

378205

P.- 44.322

Case 5/409 IV

378205

Memoria descriptiva



SEARCHED
C-07 A-61
D 15

para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

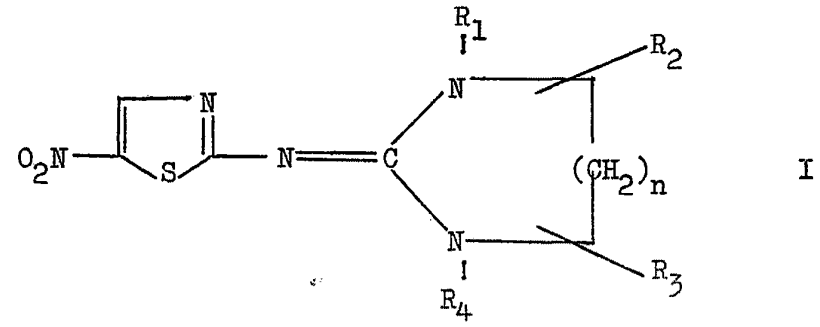
con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS 2-AMINO-
5-NITROIAZOLES SUSTITUIDOS EN EL GRUPO AMINO"
(Clase Internacional CO7d)

23.3.1970



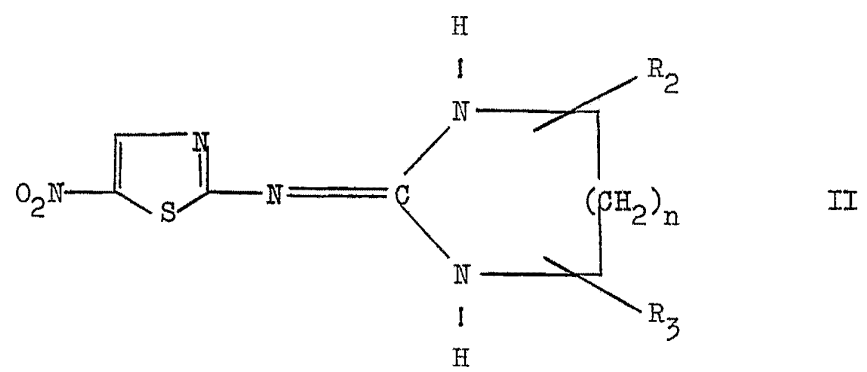
El invento concierne a nuevos 2-amino-5-nitrotiazoles sustituidos en el grupo amino, de la fórmula general I.



5 en la cual uno de los radicales R_1 o R_4 significa un átomo de hidrógeno y el otro de estos radicales significa un grupo alcoholo inferior de hasta 3 átomos de carbono, y 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 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 alcoholación de compuestos de la fórmula general II

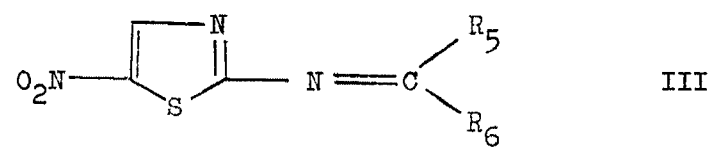


3 ABR 1970

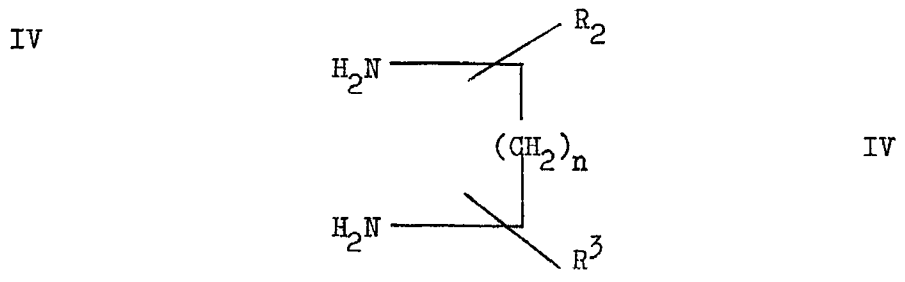
5 en la que los radicales R_2 y R_3 y el símbolo n están definidos tal como se ha indicado inicialmente, con agentes de alcoholación de por sí conocidos, tales como por ejemplo halogenuros de alcoholo, especialmente con yoduros de alcoholo, o con sulfatos de dialcoholo, a temperaturas elevadas, convenientemente a temperaturas entre 30 y 200°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 II pueden ser preparados por reacción de los compuestos de la fórmula III



20 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 representa un grupo alcoholo, aralcoholo o alquenoilo, pudiendo ser los radicales R_5 y R_6 también, conjuntamente, un grupo bismercaptoalcoholeno con un radical alcoholeno con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, con diaminas de la fórmula general



23.3.1970

378205



5 en la que R_2 , R_3 y n están definidos tal como se ha indicado inicialmente, eventualmente en presencia de un óxido de metal pesado, que forma, con mercaptanos, complejos difícilmente solubles, por ejemplo en presencia de óxido de plomo (PbO).

