

378203

378203



Memoria descriptiva

SECRETARIA DE ECONOMIA	
REGISTRACION DE PATENTES	
CLASE	C07 A-61
GRUPO	D K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad / ~~nacionalidad~~ alemana

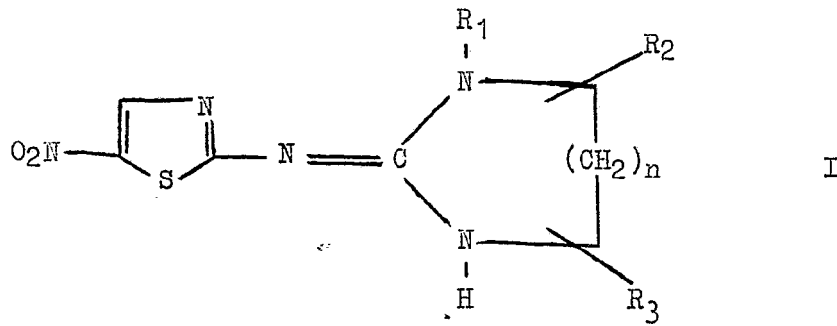
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-AMINO-5-NITROTIAZOLES SUSTITUIDOS EN EL GRUPO AMINO"
(Clase Internacional C07d)

El invento concierne a nuevos 2-amino-5-nitrotiazoles sustituidos en el grupo amino, de la fórmula general I



5



10

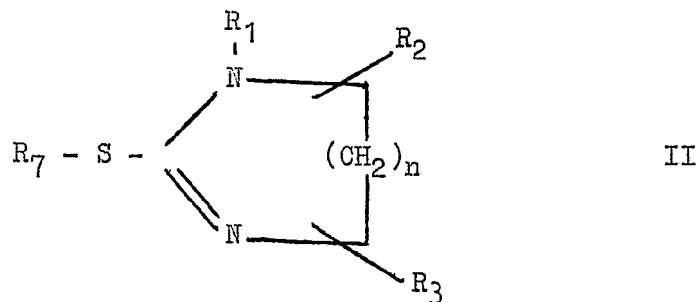
en la que el radical R_1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior con hasta 3 átomos de carbono; R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R_3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; n significa los números 0 o 1, así como a sus sales por adición de ácido con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

20

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

Por reacción de 2-amino-5-nitrotiazol con compuestos de la fórmula general II

25



30

378203

en la que los radicales R_1 , R_2 , R_3 y n están definidos tal como se ha indicado inicialmente y el radical R_7 significa un radical alcohilo, aralcohilo o alquenido.



5 La reacción tiene lugar convenientemente sin disolvente a la temperatura ambiente, discurriendo espontáneamente la reacción exotérmica, pero se puede llevar a cabo también en disolventes inertes y bajo calentamiento a temperaturas hasta de 100°C.

10 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.

15 Los compuestos de la fórmula general II son conocidos en la bibliografía (A.F. Mc Kay, M.E. Kreling, J. Org. Chem. 22, páginas 1581-1583 [1957]), o pueden ser preparados según métodos conocidos en la bibliografía.

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

25 El efecto antitrichomonadas fué ensayado en ratones MARI 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.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 fué de 24 horas a
30 37°C.

378203

De esta solución que fué diluída de tal modo que con un aumento de 320 veces se podían distinguir aproximadamente 8 hasta 10 gérmenes en el campo visual del microscópio, 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, dos veces por día, 100 mg/kg o 50 mg/kg de sustancia activa, por primera vez dos 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.



La toxicidad aguda de las sustancias individuales fué determinada con grupos cada uno de 10 ratones MARI machos por cada dosis. Los ratones tenían un peso corporal medio de 18 a 20 g. La DL₅₀, la dosis después de cuya administración murieron 50% de los animales en el espacio de 7 días, fué calculada de acuerdo con el método de Litchfield y Wilcoxon.

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

378203



3 ABR

Sustancia	Dosis mg/kg	Animales supervivientes después de 23 días en el caso de aplicación oral a grupos de 6 animales	DL50 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

POOR QUALITY

378203

378203

Sustancia	Dosis
	g/kg
2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50
2-[(1,3-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	75
2-[(1,3,4-trimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100
2-[(1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50
2-[(1-n-propil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100
2-[(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50
2-[(1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)amino]-5-nitrotiazol.	50

378203

POOR
QUALITY



Dosis mg/kg	Animales supervivientes después de 23 días en el caso de aplicación oral a grupos de 6 animales	DL ₅₀ en ng/kg
azol	6	7 500
rotiazol	6	1 000
nitrotiazol	6	
zol	6	~ 4 000
otiazol	6	> 4 000
rotiazol	6	> 4 000
otiazol.	5	~ 4 000

378203



Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

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

5 4,2 g (0,04 moles) de 1-metil-2-metilmercapto- Δ 2-imidazolina son mezclados con 1,45 g (0,01 moles) de 2-amino-5-nitrotiazol, transcurriendo la reacción con calentamiento y con desprendimiento de mercaptano. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 1,5 horas más.
10 El exceso de 2-metilmercapto- Δ 1-imidazolina es separado por destilación en vacío, y el residuo es recristalizado en etanol. Punto de fusión: 204-206°C; rendimiento: 1,4 g (61,8% de la teoría).

