

589573



PATENTE DE INVENCION

Ref: Case No. 23.527.

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

*Memoria Descriptiva*

sobre:

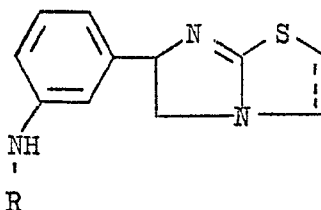
Procedimiento para la obtención de derivados del tiazol.

=====

*Solicitante* AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana, residente en Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07D 11 A 61/19

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos dl y l de la fórmula:

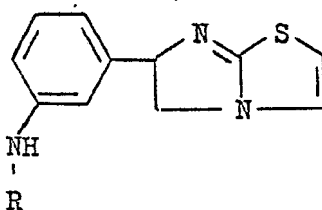


389573



- donde R es alquilo inferior ( $C_1$  a  $C_2$ ) o un grupo  $-COR_3$  donde  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior ( $C_1$  a  $C_3$ ) y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención se relaciona también con un nuevo método para la preparación de sus compuestos y con el uso de dichos compuestos para tratar helmintiasis en animales de sangre caliente.
- 5.

- Se describe genéricamente una cantidad de 6-substituido-imidazo(2,1-b) tiazoles en la patente norteamericana 3.274.209 concedida el 20 de septiembre de 1966 a Raeymakers y otros, y patente norteamericana nº 3.364.112 concedida el 16 de enero de 1968 a los mismos inventores. El uso de estos compuestos como agentes antielmínticos ha sido sugerido también y han sido descritos datos para diversos compuestos. Se ha comprobado ahora que se puede lograr un control eficaz y seguro de lombrices en animales de sangre caliente con un grupo muy seleccionado de compuestos dl y l de la fórmula:
- 10.
- 15.



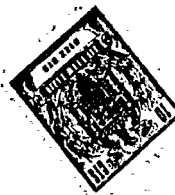
- donde R es alquilo inferior ( $C_1$ - $C_2$ ) o  $COR_3$  en que  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior ( $C_1$ - $C_3$ );        es un enlace simple o doble, y sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y similares.
- 20.

De acuerdo con la presente invención, se disuelve



- una anilida apropiada tal como 3'-acetilacetanilida, 3'-acetilformanilida, y 3'-acetilpropionalida en un solvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono o similares, y se trata con bromo, cloro o similares, de modo de formar la correspondiente
5. 3'-cloro 3'-bromacetilacetanilida, formanilida o propionanilida que se ilustra mediante la fórmula (I) en el diagrama de sucesión de etapas que se dará más adelante.
- El tratamiento de la anilida de la fórmula (I) con
10. una cantidad equimolar de 2-aminotiazol o 2-amino-2-tiazolina en un solvente inerte tal como cloruro de metileno, cloroformo, acetona, acetato de etilo o similar a una temperatura comprendida aproximadamente entre 20 y 65°C, proporciona la sal de clorhidrato o bromhidrato de 3'-[2-imino-4-tiazolin-3-il)acetil]acetanilida, formanilida o propionanilida de la fórmula (II). Se trata esta sal con por lo menos la cantidad teórica de un borohidruro de metal alcalino en presencia de un alcohol inferior, tal como metanol, etanol, butanol, isopropanol, mezcla de agua y alcohol inferior o similar, y se acidifica entonces con un ácido orgánico o mineral de halhidrato de modo de formar el halohidrato de hidroxietil acetanilida de la fórmula (IVB). Se ha comprobado también que se puede tratar el halohidrato de imino-tiazolinil anilida de la fórmula (II) con anhídrido acético en presencia de un solvente inerte tal como ácido acético y un acetato de metal alcalino a una temperatura comprendida aproximadamente entre 50 y 120°C de modo de obtener la 2-acetilimino tiazolinil anilida de la fórmula (III) que se puede convertir fácilmente al halohidrato de
15. tiazolinil anilida de la fórmula (IVA) por reacción con un
- 20.
- 25.
- 30.

389573 - 4 -



borohidruro de metal alcalino seguido por acidificación. Las condiciones de reacción utilizadas son similares al tratamiento con borohidruro de metal alcalino de los compuestos de la fórmula (II).

