y vermículos y son eficaces por ej. en el animal infectado, por ejemplo en los ratones, eficaces contra las bacterias gramonegativas,
25. por ej. Salmonella typhi o bacilos coli, tal como Esch.coli. Los nuevos compuestos actúan especialmente, como se demuestra por ej. en ensayos con hámster, contra los tricomicetos y amibas, así como por ej. en los ratones y ovejas, contra los chistosomas. Poseen además un efecto contra los coccidios. Los nuevos compues-
- 30.

321947

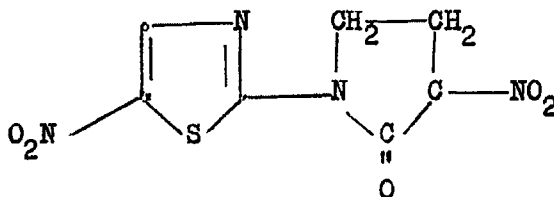


-3-

tos tienen por lo tanto aplicación como medios anti-parasitarios y antibacteriales. Son especialmente adecuados para el tratamiento de las enfermedades originadas por dichos agentes.

5. Los nuevos compuestos son también valiosos productos intermedios para la obtención de otros materiales útiles. Así se pueden transformar mediante hidrólisis ácida, por ej. mediante tratamiento con un ácido diluido, tal como el ácido sulfúrico diluido,
10. en los correspondientes 2-oxo-tetrahydro-imidazoles que en la posición 1 contienen un resto 5-nitro-tiazolil-(2); estos últimos muestran asimismo un destacado efecto antiparasitario y antibacterial.

15. Especialmente valioso es el 3-nitro-1-[5-nitro-tiazolil-(2)]-2-oxo-tetrahydro-imidazol de fórmula



- Los nuevos compuestos se pueden obtener por ej. nitrando los 2-oxo-3-X-tetrahydro-imidazoles, que en la posición 1 contienen un resto 5-Y-tiazolil-(2) donde los radicales X e Y significan un átomo de hidrógeno y el otro un átomo de hidrógeno o un radical nitro, con ácido nítrico humeante bajo condiciones no hidrolizantes.
- 20.

25. La reacción de arriba, en la cual se parte en primer lugar de los 2-oxo-tetrahydro-imidazoles,



- que en la posición 1 contienen un resto 5-Y-tiazolil-(2), donde Y significa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, especialmente un 1-[5-Y-tiazolil-(2)]-2-oxo-tetrahydro-imidazol, se efectúa por ej. mediante
5. tratamiento con ácido nítrico humeante al 96%, preferentemente en presencia de ácido sulfúrico, concentrado. Aquí se emplea la cantidad estequiométrica necesaria o un exceso en ácido nítrico humeante para la introducción de los grupos nitro deseados. Generalmente se trabaja a temperatura ambiente o enfriando.
10. La invención se refiere también a aquellas modificaciones del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus sales, así como a los nuevos materiales de partida.
15. Así se puede, por ej. partiendo de un 2-oxo-3-X-tetrahydro-imidazol, que en la posición 1 contiene un resto 5-Y-tiazolil-(2), donde X e Y significan átomos de hidrógeno, obtener intermedariamente el correspondiente compuesto en el cual X significa un radical nitro, y emplear éste como previsto como material de partida.
20. Los 2-oxo-3-X-tetrahydro-imidazoles empleados como material de partida, que en la posición 1 contienen un resto 5-Y-tiazolil-(2), donde X e Y tienen el significado de arriba, se obtienen por ej. reac-
- 25.
- 30.

321947



-5-

5. cionando un 5-Y-2-amino-tiazol, donde Y significa un átomo de hidrógeno o un radical nitro, con un halogenoetilisocianato y transformando la N'-halogenoetil-N-[5-Y-tiazolil-(2)]-úrea obtenida, que en el N-nitrógeno contiene un átomo de hidrógeno, mediante cierre de anillo, por ej. tratamiento con una base, tal como sosa cáustica, en el 2-oxo-tetrahidroimidazol insustituído en la posición 3, que en la posición 1 contiene un resto 5-Y-tiazolil-(2); un compuesto obtenido en el cual Y signifique un átomo de hidrógeno, se puede transformar mediante tratamiento con una cantidad equivalente de ácido nítrico humeante bajo condiciones no hidrolizantes en un 3-nitro-2-oxo-tetrahidro-imidazol que en la posición 5 contiene un resto tiazolil-(2) sin sustituir.
- 10.
- 15.