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

15 El preparado fué producido análogamente al Ejemplo 1, a partir de 1-etil-2-metilmercapto- Δ 2-imidazolina y 2-amino-5-nitrotiazol. Punto de fusión: 174-175°C (con descomposición); rendimiento: 50% de la teoría.

Ejemplo 3: 2-[(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

20 El preparado fué producido análogamente al Ejemplo 1, a partir de 1,4-dimetil-2-metilmercapto- Δ 2-imidazolina y 2-amino-5-nitrotiazol. Punto de fusión:
25 200°C (con descomposición); rendimiento: 50% de la teoría.

Ejemplo 4: Clorhidrato de 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.

30 1,2 g (0,0053 moles) de 2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol son disueltos en 60

378203

3 ABR 1970

ml de cloruro de metileno y se introduce cloruro de hidró-
geno anhidro en la solución, bajo enfriamiento con hielo
y agitación. Después de corto tiempo se separan cristales
incolores los cuales, sin embargo, pasan pronto de nuevo
5 a solución. La solución débilmente amarillenta es concen-
trada en vacío a 20°C y los cristales precipitados son
filtrados con succión. El producto bruto es lavado con
cloruro de metileno moderadamente caliente. Punto de fu-
sión: a partir de 212°C (con descomposición); a partir de
10 aproximadamente 220°C, masa fundida de color pardo; rendi-
miento: 0,7 g (50% de la teoría).

Ejemplo 5: 2-(1,5-dimetil-2-imidazolidini-
liden)-amino-5-nitrotiazol.

El preparado fué producido análogamente al
15 Ejemplo 1, a partir de 1,5-dimetil-2-metilmercapto- Δ 2-
imidazolina y 2-amino-5-nitrotiazol. Punto de fusión: 201-
202°C (con descomposición); rendimiento: 40% de la teo-
ría.

Los compuestos de la fórmula general I de
20 acuerdo con el invento pueden ser incorporados para la
administración farmacéutica, eventualmente en combinación
con otros compuestos de efecto antibacteriano, antiproto-
zoos y/o antihelmíntico, en los preparados farmacéuticos
usuales. La dosis individual es, para adultos, de 20 a
25 400 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en la República Federal Alemana, el 9 de Abril
de 1.969, bajo el Nº P 1918070.2, se acoge a los benefi-
cios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
30 Industrial.

378203

3 ABR 1970

REIVINDICACIONES

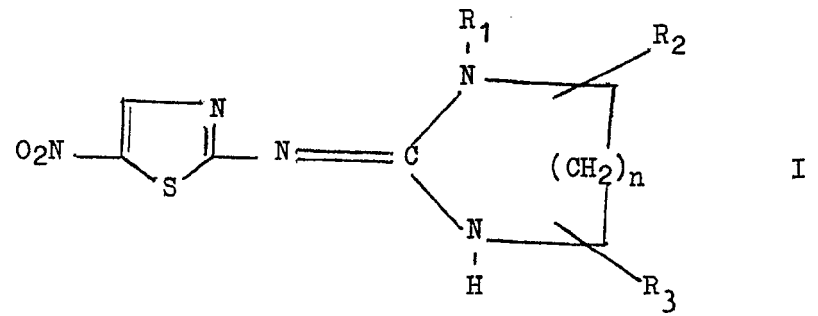
5

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 siguientes:

10

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

15



20

en la que el radical R₁ significa un átomo de hidrógeno, o un grupo alcohilo con 1 hasta 3 átomos de carbono; R₂ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo; R₃ significa un átomo de hidrógeno o el grupo metilo; n significa los números 0 ó 1, así como de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se hacen reaccionar, a temperaturas hasta de 100°C, compuestos de la fórmula general II

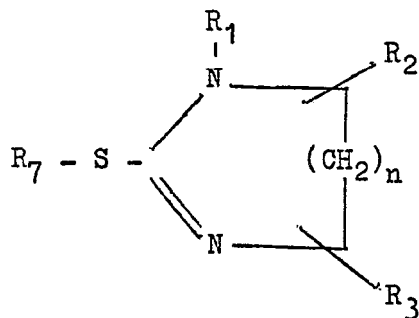
25

30

378203

3 ABR 1970

5



II

10

en la que los radicales R_1 , R_2 , R_3 y n están definidos como se ha indicado inicialmente y el radical R_7 significa un radical alcoholo, aralcoholo o alquenilo, con 2-amino-5-nitrotiazol, y eventualmente se transforman los compuestos de la fórmula I así obtenidos, a continuación, en sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente, sin disolvente.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción tiene lugar a temperaturas hasta de 100°C , en un disolvente.

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

25

50

378203

23-3-70



3 ABR. 1970

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

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

5

Madrid, 3 ABR. 1970

P.A. Alberto de *[Signature]*
Por Poderes

378203