

378208

P.- 44.325

Case 5/410 II

378208

Memoria descriptiva



SOLICITUD DE PATENTE	
CLASIFICACION	
CLASE	C.07 A.01
SUBCLASE	D K

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION en ESPAÑA ~~por xxxxxx años~~

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKERT
HAFTUNG

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal
Alemana

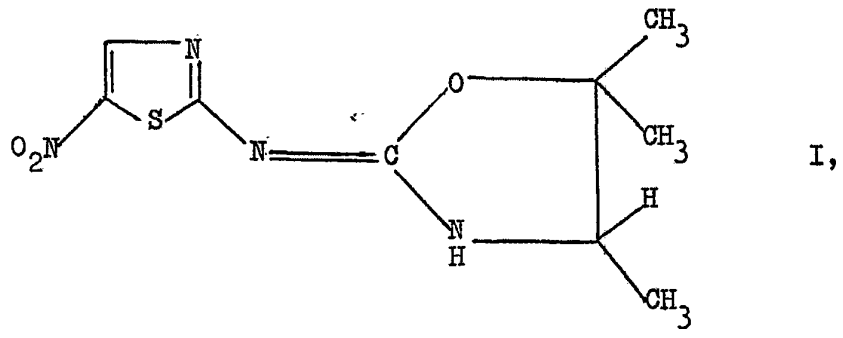
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-
CIPAL Nº 360.300, solicitada el 15 de Noviembre de
1968, por: "Procedimiento para la preparación de nue-
vos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo
amino" (Clase Internacional C07d)

30.3.1970



El invento concierne, en calidad de nuevo compues
to, al 2-[(4,5,5-trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-
-5-nitrotiazol de la fórmula I

5



10

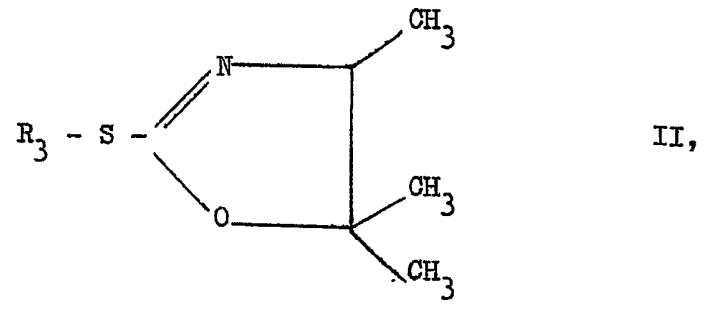
el cual en efecto cae dentro la fórmula general I de la
patente principal (Solicitud de patente
P 18 00 074.3), pero no está descrita expresamente allí,
así como de sus sales por adición de ácido con ácidos orgá
nicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, y a un
procedimiento para la preparación de este compuesto.

20

El nuevo compuesto puede ser preparado, según el
invento, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Reacción de 2-amino-5-nitrotiazol con un mercap
to-4,5,5-trimetil-Δ2-oxazolina de la fórmula II

25



30

378208



en la que R_3 significa un radical alcoholo, aralcoholo o al
quenilo.

La reacción tiene lugar convenientemente en di-
solventes bajo calentamiento a temperaturas hasta de 100°C,
5 pero se puede llevar a cabo también sin disolvente.

El 2-[(4,5,5-trimetil-2-oxazolidiniliden)-amino]-
-5-nitrotiazol puede ser transformado, de manera de por si
conocida, en sus sales por adición de ácido con ácidos or-
gánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se consideran,
10 por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
sulfúrico o ácido acético.

Los compuestos de la fórmula general II pueden
ser preparados partiendo de 2-amino-3-metil-butanol-(3) aná-
logamente al procedimiento de R. C. Clapp, Bisset y Long,
15 J. Heterocycl. Chem. 5, página 107-108 (1968) y patente USA
2.856.227.

El nuevo compuesto posee valiosas propiedades far-
macológicas. Es activo como antimicrobiano y actúa especial-
mente bien contra Trichomonadas.

20 El efecto antitrichomonadas fue ensayado en rato-
nes NMRI machos, que previamente fueron infectados con Tri-
chomonas foetus. En calidad de medio nutriente para Tricho-
monas foetus sirvió un caldo de tioglicolato con 10% de sue-
ro de caballo y adición de antibióticos (500 U.I. de peni-
25 cilina/ml y 0,2 mg de estreptomocina/ml) con un valor de pH
de 7,0. El tiempo de incubación de Trichomonas foetus en es-
te medio nutriente fue de 24 horas a 37°C.