5. Se puede lograr la ciclización del halohidrato de tiazolinil anilida (fórmula IV) haciendo reaccionar dicho compuesto con cloruro de tionilo a una temperatura comprendida aproximadamente entre 40 y 75°C y tratando el producto de reacción con anhídrido acético entre aproximadamente 50 y 140°C. Se disuelve entonces el producto de reacción en ácido clorhídrico y se le hace básico mediante hidróxido de amonio o un hidróxido de metal alcalino de modo de obtener la dihidroimidazo tiazolil acetanilida de la fórmula (V). Si se trata entonces este producto con ácido perclórico, se obtiene la sal de perclorato de la fórmula V.

10. La ciclización de los compuestos de la fórmula IV puede lograrse también por reacción con ácido sulfúrico concentrado seguido por tratamiento del producto de reacción con una base fuerte tal como hidróxido de amonio o hidróxido de metal alcalino. Esta reacción proporciona la base libre de tetrahidroimidazo tiazolil acetanilida de la fórmula (V). El tratamiento de la imidazo tiazolil acetanilida de la fórmula (V) con ácido clorhídrico o bromhídrico a la temperatura de reflujo proporciona el dihalohidrato de amino fenil imidazo tiazol de la fórmula (VII).

15. Ventajosamente, se puede preparar también el compuesto de la fórmula (VII) a partir de clorhidrato de 2,3,5,6-tetrahidro-6-(m-nitrofenil)imidazo[2,1-b]tiazol (VI) haciendo reaccionar este compuesto con cloruro estannoso y



ácido clorhídrico a una temperatura más elevada, por ejemplo aproximadamente entre 60 y 100°C. Se neutraliza entonces el producto resultante con un hidróxido de metal alcalino y se trata la mezcla con un halohidrato alcohólico.

5.

Se puede convertir el compuesto de m-aminofenilo de la fórmula (VII) como base libre a la correspondiente formanilida de la fórmula (VIII) por reacción con un ácido fórmico. Se puede llevar a cabo la reacción en presencia de un solvente inerte tal como tolueno, o en ácido fórmico solamente. Se lleva en general a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 50 y 125°C, aunque por lo general una gama preferida es 75 a 100°C.

10.

Se trata entonces la formanilida (VIII) con hidruro de litio aluminio en presencia de un solvente inerte tal como tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida aproximadamente entre 25 y 75°C, y de preferencia 40 a 50°C. Se obtiene entonces el m-metilaminofenil imidazo tiazol de la fórmula (IX).

15.

20.

Además, de acuerdo con la presente invención, se obtiene diclorhidrato de l-6-(m-aminofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol por resolución de dl-2,3,5,6-tetrahidro-6-(m-nitrofenil)-imidazo[2,1-b]tiazol racémico con ácido d-tartárico de modo de obtener la l-base, de sal d-tartrato a la cual se convierte a la base libre y luego al l-isómero clorhidrato de l-6-(m-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol. La reducción del clorhidrato de l-6-(m-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol mediante cloruro estannoso en ácido clorhídrico proporciona el diclorhidrato de l-6-(m-aminofenil)-2,3,

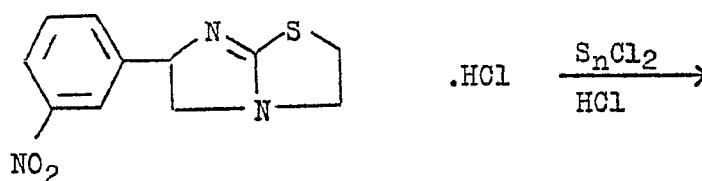
25.

30.

389573 - 6 -

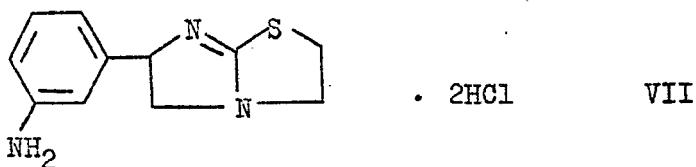


5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol deseado. Se ilustra en la siguiente manera esta reacción:



