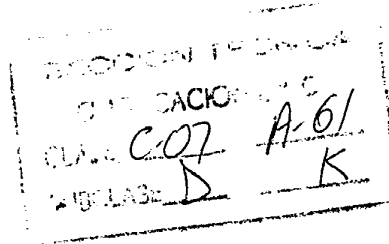


378202



Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-AMINO-5-NITRO-TIAZOLES SUSSTITUIDOS EN EL GRUPO AMINO"

(Clase Internacional C07d)

Prioridad: República Federal Alemana 9 de Abril de 1969

Nº P 19 18 070.2.

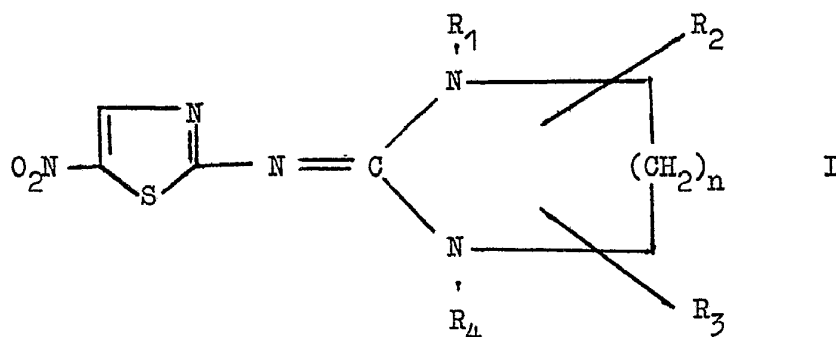


P.- 44.319

Case 5/409 I

El invento concierne a nuevos 2-amino-5-nitro
tiazoles sustituidos en el grupo amino de la fórmula gene
ral I

5



10

en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o
un grupo alcohilo inferior con hasta 3 átomos de carbono,
 R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_3
15 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, R_4 sig
nifica un grupo alcohilo inferior con hasta 3 átomos de
carbono y n significa los números 0 ó 1, así como a sus
sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgá
nicos fisiológicamente compatibles, y a un procedimiento
20 para su preparación.

Los nuevos compuestos pueden ser preparados,
según el invento de acuerdo con el siguiente procedimien
to:

Por reacción de 2-metilenamino-5-nitrotiazolo
25 les sustituidos de la fórmula general II

20.3.70.



5 ABR. 1970

La reacción tiene lugar a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, convenientemente en presencia de un disolvente, pero también se puede llevar a cabo sin disolvente. En calidad de disolventes, son apropiadas, por ejemplo, alcoholes o cetonas alifáticas anhidras o acuosas. Compuestos de la fórmula general II, en la que uno de los radicales o los dos radicales R_5 y R_6 representan átomos de halógeno, son hechos reaccionar preferiblemente en éteres anhidros, tal como por ejemplo en dioxano. La temperatura necesaria para la reacción depende de la reactividad de los participantes en la reacción, y se encuentra preferiblemente entre 10 y 100°C. La adición de óxidos de metales pesados, por ejemplo de óxido de plomo, es ventajosa sobre todo cuando, en los compuestos de la fórmula II que se han de hacer reaccionar, los radicales R_5 y/o R_6 representan radicales de mercaptanos difícilmente volátiles.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados de manera de por sí conocida en sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se consideran, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético.

Los compuestos de la fórmula II utilizados en calidad de sustancias de partida, en los cuales los radicales

25
20.3.70.



cales R_5 y R_6 significan grupos mercapto sustituidos, pueden ser preparados haciendo reaccionar 2-amino-5-nitrotiazol con sulfuro de carbono en presencia de una base en un disolvente polar, y haciendo reaccionar la sal del

5 2-(bismercapto-metilén-amino)-5-nitrotiazol, formada en este caso, para formar un compuesto de la fórmula general II, según métodos conocidos, por ejemplo con halogenuros de alcoholo, aralcoholo o alquenido, eventualmente de modo escalonado. Este procedimiento se describe en la memoria de patente alemana federal (número de acta

10 P. 16 95.911.8). Compuestos de la fórmula II, en los que uno de los radicales R_5 o R_6 representa un átomo de halógeno, pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de 2-[(bisalcoholmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazoles por acción

15 de un halógeno, bajo calentamiento y en presencia de un disolvente halogenado, tal como por ejemplo tetracloruro de carbono. Después de terminación de la reacción, el disolvente es eliminado y el residuo, la mayor parte de las veces oleoso, es llevado a cristalización preferiblemente

20 con éter. Si en el compuesto de la fórmula II así obtenido también el segundo radical R_5 o R_6 debe estar reemplazado por un átomo de halógeno, esto se efectúa con acción de un agente de halogenación más fuerte, por ejemplo de un pentahalogenuro de fósforo, a temperaturas elevadas.

