

22 E



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION IPC
CLASE C-07 A-61
SUBCLASE D K

Ref: Case 6622/6623/142/E.

Memoria Descriptiva

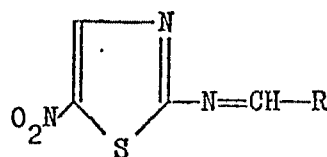
sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados tiazólicos.

374437

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

El objeto de la invención son nuevos derivados tiazólicos de fórmula



(I)



- 2 -
374437

en la que R significa un resto tiomorfolino que está sus
tituido como mínimo en un átomo de carbono y/o oxidado
en el átomo de azufre, y a un procedimiento para su obten
ción.

5. Bajo restos tiomorfolínicos oxidados en el átomo de azufre se entienden los restos tiomorfolino S-mono-oxi
dados y S,S-dioxidados.

- Como sustituyentes son de mencionar, por ejemplo, los restos de hidrocarburo alifático en caso dado susti-
tuido. Los restos de hidrocarburo alifático son, ante
10. todo, los restos de alquilo o alquenilo.

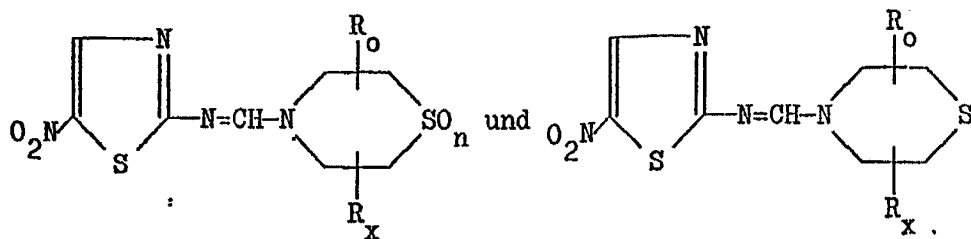
- Los restos de alquilo son especialmente los restos de alquilo inferior, tales como los restos metilo, etilo, iso- ó n-propilo, o los restos butilo, pentilo o hexilo rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria.
15. Los restos alquenilo son ante todo los restos de alqueni-
lo inferior, por ejemplo, los restos de alilo, metalilo, crotilo o 3-butenilo.

- Como sustituyentes de los restos hidrocarburo ali-
fáticos son de mencionar, ante todo, los grupos alcoxi.
20. Los grupos alcoxi son, en primer lugar, los grupos alcoxi inferior, por ejemplo, aquellos que se derivan de los men
cionados grupos de alquilo inferior. Los restos de alqui-
lo sustituidos por grupos de alcoxi inferior, es decir,
25. los restos oxaalquilo, son preferéntemente los restos alco
xi inferior-alquilo inferior, tales como los restos metoxi
metilo, n-propoximetilo o n-butoximetilo ó -etilo.

- Los sustituyentes del anillo tiomorfolínico desig-
nados como "inferiores" son preferéntemente aquellos que
30. no contienen más de 6 átomos de carbono.

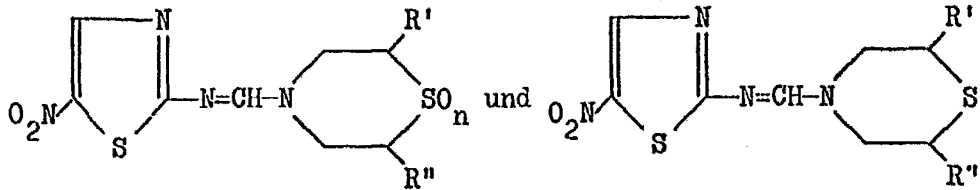


- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran, por ejemplo, un efecto amibicida como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo, en administración oral en dosis de 100 - 200 mg/kg a los hámster infectados con E.histolytica. Muestran además un efecto contra los Chistosomas, especialmente S. mansoni y S. japonicum, tal y como se demuestra en ensayos con ratones y hámster infectados con chistosomas, por ejemplo, en administración oral o subcutanea de 100 mg/kg.
5. Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como antiparasitarios, ante todo como químico-terapéuticos contra las chistosomas y amibas. Los nuevos compuestos poseen también un efecto antibacterial, ante todo contra los gérmenes gram-negativos, por ejemplo, salmonella y, por lo tanto, se pueden emplear como agentes antibacteriales. Los nuevos compuestos son también valiosos productos intermedios para la preparación de otras sustancias útiles, especialmente de compuestos de eficacia farmacológica.
10. Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula
- 15.
- 20.



