

378204

P - 44.321

Case 5/409 III

378204



**Memoria descriptiva**

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-AMINO-5-NITROIAZOLES SUSTITUIDOS EN EL GRUPO AMINO
CLASE C-07 A-01
CLASE B K

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER  
HAFTUNG

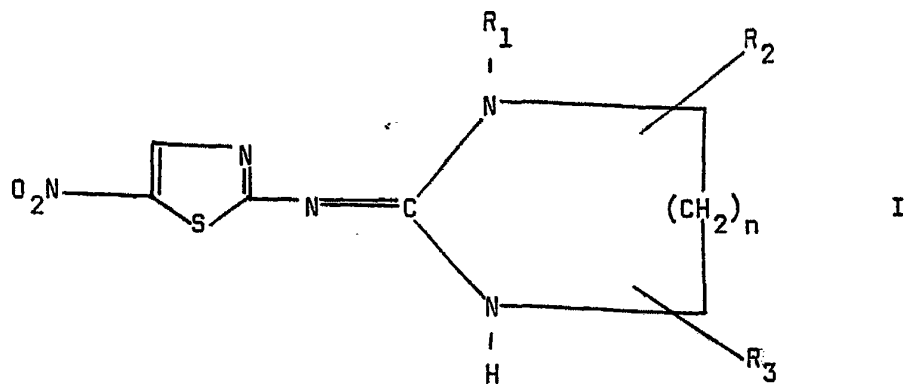
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-AMINO-  
5-NITROIAZOLES 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



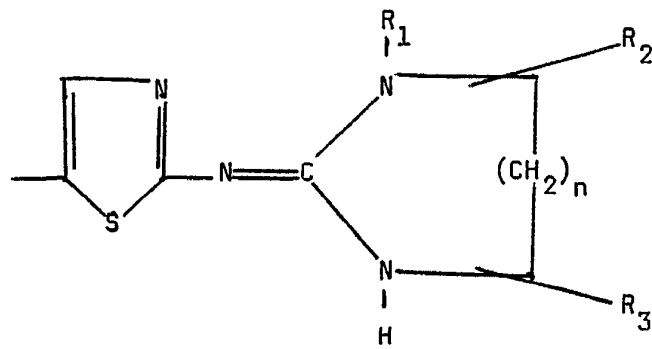
5 en la que el radical  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo inferior con hasta 3 átomos de carbono;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y  $n$  significa los números 0 ó 1, así como a sus sales por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

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

15 Por nitración de compuestos de la fórmula general II

378204

3 ABR 1954

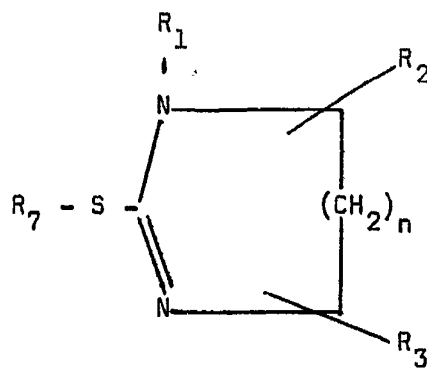


II

5 en la que los radicales  $R_1$  hasta  $R_3$  y el símbolo  $n$  están definidos tal como se ha indicado inicialmente, a temperaturas entre 0 y 50°C, mediante mezclas de nitración conocidas, por ejemplo mediante una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y de ácido nítrico concentrado.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados, de manera de por sí conocida, en sus sales por adición de ácido con ácido 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 general II pueden ser preparados por reacción de 2-aminotiazol con compuestos de la fórmula general III



en la que los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y el símbolo  $n$  están



5 definidos tal como se ha indicado inicialmente y el radical  $R_7$  significa un radical alcoholilo, aralcoholilo o alquenilo. La reacción tiene lugar en este caso a temperaturas entre 100 y 200°C, eventualmente en presencia de un disolvente inerte. Los compuestos de la fórmula general III son conocidos en la bibliografía (A.F. Mc Kay, M.E. Kreling. J.Org. Chem. 22, páginas 1581 hasta 1583 (1957)), o pueden ser preparados según métodos conocidos en la bibliografía.

10 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.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.

20 De esta solución, que fue diluida de tal modo que con un aumento de 320 veces se podían distinguir aproximadamente 8 hasta 10 germenes en el campo visual del microscopio, se aplicaron en cada caso 0,5 ml i.p. a grupos cada uno de 6 ratones por cada sustancia de ensayo. 25 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 30 28 días, se determinó el número de los animales supervi-



vientes. Los animales testigo no tratados murieron después de 4 a 6 días.

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<sub>50</sub>, 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.

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

Sustancia	Dosis mg/kg	Animales supervivientes después de 28 días en el caso de aplicación oral a grupos cada uno de 6 animales.	DL <sub>50</sub> en mg/kg
2-[(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	7500
2-[(1,3-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	75	6	1000
2-[(1,3,4-trimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100	6	
2-[(1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	~ 4000
2-[(1-n-propil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100	6	> 4000



	2-/(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino/5-nitrotiazol	50	6	> 4000
5	2-/(1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino/5-nitrotiazol	50	5	~ 4000

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle.

10 Ejemplo 1

2-/(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino/5-nitrotiazol.

