



P.- 44.326  
Gas 5/410 III

**Memoria descriptiva**

**378209**

SECCION	III
CLASIFICACION	
Clase	C.07 A.61
Subclase	D K

para solicitar CERTIFICADO DE ADICION por años

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad / ~~alemana~~ alemana

con domicilio en Biberach an der Riss, República Federal Alemana

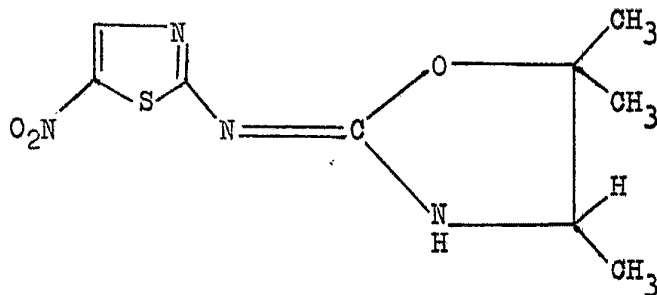
por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 360.300, solicitada el 15 de Noviembre de 1.968, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitro-tiazolés sustituidos en el grupo amino". (Clase Internacional C07d)



3 ABR. 1970

El invento concierne, en calidad de nuevo compuesto, 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 de la fórmula general I de la patente principal..... (solicitud de patente P. 18 00 074.3) pero no está descrito expresamente allí., así como a sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente compatibles, y a un procedimiento para la preparación de este compuesto.

15

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

20

Nitración de 2-[(4,5,5-trimetil-2-oxazolidinilideno)-amino]-tiazol. Para la nitración de este compuesto es especialmente apropiada una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y de ácido nítrico al 60 hasta 70%. La nitración tiene lugar de modo ventajoso a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente.

25

El 2-[(4,5,5-trimetil-2-oxazolidinilideno)-amino]-5-nitrotiazol puede ser transformado, de manera de por sí conocida, en sus sales por adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos. En calidad de ácidos se con

30

23.3.70

378209



sideran, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético.

5 El 2-[(4,5,5-trimetil-2-oxazolidiniliden)-amino]-  
-tiazol, que sirve como compuesto de partida, puede ser  
preparado por reacción de 2-amino-tiazol con 2-metilmercapto-4,5,5-trimetil- $\Delta$ 2-oxazolina, convenientemente en  
un disolvente inerte a temperaturas hasta de 100°C. La  
2-metilmercapto-4,5,5-trimetil- $\Delta$ 2-oxazolina puede obtenerse, partiendo de 2-amino-3-metil-butanol-(3), análogamente al procedimiento de Clapp., Bisset y Long. J. Heterocycl. Chem. 5, páginas 107 hasta 108 (1968) y de la Patente - USA 2.856.227.

15 El nuevo compuesto posee valiosas propiedades farmacológicas. Es activo como antimicrobiano y actúa - 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.

25 De esta solución, que fue diluída 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. Los animales infectados recibieron durante 3 días, dos veces por día, 50 mg/kg

30 23.3.70

378209



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.

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<sub>50</sub> se encuentra por encima de 4 g/kg en el caso de administración peroral.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento con más detalle:

Ejemplo 1. 2,1 g (0,01 moles) de 2-(4,5,5-trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2)-amino)-tiazol son disueltos en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y bajo enfriamiento con mezcla de hielo/sal se añaden gota a gota 1,03 g (0,011 moles) de ácido nítrico al 67%. Se sigue agitando durante una hora más bajo enfriamiento, y se deja reposar durante aproximadamente 5 a 6 horas a la temperatura ambiente. La mezcla es vertida sobre hielo y es neutralizada con amoníaco bajo enfriamiento. El producto bruto es filtrado con succión, es lavado con agua, es secado a 40°C y es recristalizado en etanol. Punto de fusión: 218°C.

Ejemplo 2. Clorhidrato de 2-(4,5,5-trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2)-amino)-5-nitro-tiazol. 1,2 g

23.3.70



de 2- $\overline{[4,5,5}$ -trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2) )-amino $\overline{7}$ -  
-5-nitrotiazol son disueltos en 60 ml de cloruro de meti  
leno. Bajo enfriamiento con hielo y agitación se intro  
duce en la solución un exceso de cloruro de hidrógeno -  
5 anhidro. La solución es concentrada en vacío a 20°C y  
los cristales precipitados son filtrados con succión. El  
producto bruto es lavado con cloruro de metileno modera  
damente caliente. Punto de fusión: 135°C (con descompo  
sición).

10 El compuesto de la fórmula I puede ser incorpo  
rado para la administración farmacéutica, eventualmente  
en combinación con otros compuestos de efecto antibacte  
riano, antiprotozoos y/o antihelmíntico, en los prepara  
dos farmacéuticos usuales. La dosis individual es, para  
15 adultos, de 20 a 400 mg, preferiblemente de 50 a 250 mg.

23.3.70



La presente solicitud, que corresponde a la pre-  
 sentada en la República Federal Alemana, el 9 de Abril de  
 1.969, bajo el Nº P 19 18 071.3 se acoge a los beneficios  
 del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-  
 dustrial.

5

REIVINDICACIONES

10

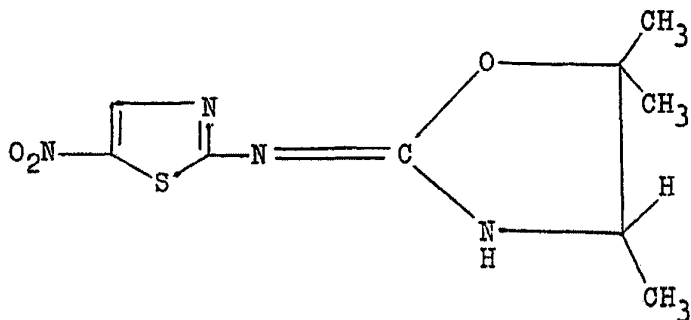
Los puntos de invención propia y nueva, que se  
 presentan para que sean objeto de la presente solicitud  
 de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

15

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la  
 Patente Principal Nº 360.300, solicitada el 15 de Noviem-  
 bre de 1.968 por: Procedimiento para la preparación de  
 nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo  
 amino " caracterizadas porque se nitra el 2-/(4,5,5-trime-  
 til-2-oxazolidiniliden)-amino/-tiazol y el compuesto así  
 obtenido: 2-/(4,5,5-trimetil-1,3-oxazolidiniliden-(2) )-  
 amino/-5-nitrotiazol de la fórmula I

20

25



30.3.70

378209



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

5 2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la nitración tiene lugar mediante ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico, a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente.

10 3.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal Nº 360.300, solicitada el 15 de Noviembre de 1.968, por: "Procedimiento para la preparación de nuevos 2-amino-5-nitro-tiazoles sustituidos en el grupo amino.

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

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

Madrid,

5 ABR. 1970

P.A.

Alberto de Almagro  
Per Rodas

30.3.70  
MSG

378209