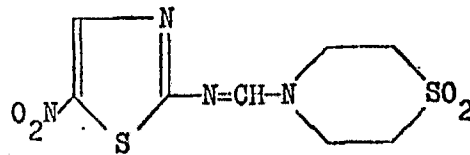


en la que n significa 1 ó 2 y R_0 y R_x significa restos de alquilo inferior, ante todo restos de metilo, o restos de alcoxialquilo, ante todo restos de metoximetilo y el resto R_x puede significar también hidrógeno y, ante todo, los compuestos de fórmulas

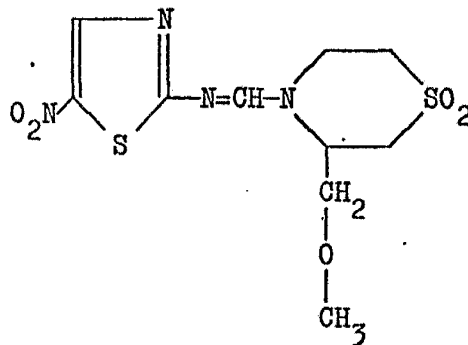


en las que n significa 1 ó 2 y R' y R'' significan restos alquilo inferior, por ejemplo, restos metilo.

Especialmente valiosos son el 4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil]-tiorfolin-1,1-dióxido de fórmula



10. el 3-(metoximetil)-4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil]-tiorfolin-1,1-dióxido de fórmula

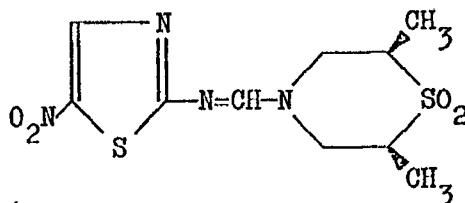


374437-5 -

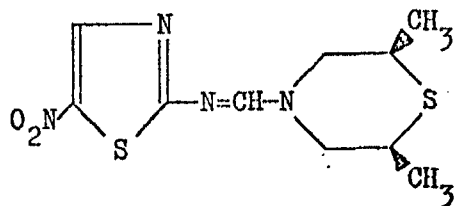
22 EN



el cis-2,6-dimetil-4- \square N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil \square -
tiorfolin-1,1-dióxido de fórmula



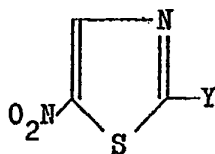
y, ante todo, la cis-2,6-dimetil-4- \square N-(4-nitro-2-tiazolil)-formimidoil \square -tiorfolina de fórmula



5. que, por ejemplo, en los ratones y hámster infectados con *S. mansoni* muestra en administraciones orales o subcutáneas de 100 mg/kg un claro efecto chistosomicida.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

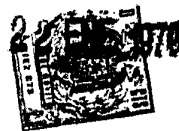
10. Así se puede, por ejemplo, en un compuesto de fórmula



(II) ,

en el que Y significa un resto transformable en el resto de fórmula





y R tiene el significado indicado, transformar Y en este resto.

- Y es por ejemplo, una agrupación de fórmula $-N=CH-X$, en la que X es un resto intercambiable por resto R arriba mencionado y que, por transformación de X en R, se transforma en el resto de fórmula III.
- 5.

- El resto X intercambiable es especialmente un grupo hidroxil eterizado, por ejemplo un grupo hidroxil sustituido por un resto hidrocarburo alifático o aralifático, tal como un grupo alcoxi, por ejemplo, un grupo alcoxi inferior, tal como un grupo etoxi o metoxi, o un grupo aralcoxi, en caso dado sustituido, tal como un grupo benziloxi, un grupo mercapto, por ejemplo, un grupo mercapto libre o eterizado, por ejemplo un grupo mercapto eterizado correspondiente a los grupos hidroxil eterizados arriba mencionados, un grupo amino, por ejemplo, un grupo amino mono- o disustituido, tal como un grupo dialquilo inferioramino, por ejemplo un grupo dimetilamino, un grupo amonio, por ejemplo, un grupo amónico derivado de los grupos amino arriba mencionados o un grupo hidroxil esterificado.
- 10.
- 15.
- 20.

- Grupos hidroxil esterificados son, por ejemplo, los grupos hidroxil esterificados con un ácido carboxílico alifático, tal como al ácido clorofórmico o el ácido clorocarbonilfórmico, o un ácido carboxílico aromático, tal como un ácido benzoico, o preferentemente los grupos hidroxil esterificados con un ácido fuerte inorgánico u orgánico, tales como con un hidrácido halogenado, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromhídrico, un ácido sulfónico, por ejemplo un ácido arilsulfónico, tal como el ácido ben
- 25.
- 30.



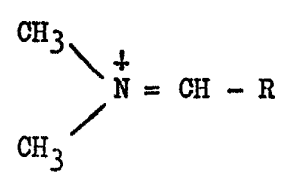
374437 - 7 -

5. ceno- o toluenosulfónico, un ácido clorosulfónico o clorosulfínico, o un ácido halogenado del fósforo, tal como el ácido difosforoso, el ácido diclorofosfórico o el ácido tetraclorofosfórico, o los grupos hidroxilo esterificados con correspondientes compuestos del bromo.

10. El intercambio se realiza en la forma usual, por ejemplo, por reacción con una amina de fórmula R-H, en la que R tiene el significado arriba indicado, en caso dado en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, de un agente de condensación básico, tal como piridina o carbonatos o acetatos alcalinos, tales como el carbonato o el acetato de sodio.