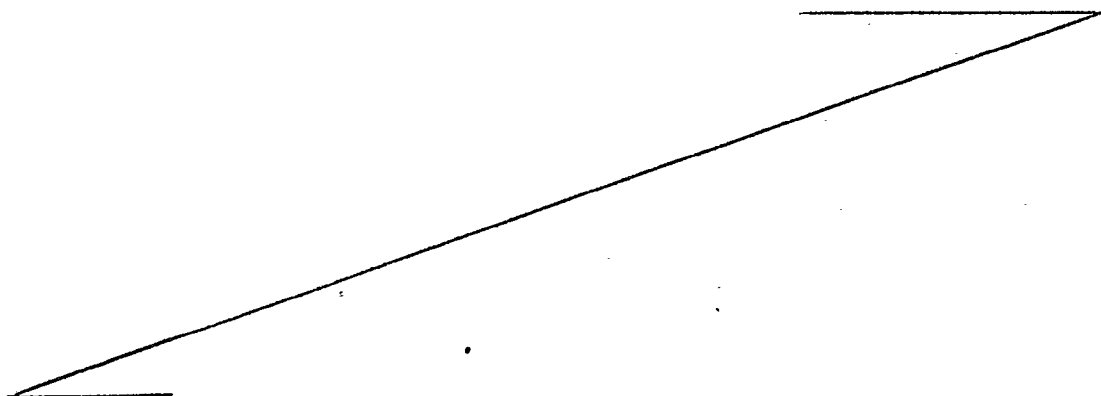
VI

5. clorhidrato de l-6-(m-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y clorhidrato de d-6-(m-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.



diclorhidrato de l-6-(m-aminofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol y diclorhidrato de d-6-(m-aminofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol.

10. En la siguiente manera se puede ilustrar las reacciones descritas más arriba:



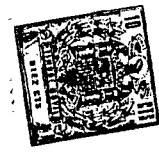
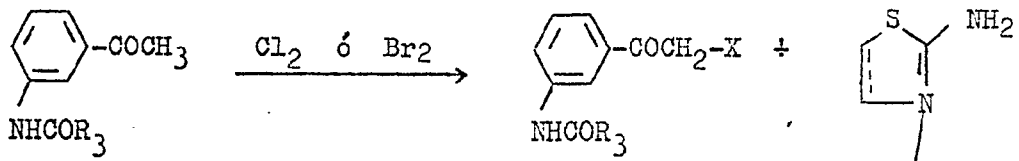
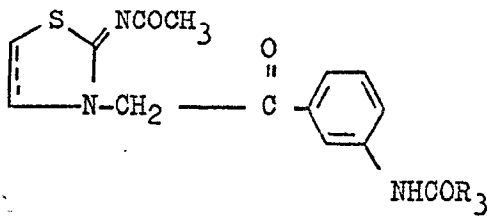


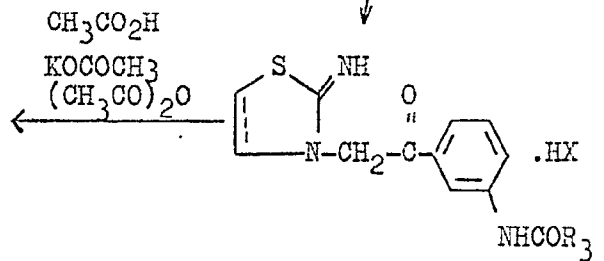
DIAGRAMA DE SUCESION DE ETASPAS 1



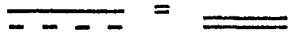
(IA)  $R_3 = \text{CH}_3$   
 $X = \text{Br}$



