

33705 1

PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: Case 5645/2/Sp.



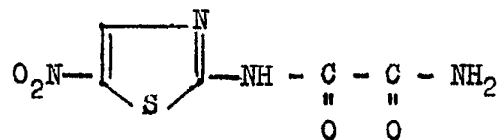
Memoria Descriptiva

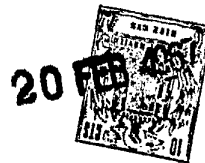
sobre:

"Procedimiento para la obtención de la
N-(5-nitro-2-tiazolil)-oxamida".

=====
Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====
La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para la obtención de la N-(5-nitro-2-tiazo-
lil)-oxamida de fórmula



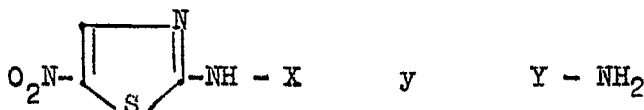


-- 2 --
337051

- El nuevo compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas, especialmente antiparasitarias y antibacteriales. Muestra ante todo un efecto contra los protozoos y vermiculos y es eficaz por ejemplo en el animal infectado, por ejemplo en los ratones, contra las bacterias gramo-positivas, especialmente contra las bacterias gramo-negativas, por ejemplo Salmonella Typhi o Colibacilos, tales como Esch.coli. El nuevo compuesto actúa especialmente, como se demuestra por ejemplo en los ensayos con los hámster, contra las trichomonas y amibas, ante todo también contra las amibas en el hígado, así como por ejemplo en los ratones y ovejas, contra los Chistosomas. Posee además un efecto contra los Coccidios y contra los agentes patógenos de la enterohepatitis (Blackhead). El nuevo compuesto es por lo tanto útil como agente antiparasitario y antibacterial. Se puede emplear también como desinfectante de la vejiga. Es especialmente adecuado para el tratamiento de las enfermedades producidas por los agentes patógenos mencionados. El nuevo compuesto es sin embargo también un valioso producto intermedio para la obtención de otros productos útiles.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

El nuevo compuesto se obtiene según métodos en si conocidos.

25. Por ejemplo se procede haciendo reaccionar entre si compuestos de las fórmulas generales

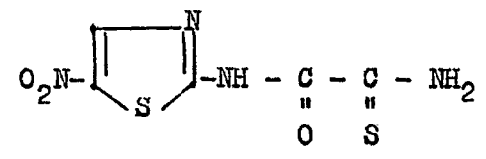


- 4 -
337051



y un ácido carboxílico, tal como el ácido acético.

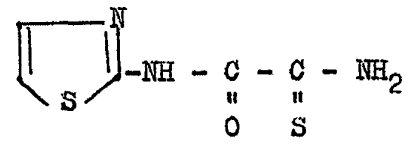
Otro procedimiento para la obtención del nuevo compuesto consiste en transformar en el compuesto de fórmula



5. el radical tio en un radical oxo, La transformación se puede realizar según procedimientos en si conocidos, por ejemplo mediante tratamiento con agua, en caso dado después o bajo la reacción de agentes desulfuradores, tales como los óxidos o las sales de metales pesados, por ejemplo los compuestos de plomo, plata o mercurio,
10. o mediante tratamiento con agentes de oxidación, tales como el ácido nítrico, ante todo en forma concentrada o fumante, en caso dado en presencia de ácido sulfúrico concentrado, o preferentemente con ferricianuro potásico dióxido de selenio o agua oxigenada.

15. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales uno de los materiales de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

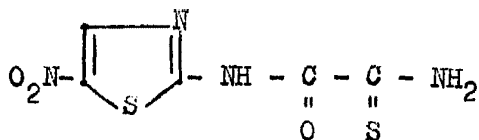
20. Así se puede por ejemplo tratar un compuesto de fórmula



- 5 -
337051



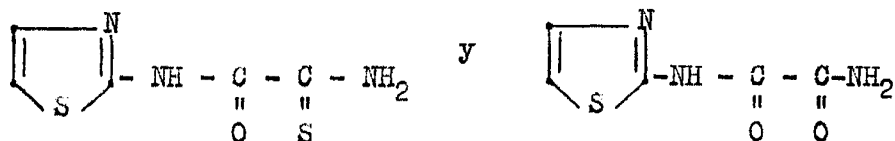
con agentes de nitración, por ejemplo los arriba indicados. Se obtiene así el compuesto intermedio de fórmula



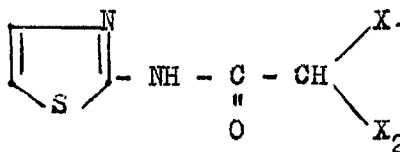
5. en el cual entonces, según la presente invención, el radical tio se transforma en el radical oxo.

Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Los compuestos empleados como materiales de partida, de fórmulas



10. son nuevos y forman asimismo un objeto de la presente invención. Se obtienen según procedimientos conocidos, por ejemplo si los compuestos de fórmula



en la cual X_1 y X_2 significan átomos de halógeno o X_2 significa hidrógeno y X_1 halógeno, se someten a la reaco

- 6 - 20 FEB

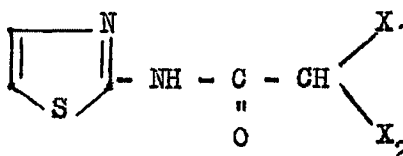
337051



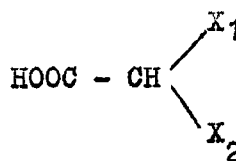
ción de Kindler, es decir se tratan con amoniaco y azu
fre y en caso dado el radical tioxo se transforma, por
ejemplo como arriba se ha indicado, en el radical oxo.

- La reacción se efectúa en la forma usual, prefe-
5. rentemente mediante calentamiento, en presencia o bajo
ausencia de disolventes, por ejemplo alcoholes o en ca-
so dado con un exceso de la amina correspondiente, que
entonces sirve simultáneamente como disolvente.

Los mencionados compuestos de fórmula

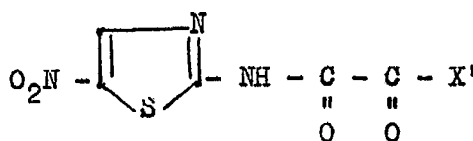


10. en la cual X_1 y X_2 tienen el significado de arriba, se
obtienen según procedimiento en si conocidos, por ejem
plo mediante reacción de 2-aminotiazol con un haluro
de un ácido de fórmula



15. en la cual X_1 y X_2 tienen el significado arriba indi-
cado.

Los compuestos empleados como materiales de par
tida, de fórmula





337051

tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol esterearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina u otros vehículos medicinales conocidos.

5.

Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para regular la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras substancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

10.

15.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina vaterinaria, por ejemplo en una de las formas arriba mencionada o en forma de piensos o aditivos a los piensos. Aquí se emplean los materiales de carga y diluyentes así como los piensos usuales.

20.

La invención se describe con más detalle en el ejemplo siguiente. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

25.

Ejemplo.

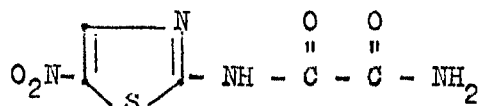
A una solución de 12,7 g de cloruro oxalílico en 300 ml de tetrahidrofurano absoluto se gotean a una temperatura de 20, 22° 14,5 g de 5-nitro-2-aminotiazol, disueltos en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante media

30.

- 9 -
337051



- hora. Seguidamente se introduce a una temperatura de 15 - 25° gas de amoníaco hasta que la suspensión tenga un pH de aprox. 6. Después se calienta en el plazo de una hora hasta hervir y seguidamente se filtra en caliente el producto secundario precipitado. El filtrado se hace cristalizar mediante evaporación en vacío a un volumen de aprox. 70 ml. El producto cristalizado se filtra en vacío, se lava con agua y se recrystaliza en mucho etanol. Se obtiene así la N²-(5-nitro-2-tiazolil)-oxamida de fórmula
- 5.
- 10.