- Los 3-nitro-2-oxo-tetrahidro-imidazoles empleados como materiales de partida, que en la posición 1 contienen un resto tiazolil-(2) sin sustituir en la posición 5, especialmente el 3-nitro-2-oxo-1-tiazolil-(2)-tetrahidro-imidazol, son nuevos y quedan abarcados por el alcance de la presente invención.
- 20.

- Convenientemente se emplean aquellos materiales de partida que conducen a los compuestos finales descritos al principio como especialmente valiosos.
- 25.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ej. en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla junto con un material excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para aplicación en-
- 30.



- teral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tal como por ej. agua, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, vaselina, colestерina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ej. como tabletas, grageas, cremas, unguentos o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares coadyuvantes, tales como medios de conservación, estabilización, humectación ó emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos.
- 5.
- 10.
- 15.

Los compuestos mencionados al principio se pueden emplear sin embargo también junto con los piensos y materiales excipientes en forma de preparados veterinarios o como aditivos a los piensos en la cría de los animales.

20.

La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican aquí en grados centígrados.

25. Ejemplo 1-

Una solución obtenida a 60-70° de 34 g de 1-[tiazol-(2)]-2-oxo-tetrahydro-imidazol en 160 ml de ácido sulfúrico concentrado (96 %) se enfría a -10° y en el plazo de 30 minutos se mezcla gota a gota con 17,9 ml de ácido nítrico humeante (96 %). La

30.

321947



-7-

- mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante otra hora y después se vierte, agitando, sobre 1 kg de hielo. Después de reposar durante una hora se separa por filtración el 3-nitro-1- $\sqrt{5}$ -nitro-tiazolil-
5. (2) $\sqrt{7}$ -2-oxo-tetrahydro-imidazol obtenida y a 90° se seca bajo presión reducida; el producto blanco hasta amarillo claro se descompone a 228-230°. El material de partida se obtiene como sigue:
- Una solución de 100 g (1 Mol) de 2-amino-
10. notiazol en 600 ml de acetona se enfría a 8-10° y agitando se mezcla, gota a gota, durante un período de 4 horas con 105 g (1 Mol) de cloroetilisocianato. Durante la adición se mantiene la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se calienta, con lo
15. que se retiran por destilación 300 ml de acetona. Seguidamente se agregan 530 ml de solución 2N de sosa caústica, con lo que el producto se disuelve pasajeramente; la mezcla de reacción se calienta y se destila acetona hasta que la temperatura alcance la temperatura de ebullición de 80°. Después de enfriar a
20. temperatura ambiente se agita durante la noche y después se filtra la precipitación. El 1- $\sqrt{7}$ tiazolil-
- (2) $\sqrt{7}$ -2-oxo-tetrahydro-imidazol obtenido se lava con agua y acetona y a 80° se seca bajo presión más reducida; funde a 212-214° (Rendimiento 116 g). El producto se puede seguir limpiando disolviéndole por ej.
25. en ácido clorhídrico 2N, tratando la solución con carbón activo y neutralizando el filtrado agitando con solución 5N de sosa caústica.