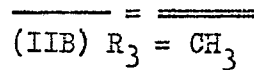
(IIIA)  $R_3 = \text{CH}_3$



(IIA)  $R_3 = \text{CH}_3$   
 $X = \text{Br}$

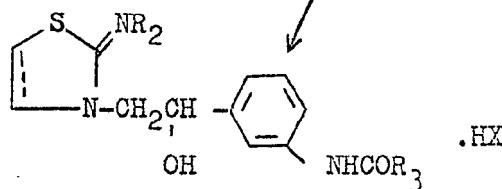


- 1).  $\text{NaBH}_4$
- 2).  $\text{HX}$



(IIB)  $R_3 = \text{CH}_3$   
 $X = \text{Br}$

- 1).  $\text{NaBH}_4$
- 2).  $\text{HX}$

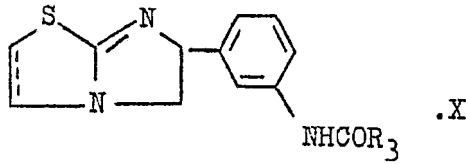


(IVA)  $R_2 = \text{COCH}_3$   
 $R_3 = \text{CH}_3$   
 $X = \text{Br}$

- 1)  $\text{SOCl}_2/\text{DMF}$
- 2)  $\text{AC}_2\text{O}$
- 3)  $\text{OH}^-$

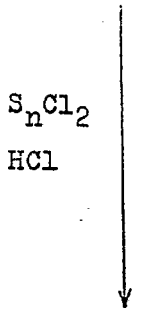
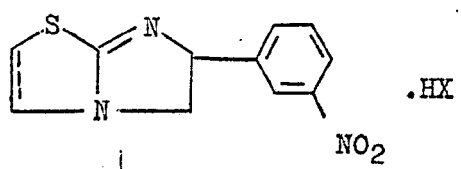
(IVB)  $R_2 = \text{H}$   
 $R_3 = \text{CH}_3$   
 $X = \text{Cl}$

389573 - 8 -



(VA)  $R_3 = CH_3$   
X = ácido perclórico

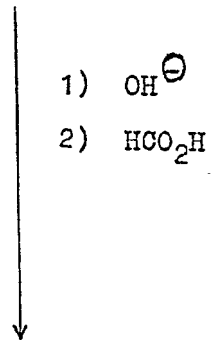
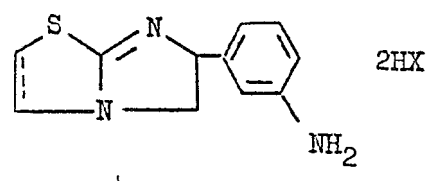
=====  
(VB)  $R_3 = CH_3$   
X = cero  
=====



(VIA) X = d-tartrato  
=====

(l-base de sal de D-ácido)  
(VIB) X = Cl  
=====

(l-isómero)



(VIIA) X = Cl  
=====

(VIIB) X = Cl  
=====

(VIIC) X = Cl  
=====

l-isómero  
(VIID) X = Cl  
=====

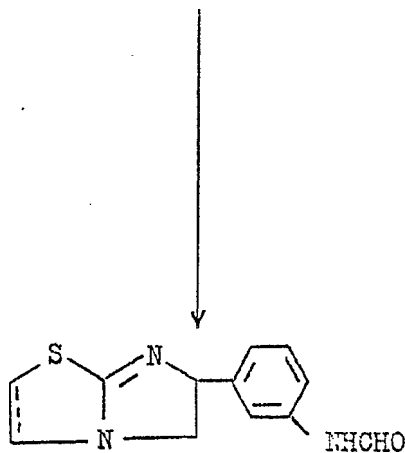
d-isómero

389573

- 9 -

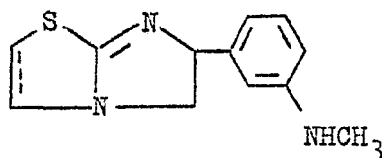


(VII)



- 1)  $\text{LiAlH}_4$
- 2) HX

(VIII)  $\text{---} = \text{---}$



.2HX (IXA) X = Cl

$\text{---} = \text{---}$

donde  $R_2$  es hidrógeno o acetilo,  $R_3$  es hidrógeno o alquilo inferior ( $C_1-C_3$ ), X es perclorato, cloro o bromo, y  $\text{---}$  es un enlace simple o doble.

5. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antihelmínticos que son eficaces para tratar la helmintiasis en animales de sangre caliente.

Son altamente eficaces a niveles de dosis muy bajos, por ejemplo desde 1 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso

389573-10-



- del cuerpo y de preferencia se los utiliza a niveles de dosis de 1,5 a 5,0 mg/kg de peso del cuerpo, de animales de sangre caliente. Es importante que son eficaces para eliminar la totalidad de los nematodos gastrointestinales importantes, a saber ascáridos, anquilóstomos, lombrices y tenias. Tienen la ventaja, con respecto a la sustancias conocidas relacionadas, de ser altamente eficaces contra lombrices, que son un helminto que hasta ahora era extramadamente difícil de controlar. Se los puede utilizar para el tratamiento de la helmintiasis en animales de laboratorio, de granja y domésticos, como así también animales salvajes a los cuales se mantiene en cautividad y resultan particularmente útiles en el tratamiento de la helmintiasis en Canidae.
5. Ventajosamente, se puede administrar oral o parenteralmente los compuestos activos. Se los puede administrar oralmente bajo la forma de una tableta, píldora, cápsula, bolo, bebida, formulación líquida o en los alimentos. Cuando se los emplea parenteralmente, se disuelve por lo general el compuesto en un portador farmacéuticamente aceptable tal como agua destilada, glicolpolietilénico o similares, y se ajusta a pH 3,5 a 6,5 y se la administra por inyección subcutánea o intramuscular.
10. Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de compuestos de la presente invención y el ensayo de compuestos representativos contra helmintos en animales de sangre caliente.
15. EJEMPLO 1
20. Preparación de 3'-bromoacetilacetanilida (IA)
25. A una solución agitada de 110 g (0,62 mol) de 3'-ace