1,82 g (0,01 moles) de 2-/(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino/5-tiazol son calentados débilmente bajo agitación en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, hasta que se ha disuelto la totalidad. Después se enfría con una mezcla de hielo/sal común y se añaden de una única vez 1,03 g (0,011 moles) de ácido nítrico al 67%. Se sigue agitando en baño de refrigeración durante una hora más y se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla es vertida sobre aproximadamente 30 g de hielo y es neutralizada con amoníaco. El precipitado separado es filtrado con succión, es lavado, es secado y es recristalizado en acetato de etilo. Punto de fusión: 204-206°C. Rendimiento: 1,9 g (83,6% de la teoría).

25 Ejemplo 2

2-/(1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino/5-nitrotiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, por nitración de 2-/(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino/5-tiazol. Punto de fusión: 174-175°C. (con des-



composición); rendimiento: 70% de la teoría.

Ejemplo 3

5 2-/(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitrotiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, por nitración de 2-/(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino7-tiazol. Punto de fusión: 200°C (con descomposición).

10

Ejemplo 4

Clorhidrato de 2-/(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitrotiazol.

15 1,2 g (0,0053 moles) de 2-/(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-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 incólores, 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 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: 20 25 0,7 g (50% de la teoría).

Ejemplo 5

30 2-/(1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitrotiazol.



El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1 por nitración de 2-[(1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-tiazol. Punto de fusión: 201-202°C (con descomposición); rendimiento: 70% de la teoría.

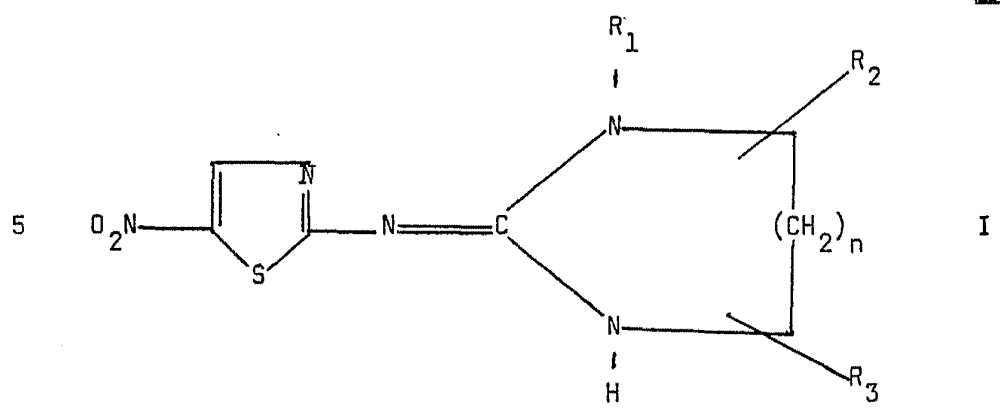
5 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento pueden ser incorporados para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otros compuestos de efecto antibacteriano, antiprotozoos y/o antihelmíntico, en los preparados farmacéuticos usuales. Las dosis individual es, para adultos, de 20 a 10 400 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 1969 bajo el nº. 1918070.2, se acoga a los beneficios 15 del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

#### REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de 20 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

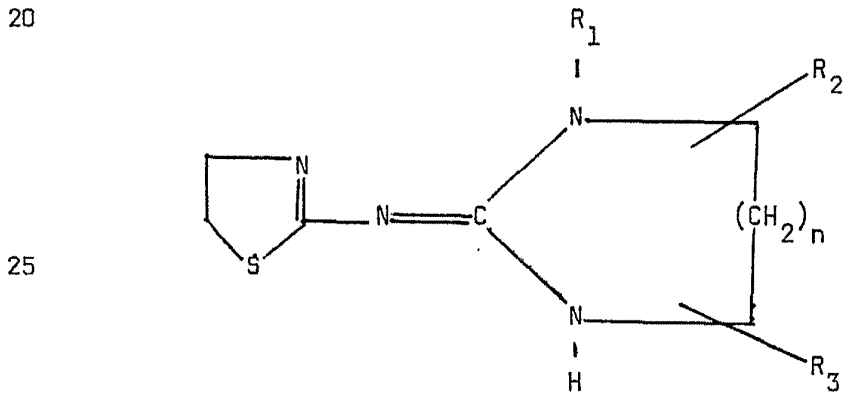
1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitrotiazoles sustituidos en el grupo amino, de la fórmula general I



10

en la que el radical  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 hasta 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;  $n$  significa los números 0 ó 1, así como de sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos, caracterizado porque se nitran, a temperaturas entre 0 y 50°C, compuestos de la fórmula general II

20



en la que los radicales  $R_1$  hasta  $R_3$  y el símbolo  $n$  están definidos tal como se ha indicado inicialmente, y even-

30



tualmente se transforman los compuestos de la fórmula I así obtenidos, a continuación, en sus sales por adición de ácido mediante ácidos orgánicos o inorgánicos.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la nitración se utiliza una mezcla de ácido nítrico/ácido sulfúrico.

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

10 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 sólo cara.

Madrid,

3 ABR. 1970

P. A.

Alberto de Eizaburu  
For Rodas

23.3.70

BPD/.

378204