Otro resto Y transformable en el resto de fórmula II es un grupo amino libre.

15. La transformación se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un derivado capaz de reacción de una formamida de fórmula HCOR, donde R tiene el significado indicado, Un derivado capaz de reacción de una formamida de fórmula HCOR es, por ejemplo, una ticnida, un tioiminoéter, un enoléter (iminoéter), un enoléster (iminoéster) o un acetal, o una sal de los mismos, o una amidina o sal amidínica, por ejemplo una sal di-alquilo inferior-amidínica, tal como por ejemplo una sal formamidínica de fórmula



25. o un producto de adición de una formamida de fórmula HCOR



con un ácido Lewis, tal como trifluoruro de boro.

- Como enoléteres entran especialmente aquellos en consideración que, como arriba descrito para X, contienen restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos. Como enoléteres entran especialmente aquellos en consideración que contienen un resto ácido de uno de los ácidos arriba descritos para X, por ejemplo, cloruros amídicos. Como acetales entran especialmente aquellos en consideración en los cuales el componente alcohólico es un alcohol inferior o alcandiol, tal como, por ejemplo, el dimetilacetilacetato de una formamida de fórmula HCOR. En caso dado se pueden emplear agentes de condensación, por ejemplo, los arriba mencionados.

- Un resto Y transformable en un resto de fórmula II es también, cuando R está sin sustituir en los átomos de carbono y está oxidado en el átomo de azufre, el resto tiomorfolinometilenamino, que, por oxidación se puede transformar en el resto mencionado.

- Esta oxidación se puede realizar en forma en si conocida, por ejemplo, por reacción con un agente de oxidación, tal como agua oxigenada, perácidos, especialmente el ácido peracético, los ácidos perbenzoicos o los mono-perácidos ftálicos, que también pueden estar sustituidos, por ejemplo, por átomos de halógeno, ácido crómico, permanganato potásico o ácido nítrico y similares. En esta reacción se obtiene a temperaturas bajas, es decir, enfriando bien o al emplear sólo el equivalente a un mol del agente de oxidación, el monoóxido, mientras que al calentar y/o emplear como mínimo el equivalente a 2 moles del agente de oxidación, el dióxido.

374437 - 9 -



Los compuestos no oxidados obtenidos se pueden transformar en los S-monóxidos ó S,S-dióxidos y los S-monóxidos en los S,S-dióxidos. Estas oxidaciones se pueden realizar en forma arriba indicada.

5. Los S-monóxidos obtenidos, sustituidos como mínimo en uno de los átomos de carbono del anillo tioromorfoli nico, se pueden reducir a los compuestos sin oxidar. La reducción se puede efectuar en forma en si conocida, por ejemplo, con agentes de reducción, tales como trifenilfosfina en tetraclorocarbono o ácido tioglicólico.
10. Las reacciones mencionadas se pueden realizar en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes y/o agentes catalíticos a temperaturas más bajas, normal o mas elevadas, en caso dado en un recipiente cerrado y/o bajo una atmósfera de gas inerte.
15. Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales. Las sales de los productos finales se pueden transformar, en forma en si conocida, por ejemplo, con alcalis o intercambiadores de iones, en las bases libres. De estas últimas se pueden obtener las sales por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos fuertes, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionado, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico; los ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos, tales como el ácido metansulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfóni-
- 20.
- 25.
- 30.



co; el ácido halogenobenzenosulfónico, toluenosulfónico o naftalinsulfónico.

5. Estas u otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la limpieza de las bases obtenidas, transformando las bases en las sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente las bases. Debido a las estrechas relaciones existente entre las bases en forma libre y en forma de sus sales se entenderá en lo anterior y a continuación bajo las bases libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

10. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea, en caso dado, en forma de una sal y/o de un isómero o bien una mezcla de racematos o bien de sus componentes.

15. Asi se pueden formar, bajo las condiciones de reacción por ejemplo, especialmente en los dos procedimientos indicados en primer lugar, las amidinas o bien las sales amidínicas, los enoléteres o bien los productos de condensación con ácidos Lewis. Se puede transformar, por ejemplo, el compuesto N-formilo en cuestión con la amina correspondiente en presencia de un haluro de los ácidos indicados, o de un ácido Lewis.

20. Asi se puede reaccionar el 2-amino-5-nitro-tiazol con ortoformiato de trietilo y dejar continuar reaccionar

374437¹¹ -



do el iminoéter del ácido N-(5-nitro-2-tiazolil)-fórmico, formando intermediariamente, con una amina de fórmula H-R, donde R tiene el significado indicado, al producto final deseado.