30.

A una solución agitada de 110 g (0,62 mol) de 3'-ace



- tilacetanilida en 2400 ml de cloroformo se agrega gota a gota una solución de 33,0 ml (102,9 g; 0,644 mol) de bromo en 240 ml de cloroformo. Se agita la solución durante 1 hora, y se filtra entonces el precipitado resultante, se le lava con éter y se le seca. Se agita el sólido en considerable volumen de agua de modo de obtener un precipitado aceitoso que cristaliza por agitación adicional. Se filtra el sólido, se le lava con agua y luego con 2-propanol. El producto secado pesa 148,34 g, y se le recristaliza en 2-propanol de modo de obtener el producto, punto de fusión 108,5 - 110°C.
- 5.
- 10.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{10}BrNO_2$ :

Calculado:	C 46,90	H 3,94	Br 31,20	N 5,47
Hallado:	47,12	3,94	31,21	5,47.

15.

EJEMPLO 2

Preparación de bromhidrato de 3'-[2-imino-4-tiazolin-3-il)acetil]acetanilida (IIA)

20.

Durante 2 horas se calienta entre 50 y 60°C una solución de 64,8 g (0,253 mol) de 3'-bromacetilacetanilida (ejemplo 1) y 25,3 g (0,253 mol) de 2-aminotiazol en 450 ml de acetona. Se filtra el producto precipitado, se le lava con acetona y se le seca de modo de obtener 58,74 g del producto crudo que, por recristalización en metanol-éter, proporciona el producto, punto de fusión 225°C con descomposición.

25.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{14}BrH_3O_2S$ :

Calculado:	C 43,83	H 3,96	Br 22,43	N 11,80	S 9,00
Hallado:	43,90	4,21	22,21	11,73	8,69

EJEMPLO 3

30.

Preparación de bromhidrato de 3'-[2-imino-3-tiazolidi-



nil)acetil acetanilida (IIB)

5. Se agrega una solución de 5,12 g (0,020 mol) de 3'-bromacetilacetanilida en 70 ml de acetona a una solución agitada de 2,04 g (0,020 mol) de 2-amino-2-tiazolina en 30 ml de acetona. Se agita la mezcla durante 1,5 horas y se filtra entonces el precipitado, se le lava con acetona y se le seca de modo de obtener 6,00 g de sólido blanco que, por recristalización en agua, proporciona el producto, punto de fusión 275-277°C.

10. Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}BrN_3O_2S$ :  
 Calculado: C 43,58 H 4,50 Br 22,31 N 11,73 S 8,95  
 Hallado: 43,99 4,66 22,51 11,72 9,14

EJEMPLO 4

Preparación de 3'-2-(acetilimino)-4-tiazolin-3-il acetil acetanilida (IIIA)

15. Durante 1 hora se agita a reflujo una mezcla de 35,6 (0,10 mol) de bromhidrato de 3'-2-(imino-4-tiazolin-3-il)acetil acetanilida (ejemplo 2), 11,8 g (0,12 mol) de acetato de potasio, 150 ml de anhídrido acético y 150 ml de ácido acético. Se enfría la mezcla a 50°C, se la filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se azeotropa el residuo con tolueno, se le tritura con 2-propanol y se le filtra de modo de obtener 25,8 g de producto crudo que, por recristalización en ácido acuoso, proporciona el producto, punto de fusión 224-226°C.