De esta solución, que fue diluída de tal modo que
con un aumento de 320 veces se podían distinguir aproxima-
30 damente 8 hasta 10 gérmenes en el campo visual del micros-



3 ABR 1971

5 copio, se aplicaron en cada caso 0,5 ml i.p. a grupos cada uno de 6 ratones. Los animales infectados recibieron durante 3 días, dos veces por día, 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 a 5 días. Se encontró que, con una dosis de 50 ml/kg, en el caso de aplicación oral, supervivieron en cada caso 6 de 6 animales después de 28 días.

10 La toxicidad aguda 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. Se encontró en este caso que la sustancia activa es atóxica, su DL_{50} se encuentra por encima de 4 g/kg en el caso de la administración peroral.

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

20 Ejemplo 1: 1,6 g (0,01 moles) de 4,5,5-trimetil-2-metilmercapto- Δ 2-oxazolina son puestos en ebullición bajo reflujo durante 5 horas, bajo agitación, con 1,45 g (0,01 moles) de 2-amino-5-nitrotiazol en 20 ml de n-butanol. La mezcla de reacción es concentrada, el residuo es filtrado con succión y es recristalizado en etanol. Punto de fusión: 218°C.

25 Ejemplo 2: Clorhidrato de 2- $\sqrt{4,5,5}$ -trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol. 1,2 g de 2- $\sqrt{4,5,5}$ -trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino-5-nitrotiazol son disueltos en 60 ml de cloruro de metileno. Bajo enfriamiento con hielo y agitación, se introduce en la so-

378208



lución un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro. La solución es concentrada a 20°C en vacío, y los cristales precipitados son filtrados con succión. El producto bruto es lavado con cloruro de metileno moderadamente caliente. Punto de fusión: 135°C (con descomposición).

El compuesto de la fórmula I puede ser incorporado para la administración farmacéutica, eventualmente en combinación con otras sustancias 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.

578208



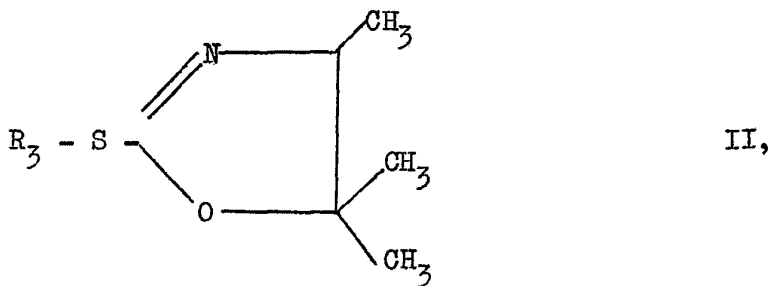
3 ABR 1970

Esta solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana el 9 de Abril de 1969, bajo el Nº P 19 18 071.3, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España son los siguientes:

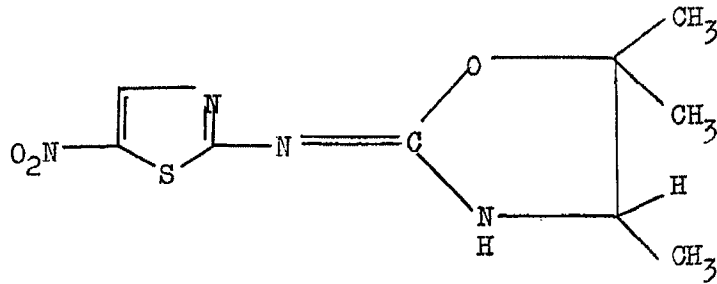
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 360.300, solicitada el 15.11.1968 por "Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo amino", caracterizadas porque se hace reaccionar, a temperaturas hasta de 100°C, una mercapto-4,5,5-trimetil-Δ2-oxazolina sustituida en posición 2, de la fórmula general II



15 en la que R₃ significa un radical alcohilo, aralcohilo o alquenilo, con 2-amino-5-nitrotiazol, y el compuesto así obtenido: 2-[(4,5,5-trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2))-amino]-5-nitrotiazol de la fórmula I

378208

30.4.1970



I,

en caso deseado se transforma, posteriormente, mediante ácidos orgánicos o inorgánicos, en sus sales por adición de ácido.

5 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque las reacciones tienen lugar en un disolvente.

3.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 360.300, solicitada el 15 de Noviembre de 1968, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo amino".

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

15 La presente memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

3 ABR. 1970

Alberto de Elizaburu
For: Poder

378208

SAP/

30.3.1970