5. Pero también se puede reaccionar, por ejemplo, un 2-amino-5-nitrotiazol con un compuesto de fórmula R-CO-Hal, en la que R tiene el significado indicado y Hal significa un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, en una formamida N,N-disustituida, por ejemplo, una N,N-dialquilo inferior-formamida, tal como dimetil-formamida. Se forma así intermediariamente un haluro formamídico N,N-disustituido, cuyo átomo N'-nitrógeno pertenece al resto R y que entonces se sigue haciendo reaccionar según la presente invención con el 2-amino-5-nitro-tiazol.
10. Además se puede reaccionar, por ejemplo, una N-formil-N-[5-nitro-2-tiazolil]-sulfonamida con una sal de una amina de fórmula H-R, por ejemplo, con la sal de un ácido bencenosulfónico. Aquí se forma intermediariamente el iminoéster del N-formil-2-amino-5-nitrotiazol que entonces se reacciona según la presente invención con la sal tiomorfolínica al producto final deseado. Las sulfonamidas son aquí preferentemente sulfonamidas aromáticas, por ejemplo, benceno- o p-toluenosulfonamidas.
15. Los nuevos compuestos se pueden presentar, según el grado de la sustitución en el anillo tiomorfolínico, como cis- y trans-isómeros o, en caso dado, como racematos o bien como antípodas ópticos. Los racematos obtenidos, o bien las mezclas de isómeros se pueden separar, si se desea, en la forma usual.
20. Las mezclas isómeros o bien de racematos se pueden
- 25.
- 30.

- 12 -
374437



- separar debido a las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los isómeros puros o bien en los racematos puros, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los racematos puros se pueden descomponer asimismo según métodos conocidos en los antípodos ópticos, por ejemplo, mediante recristalización en un disolvente ópticamente activo o con ayuda de microorganismos, o por reacción con un ácido ópticamente activo formados de sales con el compuesto racémico y separación de las sales así obtenidas, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros, de los cuales se pueden liberar los antípodos por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido camfersulfónico. Preferentemente se aisla el más eficaz de los componentes.
- 5.
- 10.
- 15.

- Según la presente invención se pueden obtener sin embargo también los productos finales en forma de cis- o trans-isómeros, racematos o bien antípodos ópticos, empleando los productos de partida que contienen el anillo tiomorfolínico sustituido en forma del cis- o trans-isómero, racematos o bien antípodos ópticos.
- 20.

- Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos mencionados como preferentes. Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos en si conocidos.
- 25.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear en forma de preparados farmacéuticos o médico-veterinarios que contienen los nuevos compuestos en forma libre o en forma
- 30.

- 13 374437



- de sus sales, especialmente de las sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, junto con excipientes sólidos o líquidos, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticos, que son adecuados para aplicación enteral, por ejemplo, oral o parenteral. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en consideración que no reaccionan con los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, fécula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, coles-
5. terina u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jara-
10. be), 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, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras
15. sustancias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según métodos conocidos.
20.

La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

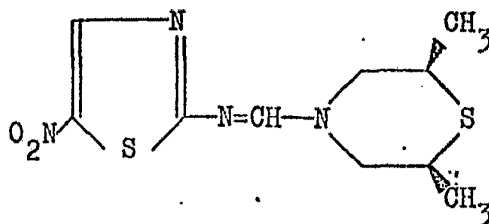
25. A una solución de 23,3 g de 2,6-cis-dimetil-4-formil-tiomorfolin-dietilacetal en 50 cc de dioxano absoluto se agrega una solución de 14,5 g de 2-amino-5-nitro-tiazol en 300 cc de dioxano absoluto. A continuación se hierve durante 3 horas al reflujo y la solución, entonces clara, se evapora en vacío. El residuo de la evaporación se
30.

374437⁻¹⁴ -

22 ENE



recristaliza primero en 150 cc de metal y después nuevamente en 70 cc de isopropanol. Se obtiene así la 2,6-cis-dimetil-4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil]-7-tiomorfolina de fórmula



5. del p.f. 116-117°.

El 2,6-cis-dimetil-4-formil-tiomorfolin-dietilacetetal empleado como producto de partida se puede preparar de la manera siguiente:

10. 131 g de cis-2,6-dimetil-tiomorfolina y 200 g de dimetilformamida-dietilacetetal se agitan durante 3 horas a una temperatura del baño de aceite de unos 140°. Durante la primera hora se separan por destilación unos 50 cc de partes de bajo punto de ebullición. Después de agitar durante 3 horas se somete la mezcla de reacción a una
15. destilación fraccionada. Se obtiene así el 2,6-cis-dimetil-4-formil-tiomorfolin-dietilacetetal del p.eb. 112-117°/8 Torr.