25. Análisis calculado para  $C_{15}H_{15}N_3O_3S$ :  
 Calculado: C 56,77 H 4,76 N 13,24 S 10,10  
 Hallado: 56,88 4,77 13,16 9,90

EJEMPLO 5

30. Preparación de bromhidrato de 3'-2-(acetilimino)-4-



tiazolin-3-il 7-1-hidroxietilacetanilida (IVA)

5. A una mezcla agitada de 3,2 g (0,01 mol) de 3'- $\overline{\Delta}$ -  
(acetilimino)-4-tiazolin-3-il 7-acetil acetanilida (ejem-  
plo 4) en 30 ml de etanol al 95 % se agrega 0,30 g (0,0078  
mol) de borohidruro de sodio. Se agita la mezcla durante  
2,5 horas, se la vierte en agua y se la acidifica con áci-  
do acético. Se evapora la solución bajo presión reducida  
y se cristaliza el residuo en ácido bromhídrico diluido  
de modo de obtener 2,25 g del producto que, por recrista-  
lización en agua proporciona al producto que tiene un pun-  
to de fusión de 228°C, con descomposición.
- 10.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{18}BrN_3O_3S$ :

Calculado: C 45,00 H 4,53 Br 19,96 N 10,50 S 8,01

Hallado: 45,11 4,81 20,16 10,57 7,74

15.

EJEMPLO 6

Preparación de clorhidrato de 3'- $\overline{\Delta}$ -1-hidroxi-2-(2-imino-  
3-tiazolidinil)etil 7-acetanilida (IVB)

20. A una lechada agitada de 63,47 g (0,177 mol) de  
bromhidrato de 3'- $\overline{\Delta}$ (2-imino-3-tiazolidinil)acetil 7-ace-  
tanilida (ejemplo 3) en 1 litro de etanol al 95 %, que se  
mantiene a 5°C, se agrega 5,70 g (0,15 mol) de borohidru-  
ro de sodio después de agitar durante 40 minutos se agre-  
ga otros 4,10 g de borohidruro de sodio y se acidifica la  
mezcla con ácido clorhídrico y se la evapora bajo presión  
reducida. Se divide el residuo entre cloroformo e hidro-  
xido de amonio acuoso diluido. Se combina dos otros ex-  
tractos clorofórmicos con el original, se les lava con  
salmuera, se les seca (sulfato de sodio) y se los evapo-  
ra de modo de obtener un aceite. El tratamiento con ace-  
tona proporciona 26,77 g (48 %) de clorhidrato cristalino
- 25.
- 30.

389573

- 14 -



blanco que tiene un punto de fusión de 235-237°C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{18}ClN_3O_2S$ :

Calculado: C 49,44 H 5,74 Cl 11,23 N 13,31 S 10,15

Hallado: 49,87 5,27 11,51 13,25 10,40

5.

EJEMPLO 7

Preparación de clorhidrato de 6-(m-aminofenil)-5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol (VIIA)

- A una porción de 2,80 g (0,0078 mol) de perclorato de 3'-(5,6-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetanilida (ejemplo 7) se la convierte a la base libre y luego se la disuelve en 15 ml de ácido clorhídrico 6N. Durante 1,6 horas se agita la solución a reflujo y luego se la evapora bajo presión reducida. Se azeotropa el residuo con 2-propanol y se le recristaliza en 95 % de etanol/2-propanol de modo de obtener 1,69 g (75 %) de producto cristalino, punto de fusión 242-244°C.

15.

Análisis calculado para  $C_{11}H_{13}Cl_2N_3S$ :

Calculado: C 45,54 H 4,52 Cl 24,13 N 14,48 S 11,05

Hallado: 45,39 4,66 24,26 12,27 10,83

20.

EJEMPLO 8

Preparación de diclorhidrato de 6-(m-aminofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol (VIIB)

- Durante 2,5 horas se deja calentar a reflujo una solución de 1,00 g (0,0038 mol) de 3'-(2,3,5,6-tetrahidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acetanilida (ejemplo 8) en 17 ml de ácido clorhídrico 6N y se deja entonces reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Se concentra la solución bajo presión reducida, se la hace básica con hidróxido de sodio acuoso concentrado mientras se la enfría y luego se la extrae en 3 porciones de cloroformo. Se lava con sal-

25.

30.