15. en forma de cristales amarillo pálido cuyo p.d. es de 270° (descomposición).

N O T A

- 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 una Solicitud de Patente presentada en Canadá, con fecha 22 de febrero de 1966, No. 952.910; acogiéndose 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 Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PRO
- 20.
- 25.
30. CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE LA N-(5-nitro-2-tiazo-

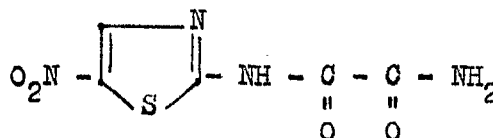
- 10 -
337051

20 FEB. 1961

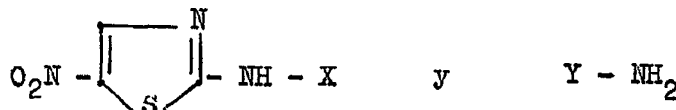


lil)-oxamida"; caracterizándose por lo siguiente:

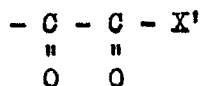
1a.- "Procedimiento para la obtención de la N-(5-nitro-2-tiazolil)-oxamida", de fórmula



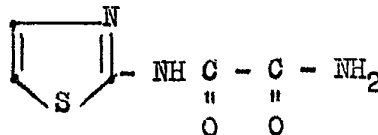
5. caracterizado porque se hacen reaccionar entre si los compuestos de las fórmulas generales



en las cuales uno de los restos X e Y significa hidrógeno y el otro el resto de fórmula



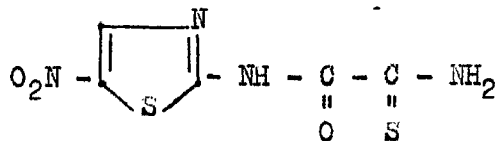
en la cual X' significa un radical oxi libre o modificado, capaz de reacción, o el compuesto de fórmula



10. se nitra o en el compuesto de fórmula



337051



el radical tiexo se transforma en el radical oxo.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales el radical oxi modificado, capaz de reacción, es un radical oxi esterificado o eterado, capaz de reacción.

10. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados, porque se parte de compuestos en los cuales el radical oxi modificado, capaz de reacción, es un átomo de halógeno.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque se parte de compuestos en los cuales el radical oxi modificado, capaz de reacción, es un átomo de cloro.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la nitración se efectúa mediante tratamiento con agentes de nitración.

20. 6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque la nitración se efectúa con ácido nítrico.

7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 5 y 6, caracterizado porque la nitración se efectúa con ácido nítrico en forma concentrada o fumante en presencia de ácido sulfúrico concentrado.



- 12 -
337051

- 8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 5, caracterizado porque la nitración se efectúa con el anhídrido mixto de ácido nítrico y un ácido carboxílico.
5. 9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 5 y 8, caracterizado porque la nitración se efectúa con el anhídrido mixto de ácido nítrico y ácido acético.
10. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la transformación de radical tiouxo en el radical oxo se efectúa mediante tratamiento con agua o bajo los efectos de agentes desulfuradores.
15. 11ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado, porque como medios desulfuradores se emplean óxidos o sales de metales pesados.
- 12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 10 y 11, caracterizado porque como agentes desulfuradores se emplean compuestos de plomo, plata o mercurio.
20. 13ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 10, caracterizado porque la transformación del radical tiouxo en el radical oxo se efectúa mediante tratamiento con agentes de oxidación.
25. 14ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 10 y 13, caracterizado porque como agente de oxidación se emplea ácido nítrico, ferricianuro potásico, dióxido de selenio o agua oxigenada.
30. 15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 14, caracterizado, porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