Ejemplo 2 -

- Una solución obtenida a 20-25° de 21,5 g de 1- $\overline{5}$ -nitrotiazolil-(2) $\overline{7}$ -2-oxo-tetrahydro-imidazol en 55 ml de ácido sulfúrico concentrado (96 %) se enfría a -7° y en el plazo de 10 minutos se mezcla con 4,4 ml de ácido nítrico concentrado (96 %). La mezcla de reacción se sigue agitando durante otras 1½ horas a 22° y después se vierte sobre 400 g de hielo y 50 ml de agua enfriando con hielo. Después de reposar durante 30 minutos se separa por filtración el 1- $\overline{5}$ -nitrotiazolil-(2) $\overline{7}$ -2-oxo-3-nitro-tetrahydro-imidazol obtenido, se lava neutro con agua fría y a 60° se seca bajo presión reducida. El producto en bruto se disuelve y precipita en piridina hirviendo o dimetilformamida.
- 5.
- 10.
15. El material de partida se obtiene como sigue:
- Una solución de 25 g de 2-amino-5-nitro-tiazol y 50 g de 2-cloro-etilisocianato en 250 ml de tetrahydrofurano se calienta en un recipiente cerrado durante 16 horas a 80-90°. Después de enfriar se evaporan 150 ml de tetrahydrofurano, se filtra en vacío del producto precipitado y se lava bien con éter isopropílico caliente. Se obtiene así la N-(2-cloro-etil)-N'- $\overline{5}$ -nitrotiazolil-(2) $\overline{7}$ -úrea en cristales del p.f. 140° (descomposición).
- 20.
- 25.
30. 25 g de N-(2-cloroetil)-N'- $\overline{5}$ -nitro-tiazolil-(2) $\overline{7}$ -úrea se hierven durante 7 horas en 1000 ml de agua bajo reflujo. La precipitación obtenida se filtra y ésta se recristaliza en dimetilformamida-metanol. Se obtiene así el 1- $\overline{5}$ -nitrotiazolil-(2) $\overline{7}$ -

321947



-9-

2-oxo-tetrahydro-imidazol en cristales amarillos del p.f. 259-260°.

Ejemplo 3 -

- 42,8 g (0,2 M) de 1-[tiazolil-(2)]-2-oxo-3-nitro-tetrahydro-imidazol se disuelven en 200 ml de ácido sulfúrico concentrado (96 %). La mezcla se calienta así ligeramente y después se enfría a -10°; en el plazo de 30 minutos se mezcla gota a gota con 1,52 ml (0,21 M) de ácido nítrico concentrado (63 %).
5. La mezcla de reacción se agita durante otra hora a temperatura ambiente y después se vierte agitando sobre 1000 g de hielo. Después de reposar durante una hora se separa por filtración el 1-[5-nitrotiazolil-(2)]-2-oxo-3-nitro-tetrahydro-imidazol obtenido y
10. a 90° se seca bajo presión reducida. El producto en bruto se puede seguir limpiando disolviendo y precipitando en dimetilformamida; se descompone a 238-240°C (corregido).
- 15.

- El material de partida se puede obtener como sigue:
- 20.

- Una solución obtenida a 60° de 34 g (0,2 M) de 1-[tiazolil-(2)]-2-oxo-tetrahydro-imidazol en 160 ml de ácido sulfúrico concentrado (96 %) se enfría a -10° y en el plazo de 30 minutos se mezcla gota a gota con 15,2 ml (0,21 M) de ácido nítrico concentrado (63 %). La mezcla de reacción se agita durante otra hora a temperatura ambiente y después se vierte agitando sobre 1 kg de hielo. Después de reposar durante una hora se separa por filtración
- 25.
30. en 1-[tiazolil-(2)]-2-oxo-3-nitro-tetrahydro-imidazol

obtenido y a 90°C se seca bajo presión reducida. El producto en bruto se puede seguir limpiando disolviendo y precipitando de formamida dimetífica; punto de descomposición a 224°C.

5. Ejemplo 4 -

Una suspensión preparada a temperatura ambiente de 52 g de 3-nitro-1- \int 5-nitro-tiazolil-(2) \int -2-oxo-tetrahidro-imidazol en 500 ml de una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico concentrado y agua se hace hervir al reflujo calentando lentamente. Después de disolverse totalmente el material de partida se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluye con 1000 ml de agua. Después de dejar reposar durante una hora se separa por filtración el 1- \int 5-nitro-tiazolil-(2) \int -2-oxo-tetrahidro-imidazol deseado, se lava con agua libre de ácido y a 90° se seca bajo presión reducida; funde a 260-261°.