Ejemplo 2

20. 14,5 g de 2-amino-5-nitro-tiazol, 28,2 g de cloruro cis-2,6-dimetil-tiomorfolin-4-carboxílico y 100 cc de dimetilformamida absoluta se hierven durante 1 hora bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora a continuación en vacío (finalmente a unos 0,1 Torr) hasta sequedad. El

374437⁻¹⁵⁻

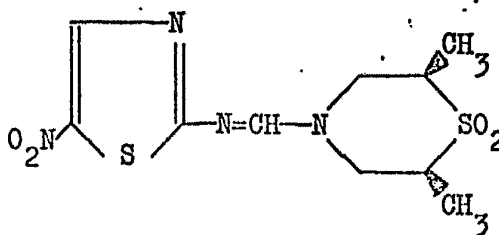


- residuo de la evaporación se frota priméramente con 60 cc de metanol y el producto sólido, asi obtenido, se cromatografía en 35 veces su cantidad de gel de sílice. Se eluye con una mezcla de tolueno-cloroformo (10:1). La uniformidad de las fracciones obtenidas se controla mediante cromatografía de capa delgada. Las fracciones con un valor Rf de aproximadamente 0,6 (sistema: cloroformo-acetona 4:1) se reunen y se recristaliza en 35 cc de isopropanol.
- 5.
10. Se obtiene así la 2,6-cis-dimetil-4- \sqrt{N} -(5-nitro-2-tiazolil)-formimidol $\sqrt{}$ -tiomorfolina del p.f. 116-117^o, que es idéntica al producto obtenido en el ejemplo 1.
- El cloruro cis-2,6-dimetil-tiomorfolin-4-carboxílico, empleado como producto de partida, se puede obtener de cis-2,6-dimetil-tiomorfolina y fosgeno. Representa un aceite claro como el agua del p.eb. 90-93^o/0,35 Torr.
- 15.
- Ejemplo 3
- Una solución de 1,0 g de N,N-dimetil-N'-(5-nitro-2-tiazolil)-formamida y 1,3 g de cis-2,6-dimetil-tiomorfolina en 30 cc de dimetilformamida se hierve durante una hora al reflujo. La mezcla de reacción se evapora a continuación en vacío (finalmente a unos 0,1 Torr) hasta sequedad y el residuo de la evaporación se cromatografía en 50 veces su cantidad de gel de sílice. Se eluye con una mezcla de tolueno-cloroformo(10:1). La uniformidad de las fracciones que se obtienen se controla mediante cromatografía de capa delgada. Las fracciones con un valor Rf de aproximadamente 0,6 (sistema: cloroformo-acetona 4:1) se reunen y se recristaliza en isopropanol. Se obtiene asi la 2,6-cis-dimetil-4- \sqrt{N} -(5-nitro-2-tiazolil)-formimi-
- 20.
- 25.
- 30.

doil 7-tiomorfolina del p.f. 116-117° (después de recristalizar dos veces en isopropanol) que es idéntico a los productos obtenidos en los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 4

5. Una solución de 9,0 g de ácido m-cloroperbenzoico al 85 % en 250 cc de cloruro metilénico se gotea, en el plazo de 30 minutos, bajo agitación, a 20-25°, a una solución de 5,7 g de cis-2,6-dimetil-4- \square N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil 7-tiomorfolina en 100 cc de cloruro metilénico. A continuación se agita aún durante 3 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción clara se agita priméramente con 100 cc, después dos veces, cada una con 50 cc de solución avuosa 0,5-N de bicarbonato sódico y finalmente aún dos veces cada una con 50 cc de agua.
10. La solución cloruro metilénica se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora. El residuo sólido que queda se recristaliza en 75 cc de 2-etoxietanol. Se obtiene así el cis-2,6-dimetil-4- \square N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil 7-tiomorfolin-1,1-dióxido de fórmula
- 15.



20. del p.f. 228-229°.

Ejemplo 5

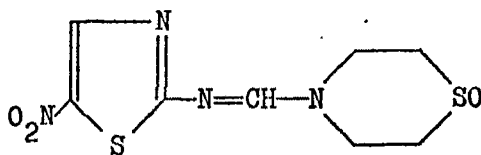
Una solución de 10,0 g de ácido m-cloro-perbenzoico en 300 cc de cloruro metilénico se gotea durante una hora,

374437 17 -

22



- bajo agitación, a 20 - 25°, a una solución de 12,9 g de 4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidol]-tiomorfolina en 250 cc de cloruro metilénico. Se agita a continuación durante la noche a temperatura ambiente y la mezcla se agita entonces con 150 cc de solución acuosa 1-N de bicarbonato sódico. El producto sólido formado en suspensión se filtra por succión en vacío, se lava y se seca. Se obtiene así el 4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidol]-tiomorfolin-1-óxido de fórmula



10. del p.f. 259° (descomposición).

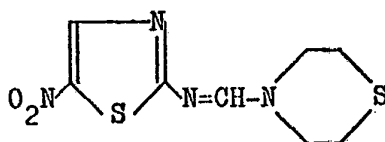
La 4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidol]-tiomorfolina, empleada como producto de partida, se puede preparar de la manera siguiente:

15. 100,8 g de tiomorfolina y 150 g de dimetilformamida-dimetilacetal se agitan durante 4 horas a una temperatura del baño de aceite ascendiendo lentamente de 120° a 150°. Durante la primera hora se separan por destilación 110 cc de partes de punto de ebullición más bajo. Después de agitar durante cuatro horas se fracciona la mezcla de reacción. Se obtiene así el 4-formil-tiomorfolin-dimetilacetal del p.eb. 111-116°/15 Torr.