10 Los compuestos de la fórmula general III, en la cual los radicales R_5 y R_6 significan grupos mercapto sustituidos, pueden ser preparados haciendo reaccionar 2-amino-5-nitro-tiazol con sulfuro de carbono en presencia de una base en un disolvente polar, y haciendo reaccionar la sal del 2-(bismercapto-metilenamino)-5-nitro-tiazol, formada en este caso, para formar un compuesto de la fórmula general II, según métodos conocidos, por ejemplo con halogenuros de alcoholo, aralcoholo o alqueno, eventualmente de modo escalonado. Este procedimiento, se describe en la memoria de patente alemana federal.... (Número de acta P 16 95 911.8). Los 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-metilén)-amino]-5-nitro-tiazoles, por acción 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 con éter. Si en el compuesto de la fórmula II, así obtenido, también el segundo radical R_5 o R_6 debe ser reemplazado por un átomo de halógeno, esto se lleva a cabo bajo acción de un agente de halogenación más fuerte, por ejemplo de un pentahalogenuro de

15
20
25
30



fósforo a temperaturas elevadas. La preparación de este compuesto se describe en la memoria de patente alemana federal (número de acta P 16 95 910.7). Según estos métodos, se prepararon por ejemplo los siguientes compuestos de partida de la fórmula II:

2-[(cloro-metilmercapto-metilén)-amino]-5-nitro-tiazol, cristales amarillos P. de F. 87-90°C;

2-[(dicloro-metilén)-amino]-5-nitrotiazol, p. de eb. 0,4 mm: 65-80°C, P. de f. 95-100°C.

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.

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.

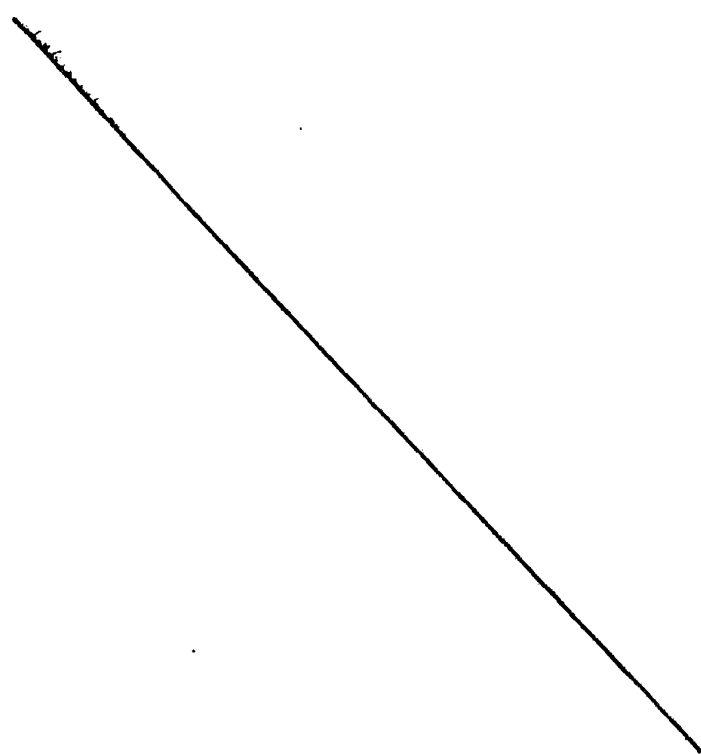
De esta solución, que fue diluida de tal modo que con un aumento de 320 veces se podían distinguir aproximadamente 8 a 10 gérmenes en el campo visual del microscopio, se aplicaron en cada caso 0,5 ml i.p. a grupos cada uno de 6 ratones por cada sustancia de ensayo. Los animales infectados recibieron durante 3 días, dos veces por



día, 100 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 animales supervivientes. Los animales testigo no tratados murieron después de 4 ó 5 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_{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.