Ejemplo 5 -

20. Tabletillas conteniendo 0,5 g de 3-nitro-1- \int 5-nitro-tiazolil-(2) \int -2-oxo-tetrahidro-imidazol se pueden obtener con la composición siguiente:

	3-nitro-1- \int 5-nitro-tiazolil-(2) \int 2-oxo-tetrahidro-imidazol	0,5 g
	Fécula de trigo	0,04 g
25.	Acido silícico coloidal con fécula hidrolizada	0,03 g
	Fécula de maranta	0,03 g
	Estearato de magnesio	0,006 g
	Talco	0,019 g
30.		<hr/> 0,625 g

321947

19



-11-

5. La mitad de la fécula de trigo se engruda en el baño María con 4 veces su cantidad de agua. El 3-nitro-1- $\sqrt{5}$ -nitro-tiazolil-(2)7-2-oxo-tetrahidro-imidazol se mezcla homogéneamente con la fécula restante, a continuación se amasa el engrudo y tanta agua hasta que se haya formado una masa plástica. Después se introduce en porciones el ácido silícico coloidal con la fécula hidrolizada y se elabora.

10. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de 4-5 mm de ancho de mallas y se seca a 45°. El granulado secado se impulsa a través de un tamiz de 0,8-1,4 mm de ancho de mallas y se agregan los restantes aditivos. Después de volver a homogenizar se prensan en la forma usual tabletas con 11,5 mm de diámetro y un peso de 625 mg.

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente presentadas en Suiza números 766/65 de 20 de enero de 1.965 y 8420/65 de 16 de junio de 1.965 acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita 1er Certificado de Adición en España: Mejoras introducidas en el objeto de la

25.

30.

321947



-12-

patente principal nº 321.892 presentada el 18 de enero de 1.966 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2-OXO-TETRAHIDRO-IMIDAZOLES"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª - Mejoras introducidas en la patente principal nº *321892* presentada el 18 de enero de 1.966 por "Procedimiento para la obtención de 2-oxo-tetrahidro-imidazoles, que en la posición 1 contienen un resto 5-nitro-tiazolil-(2), caracterizadas porque
10. los 2-oxo-3-X-imidazoles, que en la posición 1 contienen un resto 5-Y-tiazolil-(2), donde uno de los radicales X e Y significa un átomo de hidrógeno y el otro un átomo de hidrógeno o un radical nitro, se nitran con ácido nítrico bajo condiciones no hidrolizantes.
15. 2ª - Mejoras, según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque se trabaja con ácido nítrico humeante al 96%.
20. 3ª - Mejoras, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizadas porque se trabaja en presencia de ácido sulfúrico concentrado.
25. 4ª - Mejoras, según las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizadas porque se emplean las cantidades de ácido nítrico humeante necesarias para la introducción de los radicales nitro deseados.
30. 5ª - Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 3ª, caracterizadas porque se emplea un exceso en 'ácido nítrico humeante.
- 6ª - Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizadas porque se nitra a

321947



-13-

temperatura ambiente o enfriando.

5. 7ª - Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizadas porque se parte de un 2-oxo-tetrahidro-imidazol que en la posición 1 contiene un resto 5-Y-tiazolil-(2), donde Y significa un átomo de hidrógeno o un radical nitro.

10. 8ª - Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizadas porque se parte de un 1- $\overline{5}$ -Y-tiazolil-(2)-2-oxo-tetrahidro-imidazol donde Y significa un átomo de hidrógeno o un radical nitro.

15. 9ª - Mejoras según las reivindicaciones 1ª - 8ª, caracterizadas porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus sales.

20. 10ª - Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 321.892 presentada el 18 de enero de 1966 por "Procedimiento para la obtención de 2-oxo-tetrahidro-imidazoles", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 19 ENE. 1966

GIBA SOCIETE ANONYME,

GOMEZ ACEBO Y MODEI

por Firmador: F. Hernández Rula