A una solución de 57,2 g de 4-formiltiomorfolin-dimetilacetal en 100 cc de dioxano absoluto se agrega una



- solución de 47,0 g de 2-amino-5-nitro-tiazol en 1000 cc de dioxano absoluto. Se hierve a continuación durante 3 horas bajo reflujo y la solución se evapora. El residuo de la evaporación se recristaliza priméramente en 350 cc de tolueno y después nuévamente en 250 cc de 2-etoxieta-nol. Se obtiene así la 4- $\left[\text{N}-(5\text{-nitro-2-tiazolil})\text{-formi-midoil} \right]$ -tiorfolina de fórmula



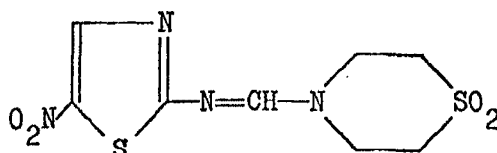
del p.f. 168-170°.

Ejemplo 6

10. Una solución de 12,9 g de 4- $\left[\text{N}-(5\text{-nitro-2-tiazo-lil})\text{-formimidoil} \right]$ -tiorfolina en 250 cc de cloruro metilénico se gotea en el plazo de 10 minutos a 17-32° a una solución de 25 g de ácido m-cloroperbenzoico en 500 cc de cloruro metilénico.
15. Se agita a continuación aún durante 3 horas a tempe-ratura ambiente, se destruye a continuación el perácido en exceso goteando una solución acuosa al 10 % de metabisul-fito sódico, la mezcla de reacción se agita entonces con 300 cc de solución acuosa 1-N de bicarbonato sódico, se
20. filtra en vacío, se lava y se seca. El producto en bruto obtenido se recristaliza priméramente en 75 cc, después nuévamente en 40 cc de dimetilformamida. Se obtiene así el 4- $\left[\text{N}-(5\text{-nitro-2-tiazolil})\text{-formimidoil} \right]$ -tiorfolin-1,1-dióxido de fórmula



374437



del p.f. 267° (descomposición).

Ejemplo 7

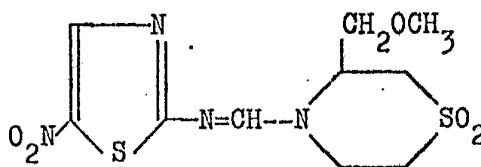
- 14,5 g de 2-amino-5-nitro-tiazol y 75 cc de ortoformiato de trietilo se agitan en el baño de aceite a
5. una temperatura exterior de 120° durante 2 horas. El alcohol que se forma se separa simultáneamente por destilación a través de una curva. Después de que la mezcla de reacción se haya enfriado algo se mezcla con 13,1 g de
10. cis-2,6-dimetil-tiomorfolina y se agita a continuación aún durante 2 horas a 100°. La mezcla de reacción se evapora entonces en el evaporador de rotación hasta sequedad, el residuo se frota con metanol y después se recristaliza en 110 cc de isopropanol. Se obtiene así la
15. cis-2,6-dimetil-(4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoyl]-tiomorfolina pura del p.f. 116-117° que es idéntica al producto obtenido según el ejemplo 1.

Ejemplo 8

- 14,5 g de 2-amino-5-nitrotiazol y 75 cc de ortoformiato de trietilo se agitan durante 2 horas con una temperatura del baño de aceite de unos 120°. Simultáneamente
20. se separa el etanol, que se forma, por destilación a través de una curva. La mezcla de reacción se deja enfriar algo y entonces se agrega una solución de 17,9 g de 3-metoxi-metil-tiomorfolin-1,1-dióxido en 25 cc de ortoformiato



- de trietilo. A continuación se agita durante 5 hasta 10 minutos a una temperatura del baño de aceite de 100°, con lo que cristaliza el producto. Se filtra en vacío y priméramente se recrystaliza en 500 cc, después nuévamente en 420 cc de 2-etoxi-etanol. Se obtiene así el 3-(metoxi metil)-4- \int N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil \int -tiomorfo lin-1,1-dióxido de fórmula
- 5.



del p.f. 227-228°.

- El 3-(metoximetil)-tiomorfolin-1,1-dióxido emplea- do como producto de partida se puede obtener, por ejemplo, por condensación de 3-(metoximetil)-tiofan-1,1-dióxido con amoniaco.
- 10.

Ejemplo 9

- Tabletas conteniendo 500 mg de 2,6-cis-dimetil-4- \int N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil \int -tiomorfolina se pueden preparar con la siguiente composición:
- 15.