25 La preparación de este compuesto se describe en la memoria 20.3.70.

3 ABR. 1970

ria de patente alemana federal (número de acta P 16 95 910.7). De acuerdo con estos métodos se prepararon, por ejemplo, los siguientes compuestos de partida de la fórmula.II:

5 2-[(cloro-metilmercapto-metilen)-amino]-5-nitro-tiazol, cristales amarillos p. de f. 87-90°C; 2-[(di-cloro-metilén)-amino]-5-nitrotiazol, p. de eb. 0,4 mm = 65 - 80°C, P. de f. 95-100°C.

10 Los compuestos de la fórmula III son conocidos en la bibliografía o pueden ser preparados por analogía a métodos conocidos en la bibliografía.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Son activos como antimicrobianos y actúan especialmente bien contra Trichomonadas.

15 El efecto antitrichomonadas fue ensayado en ratones NMRI machos, que previamente fueron infectados con Trichomonas foetus. En calidad de medio nutriente para Trichomonas foetus sirvió un caldo de tioglicolato con 10% de suero de caballo y adición de antibióticos (500 U. 20 I. de penicilina/ml y 0,2 mg de estreptomycin/ml) con un valor de pH de 7,0. El tiempo de incubación de Trichomonas foetus en este medio nutriente fue de 24 horas a 37°C.

25 De esta solución que fue diluída de tal modo que, con un aumento de 320 veces, se podían distinguir aproximadamente 8 hasta 10 gérmenes en el campo visual del 20.3.70.

3 ABR. 1970

microscopio, se aplicaron en cada caso 0,5 ml i. p. a grupos cada uno de 6 ratones por cada sustancia de ensayo. Los animales infectados recibieron durante 3 días, 2 veces por día, 100 mg/kg o 50 mg/kg de sustancia activa, por primera vez 2 horas después de la infección, administrados peroralmente. Después de un tiempo de observación de 28 días, se determinó el número de los animales supervivientes. Los animales testigo no tratados murieron después de 4-5 días.

10 La toxicidad aguda de las sustancias individuales fue determinada en grupos cada uno de 10 ratones NMRI machos por cada dosis. Los ratones tenían un peso corporal medio de 18 a 20 g. La DL_{50} , la dosis después de cuya administración murieron 50% de los animales en el espacio de 7 días, fue calculada de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon.

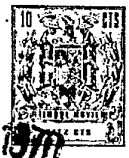
15 De acuerdo con el método descrito se comprobó con los siguientes compuestos un efecto muy bueno contra *Trichomonas foetus* junto con una pequeña toxicidad.

20.3.70.

20.3.70.

Sustancia	Dosis mg/kg	Animales supervivientes después de 28 días en el caso de aplicación oral a grupos de 6 animales.	DL ₅₀ en mg/kg
2-[[1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	7 500
2-[[1,3-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	75	6	1 000
2-[[1,3,4-trimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100	6	
2-[[1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	~4 000
2-[[1-n-propil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100	6	> 4 000
2-[[1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	> 4 000
2-[[1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	5	~4 000

3 ABR 1970



1 00 1

378202



3 ABR 1970

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1. 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

5 10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilén)-amino]-5-nitrotiazol son suspendidos en 300 ml de etanol, se añaden 3 g (0,04 moles) de N-metil-etiléndiamina y se calienta bajo reflujo durante 10 minutos. Con desprendimiento de mercaptano, pasa la totalidad a solución.

10 Después de reposar durante 5 horas a la temperatura ambiente y de enfriar, los cristales precipitados son filtrados con succión, son lavados con un poco de etanol y son secados a 40°C. Sin embargo, también es suficiente agitar la carga durante 10 horas a la temperatura ambiente, y tratarla del mismo modo. Punto de fusión: 204-206°C, (con descomposición); rendimiento: 9 g (99% de la teoría).

15

Ejemplo 2. 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

20 9,9 g (0,04 moles) de 2-[(1,3-ditiazol-5-ylidene)-(2)-amino]-5-nitrotiazol y 13,5 g de óxido de plomo (PbO) son suspendidos en 500 ml de etanol. Se añaden 3 g (0,04 moles) de N-metil-etiléndiamina y se calienta durante 3 horas bajo agitación y reflujo. La solución de reacción caliente es filtrada con succión del complejo de plomo, y es concentrada hasta la mitad de su volumen.