De acuerdo con los métodos descritos se comprobó en los siguientes compuestos un efecto muy bueno contra *Trichomonas foetus* junto con una pequeña toxicidad:



378205



	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
5	2-[1-(1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol.	50	6	7 500
10	2-[1-(1,3-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	75	6	1 000
	2-[1-(1,3,4-trimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100	6	
15	2-[1-(1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	~ 4 000
	2-[1-(1-n-propil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	100	6	7 4.000
20	2-[1-(1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	6	7 4 000
	2-[1-(1,5-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino]-5-nitrotiazol	50	5	~ 4 000

25 Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

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

30 2,13 g (0,01 moles) de 2-(2-imidazolidinilidenamino)-5-nitro-tiazol son suspendidos, junto con 1,38



g (0,01 moles) de carbonato de potasio, en una mezcla de 1,41 g (0,01 moles) de yoduro de metilo y 80 ml de acetona (seca) y son puestos en ebullición bajo reflujo durante 8 horas. Después de la filtración con succión del residuo inorgánico se pudo aislar a partir del filtrado 2- \sphericalangle (1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitrotiazol por cromatografía sobre gel de sílice. Punto de fusión: 204-206°C.

10 Ejemplo 2: 2- \sphericalangle (1-etil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitro-tiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-(2-imidazolidinilidenamino)-5-nitrotiazol y yoduro de etilo. La mezcla de reacción fue separada por cromatografía en capa gruesa sobre gel de sílice. Punto de fusión: 174-175°C (con descomposición).

15 Ejemplo 3. 2- \sphericalangle (1,4-dimetil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitrotiazol.

El preparado fue producido análogamente al Ejemplo 1, a partir de 2-(4-metil-2-imidazolidinilidenamino)-5-nitrotiazol y yoduro de metilo. Punto de fusión; 200°C (con descomposición).

20 Ejemplo 4: Clorhidrato de 2- \sphericalangle (1-metil-2-imidazolidiniliden)-amino7-5-nitrotiazol.

25 1,2 g (0,0053 moles) de 2- \sphericalangle (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 incoloros, los cuales sin embargo pasan pronto

30

3 ABR 1970

5 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: 0,7 g (50% de la teoría).

10 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. La dosis individual es, para adultos, de 20 a 400 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 9 de Abril de 1969, bajo el número 1918070.2, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- REIVINDICACIONES -

20 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:

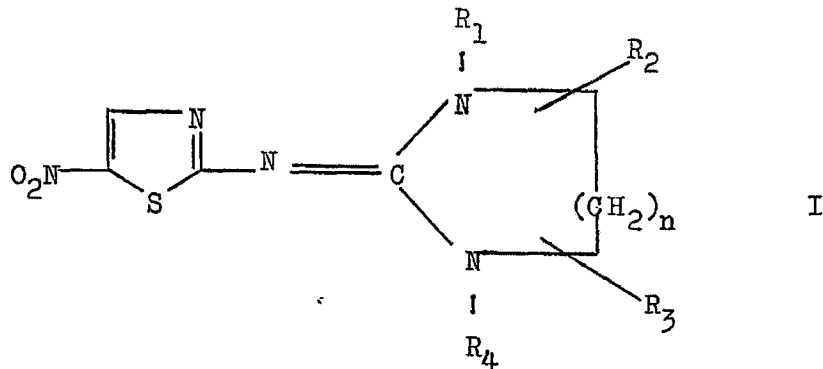
- 1.- Procedimiento para la preparación de

23.3.1970

378205

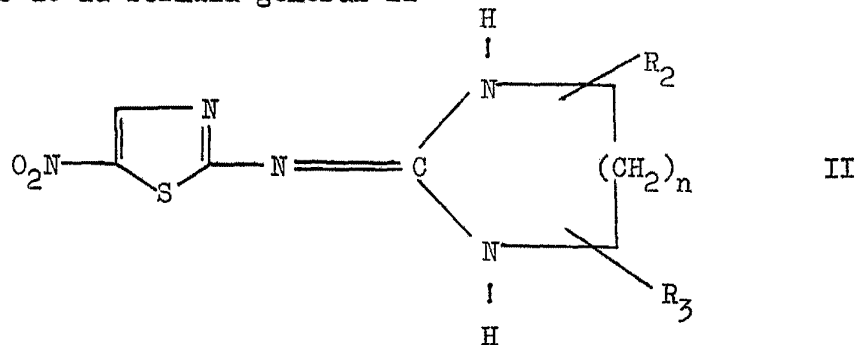
3 ABR 1970

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



5 en la que uno de los radicales R_1 o R_4 significa un átomo de hidrógeno y el otro de estos radicales significa un grupo alcoholo inferior con hasta 3 átomos de carbono, y 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 alcoholan a temperaturas elevadas compuestos de la fórmula general II

10



15 en la que los radicales R_2 y R_3 y el símbolo n están definidos tal como se ha indicado inicialmente, y eventualmente los compuestos de la fórmula I así obtenidos son transformados a continuación en sus sales por adición de ácido mediante ácidos orgánicos o inorgánicos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1