	<u>por tableta</u>
2,6-cis-dimetil-4- \int N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil \int -tiomorfolina	500,0 mg
Fécula de trigo	70,0 mg
Acido silícico coloidal con fécula hidrolizadas	30,0 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
Talco	19,0 mg
	<hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black;"/> 625,0 mg



374437

Preparación

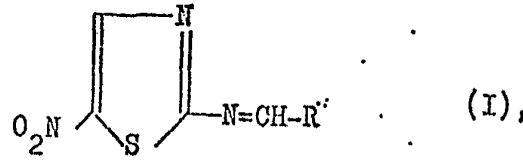
- La mitad de la fécula de trigo se engruda en el baño María con 4 veces su cantidad de agua. La sustancia activa se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa plástica. Se incorporan entonces en porciones el ácido silícico coloidal con la fécula hidrolizada. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de 4 - 5 mm de ancho de malla y se seca a 45°C.
5. El granulado secado se pasa a través de un tamiz de 0,8 - 1,4 mm de ancho de malla y se agregan los restantes agentes. Después de volver a homogenizar se prensan en la forma usual tabletas con 11,5 mm de diámetro y un peso de 625 mg.
- 10.

- N O T A -

15. 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 ha
20. ce constar que el invento corresponde a tres solicitudes de patente, presentadas en Suiza, con fechas y bajo los números siguientes: 13 de diciembre de 1968, nº 18666/68; 13 de diciembre de 1968, nº 18667/68 y 3 de noviembre de 1969, nº 16349/69, 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: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS TIAZOLICOS; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.
30. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados

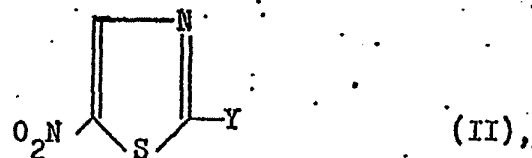


tiazólicos, de fórmula



en la que R es un resto tiomorfolínico, que está sustituido como mínimo en un átomo de carbono y/u oxidado en el átomo de azufre, caracterizado porque en un compuesto

5. de fórmula:



en la que Y significa un resto transformable en el resto de fórmula $-N=CH-R$ (III) y R tiene el significado indicado, Y se transforma en este resto y, si se desea, los compuestos obtenidos sin oxidar se transforman en los

10. S-monóxidos ó, S,S-dióxidos y los S-monóxidos obtenidos, sustituidos como mínimo en uno de los átomos de carbono del anillo tiomorfolínico, se reducen a los compuestos sin oxidar y/o los compuestos libres obtenidos se transforman en sus sales o las sales obtenidas en los compuestos libres o en otras sales y/o las mezclas de isómeros obtenidas se separan en los isómeros puros o bien racematos y/o los racematos obtenidos en los antípodos ópticos.
- 15.



374437

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque se parte de compuestos en los cuales
Y significa una agrupación de fórmula $-N=CH-X$, donde X
es un resto intercambiable por el resto R definido en
la reivindicación 1.
- 3ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 y 2, caracterizado porque se parte de compuestos
en los cuales X es un grupo hidróxi o mercapto eterizado
o un grupo mercapto libre.
10. 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 y 2, caracterizado porque se parte de compuestos
en los cuales X es un grupo amino o amonio.
- 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 y 2, caracterizado porque se parte de compuestos en
los cuales X es un grupo hidróxi esterificado.
15. 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1, 2 y 5, caracterizado porque se parte de compuestos
en los cuales X es un grupo arilsulfoniloxi o un átomo de
halógeno.
20. 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicacio-
nes 1 hasta 6, caracterizado porque el intercambio de
X por R se efectúa por reacción con una amina de fórmula
 $R-H$, en la que R tiene el significado indicado en la
reivindicación 1.
25. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7, ca-
racterizado porque el intercambio de X por R se efectúa
en presencia de un agente de condensación básico.
- 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, por-
que se parte de compuestos en los cuales Y significa un
grupo amino libre y se hace reaccionar con un derivado ca-
- 30.



374437

paz de reacción de una formamida de fórmula HCOR, en la que R tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

5. 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque el derivado capaz de reacción de la formamida de fórmula HCOR es una tioamida, un tioiminoéter, un enoléter, un enoléster, una amidina, una sal amidínica, un acetal o un producto de adición con un ácido Lewis.

10. 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado porque el acetal de la formamida de fórmula HCOR contiene como componente alcohólico un alcohol inferior o alcandiol.

15. 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el resto Y es el resto tiomorfolinometilenamina que, por oxidación, se puede transformar en un resto tiomorfolinometilenamino S-oxidado sin sustituir en los átomos de carbono.

20. 13ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 12, caracterizado porque la oxidación al 1-óxido ó 1,1-dióxido se efectúa por reacción con un agente de oxidación.

25. 14ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 12 y 13, caracterizado porque como agente de oxidación se emplea agua oxigenada, perácidos, ácido crómico, permanganato de potasio o ácido nítrico.

30. 15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 14, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del

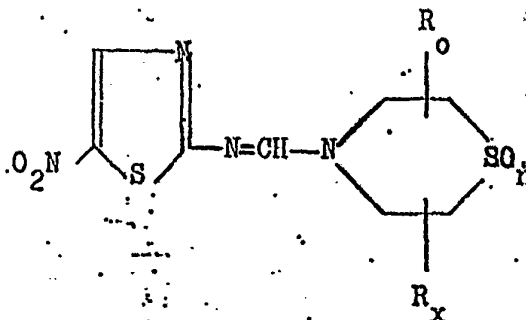


bono del anillo morfolino, se efectúa con trifenilfosfina en tetraclorocarbono o con ácido tioglicólico.