25

20.3.70.



El posterior tratamiento tiene lugar como en el Ejemplo 1. Punto de fusión: 204-206°C (con descomposición); rendimiento: 6,3 g (61,5% de la teoría).

5 Ejemplo 3. 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

2,05 g (0,01 moles) de 2-[(cloro-metilmercapto-metilén)-amino]-5-nitrotiazol son disueltos en 50 ml de dioxano (absoluto), y se añaden gota a gota, a 20°C, bajo agitación, 1,5 g (0,02 moles) de N-metiletiléndiamina. Aparece un débil calentamiento a aproximadamente 40°C. Se agita durante 2 horas más a 20°C y se deja reposar durante algunas horas más. Los cristales precipitados son filtrados con succión y son recristalizados una vez en acetato de etilo. Punto de fusión 204-206°C (con descomposición); rendimiento: 0,4 g (17,6% de la teoría).

15 Ejemplo 4. 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

20 En una suspensión de 10 g (0,04 moles) de 2-[(bismetilmercapto-metilén)-amino]-5-nitrotiazol se introduce cloro bajo agitación a 20°C. Resulta una solución, en la que se introduce cloro durante aproximadamente media hora más, con puesta en ebullición bajo reflujo. En vacío, se concentra casi hasta sequedad y se añaden 50 ml de éter (absoluto). El 2-[(cloro-metilmercapto-metilén)-amino]-5-nitrotiazol resultante como subproducto pre
25
20.3.70.

3 ABR 1970

5 cipita como masa delicuescente, y es filtrado con succión. Al filtrado, que contiene 2-[(diclorometilén)-amino]-5-nitrotiazol en solución, se añade gota a gota, bajo agitación y enfriamiento con hielo, una solución de 9 g (0,12 moles) de N-metiletiléndiamina en éter. Precipita una masa pastosa de color amarillo pardo, que es filtrada con succión. El producto es triturado en agua y se añade amoníaco concentrado hasta reacción alcalina. Después de la filtración con succión y del lavado con agua, el producto
10 bruto es secado a 40°C y es recrystalizado en acetato de etilo. Punto de fusión: 204-206°C; rendimiento: 0,75 g (12% de la teoría).

Ejemplo 5. 2-[(1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

15 El preparado fue producido como en el Ejemplo 1, utilizando N-etil-etiléndiamina. Punto de fusión: 174-175°C (con descomposición). Rendimiento: 65% de la teoría.

Ejemplo 6. 2-[(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

20 El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, utilizando 2-metilamino-isopropilamina. Punto de fusión: 200°C (con descomposición); rendimiento: 57% de la teoría.

Ejemplo 7. 2-[(1,3-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

25
20.3.70.

3 ABR 1970

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, utilizando N,N'-dimetiletetiléndiamina. Punto de fusión: 114-116°C; rendimiento: 57% de la teoría.

5 Ejemplo 8. 2-[(1-n-propil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, utilizando N-n-propil-etiléndiamina. Punto de fusión: 149-150°C; rendimiento: 67% de la teoría.

10 Ejemplo 9. 2-[(1,3,4-trimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

7,5 g (0,03 moles) de 2-[(bismetilmercaptometilén)-amino]-5-nitrotiazol son puestos en ebullición bajo reflujo con 130 ml de n-propanol, y se añaden gota a gota, en el espacio de 10 minutos, 3,1 g (0,03 moles) de 15 1,2-di-metilamino-propano en 30 ml de propanol. En este caso pasa la totalidad a solución. Se puso en ebullición durante media hora más, se enfrió, y se filtraron con succión los cristales precipitados. El producto bruto fue re 20 cristalizado en n-propanol. Punto de fusión: 124-126°C; rendimiento: 4,5 g (59% de la teoría).

Ejemplo 10. 2-[(1-metil-hexahidro-2-pirimidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, utilizando 3-metilamino-propilamina. Punto de fusión: 194°C; rendimiento: 80% de la teoría.
25
20.3.70.

3 ABR 1970



Ejemplo 11. Clorhidrato de 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

5 1,2 g (0,0053 moles) de 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol son disueltos en 60 ml de cloruro de metileno y se introduce cloruro de hidrógeno anhidro en la solución bajo enfriamiento con hielo y agitación. Después de corto tiempo se separan cristales incoloros, los cuales sin embargo pasan pronto de nuevo a solución. La solución débilmente amarillenta es concentrada en vacío a 20°C y los cristales precipitados son
10 filtrados con succión. El producto bruto es lavado con cloruro de metileno moderadamente caliente. Punto de fusión: a partir de 212°C (con descomposición), a aproximadamente 220°C masa fundida de color pardo; rendimiento: 0,7 g
15 (50% de la teoría).