- 5. 21ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 11, 15-18 y 20, caracterizado porque se preparan compuestos en los cuales R significa un resto tio morfolino sin oxidar, C-alkuilizado y/o C-oxaalquilizado.

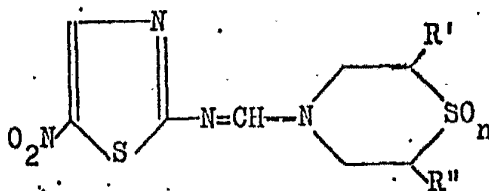
- 10. 22ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 18, caracterizado porque se preparan compuestos en los que R es un resto tiomorfolino oxidado en el átomo de azufre.

23ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 18, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



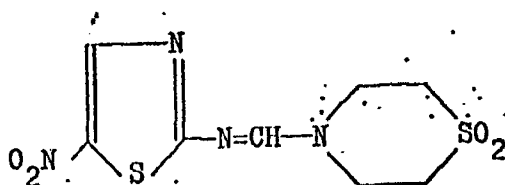
- 15. en los cuales n significa 1 ó 2, R₀ y R_x significan restos alquilo inferior o restos alcoialquilo y el resto R_x puede significar también hidrógeno.

24ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 18, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula

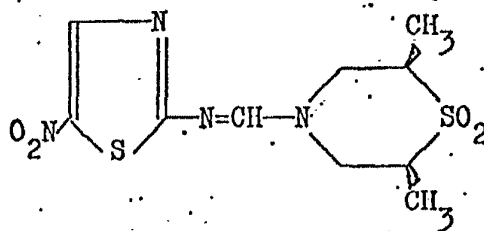


en la que n significa 1 ó 2 y R' y R'' restos de alquilo inferior.

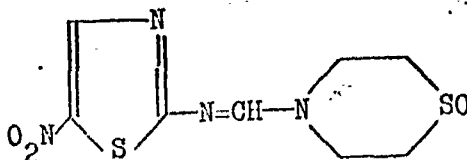
- 25^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 18, caracterizado porque se prepara el
5. 4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil]-tiomorfolin-1,1-dióxido de fórmula



- 26^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 11 y 15 - 18, caracterizado porque se prepara el cis-2,6-dimetil-4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil]-tiomorfolin-1,1-dióxido de fórmula
- 10.

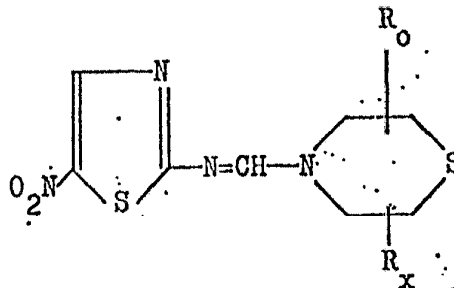


- 27^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 19, caracterizado porque se prepara el 4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoil]-tiomorfolin-1-óxido de fórmula



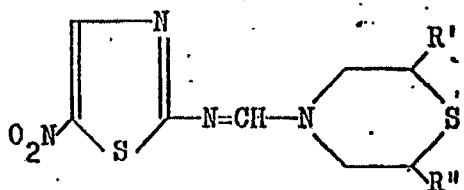


28ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 11, 15 hasta 18 y 20, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



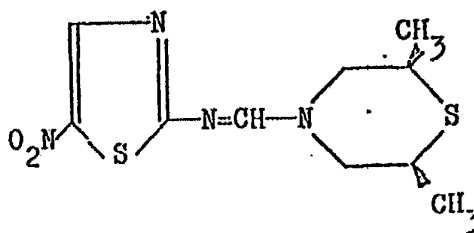
5. en la que R_0 y R_x significan restos de alquilo inferior o restos de alcoxilalquilo inferior y el resto R_x también puede significar hidrógeno.

29ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 11, 15 hasta 18 y 20, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula



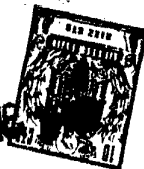
10. en la que R' y R'' significan restos de alquilo inferior.

30ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 11, 15 hasta 18 y 20, caracterizado porque se prepara la cis-2,6-dimetil-4-[N-(5-nitro-2-tiazolil)-formimidoyl]-tiomorfolina de fórmula



374437

22 ENE



- 31ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma libre.
- 5. 32ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22 - 26, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma libre.
- 33ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 y 28 - 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en su forma libre.
- 10. 34ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 hasta 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
- 35ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 22 - 26, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
- 15. 36ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 21 y 28 - 30, caracterizado porque los nuevos compuestos se preparan en forma de sus sales.
- 37ª.- Procedimiento para la obtención de derivados tiazólicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 20.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid 22 ENE. 1970

25.

CEBA SOCIETE ANONYME
 L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
 por el Encargado F. Hernández Ruiz