Ejemplo 12. 2-[(1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, utilizando 2-metilamino-n-propilamina. Punto
20 de fusión: 201-202°C (con descomposición); rendimiento: 50% de la teoría.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otros compuestos de efecto antibacteriano, antiproto-
25 20.3.70.

3 ABR 1970

zoos y/o antihelmíntico, en los preparados farmacéuticos usuales. La dosis individual es, para adultos, de 20 a 400 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

20.3.70.

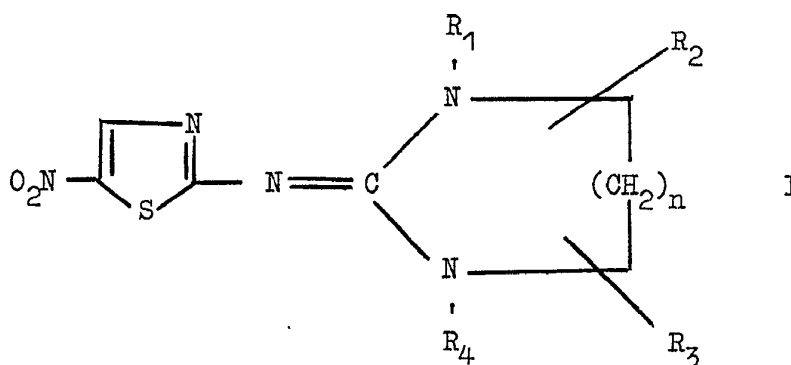
- 14 -

378202



REIVINDICACIONES

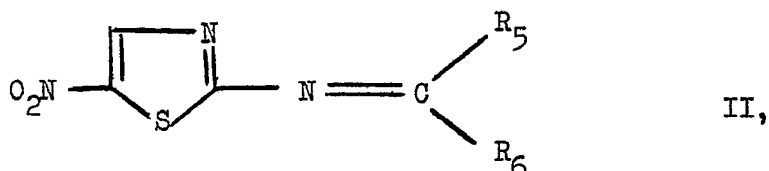
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitrotiazoles sustituidos en el grupo amino, de la fórmula general I



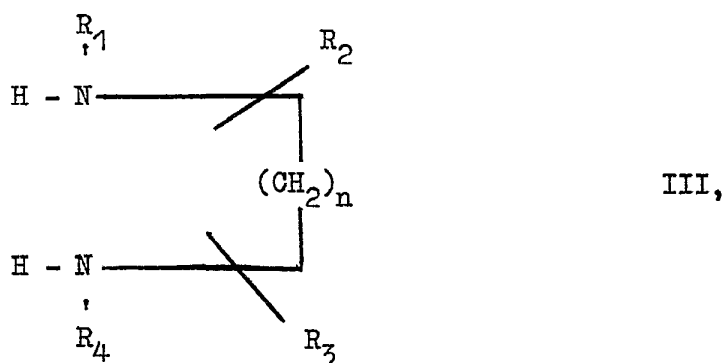
5 en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 3 átomos de carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo, R_3 significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo; R_4 significa un grupo alcohilo con 1 hasta 3 átomos de carbono; y n significa los números 0 ó 1; así como de sus sales por
10 adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hacen reaccionar, a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, 2-metilén amino-5-nitrotiazoles sustituidos de la fórmula general II

20.3.70.

3 ABR. 1970



5 en la que los radicales R_5 y R_6 , que pueden ser iguales o diferentes entre sí, significan átomos de halógeno o radicales de la fórmula $-S-R_7$, en la que R_7 representará un grupo alcoholo, aralcoholo o alquenoilo, o en que los radicales R_5 y R_6 forman, conjuntamente, un grupo bismercaptoalcoholeno con un radical alcoholeno con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, con diaminas de la fórmula general III



en la que los radicales R_1 hasta R_4 y n están definidos tal como se ha indicado inicialmente, y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula I así obtenidos, a continuación, en sus sales por adición de ácido mediante ácidos orgánicos o inorgánicos.

12
20.3.70.



3 ABR. 1970

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de un óxido de metal pesado, que forma, con mercaptanos, complejos difícilmente solubles.

5 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico.

4.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitrotiazoles sustituidos en el grupo amino.

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

La presente Memoria consta de diecisiete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 3 ABR. 1970

P.A.

Alberic de Euzorru
Por Poderes

G.D.S.
20.3.70.

- 17 - 378202