389573

- 15 -



5. muera las capas orgánicas combinadas, se las seca (sulfato de sodio) y se las evapora de modo de obtener 0,84 g de un aceite, es decir base libre de m-aminotetramisol. Se disuelve el aceite en metanol caliente y se le acidifica fuertemente con cloruro de hidrógeno en 2-propanol. La evaporación y cristalización de la solución del residuo en 2-propanol proporciona 0,91 g (81 %) de sólido de color crema, punto de fusión 198-201°C, con descomposición.

EJEMPLO 9

10. Preparación de diclorhidrato de 2,3,5,6-tetrahidro-6-(m-metilaminofenil)imidazo[2,1-b]tiazol (IXA)

15. A una lechada agitada de 1,15 g (0,030 mol) de hidru  
ro de litio aluminio en 80 ml de tetrahidrofurano seco se  
agrega 5,00 g (0,0203 mol) de 3'-(2,3,5,6-tetrahidroimida-  
zo[2,1-b]tiazol-6-il)formanilida (ejemplo 12) a un régimen  
suficiente para mantener la temperatura entre 40 y 45°C.  
Se agita entonces la mezcla de reacción a la temperatura  
ambiente durante 3 horas y entre 40 y 50°C durante 30 mi-  
nutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, se agre-  
20. ga cuidadosamente gota a gota 1,8 ml de agua y luego 2 ml  
de hidróxido de sodio acuoso al 15 %. Se filtra la mezcla  
y se lava la torta de filtro con tetrahidrofurano. La eva-  
poración del solvente proporciona un aceite al cual se di-  
suelve en metanol y se acidifica con cloruro de hidrógeno  
25. 2-propanólico. La filtración del precipitado proporciona  
4,18 g (67 %) de rendimiento, de producto crudo al cual  
se recrystaliza en metanol y tiene un punto de fusión de  
229-231°C.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{16}N_3SCl$ :

30. Calculado: C 47,06 H 5,60 N 13,72 S 10,47 Cl 23,15

389573

- 16 -



Hallado: C 46,82 H 5,56 N 13,60 S 10,40 Cl 23,16

EJEMPLO 10

- De un grupo de ratones hembras albino se inocula cada uno con aproximadamente 20 larvas infecciosas de
5. Nematospiroides dubiue. Este nematodo es un representante de las lombrices trichostrongilidos económicamente importantes de los rumiantes y otros huéspedes, y de nematodos en general. 22 días después de la inoculación, a grupos de 4 ratones elegidos al azar que contienen N. dubius
10. adultos, se les administra una sola dosis oral de compuestos de ensayo disueltos o suspendidos en 0,4 ml de agua por cada ratón de 20 g. A los 26 ó 27 días después de la inoculación, se somete a necropsia ratones tratados y, en cada ensayo, cuatro grupos elegidos al azar de ratones
15. no tratados. Mediante examen microscópico se determina la cantidad de lombrices en el intestino delgado de cada ratón. Se computa las cantidades término medio de lombrices para cada grupo tratado y para los testigos no tratados, y se determina la eficacia porcentual mediante la fórmula acostumbrada:
20. 
$$\frac{\text{Lombrices término medio en testigo} - \text{Lombrices término medio en tratados}}{\text{Lombrices término medio en testigo}} \times 100$$

EJEMPLO 11

25. Se obtuvieron datos sobre la toxicidad oral aguda en los ratones, de varias dosis orales simples, de los compuestos anteriores y se obtuvieron varios análogos por procedimientos tradicionales, (Tabla 1, expuesta a continuación). Estos análogos m-amino y sustituidos por m-amino
30. de tetramisol son considerablemente más tóxicos que el te-



5. tramisol en consonancia con su actividad antelmíntica más elevada. No obstante, todos los compuestos, incluyendo el tetramisol, tienen un índice quimioterapéutico similar, v.g., LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>, de diez a veinte veces. Todos los compuestos fueron perfectamente tolerados en las dosis necesarias para la total eliminación del gusano.

T A B L A 1

Toxicidad oral en el ratón, de varios tetramisoles, Mg/Kg.

Sustituyente de fenilo	Isómero estereo	Ninguno		m-NH-HCO		m-NH-CH <sub>3</sub>		m-NH-CO-CH <sub>3</sub>	
		<u>dl</u>	<u>dl</u>	<u>dl</u>	Mortalidad/total	<u>dl</u>	<u>dl</u>	<u>dl</u>	<u>dl</u>
	300	10/10							
	200	15/20							
	150	8/30							
	100	1/10					2/5		
	50						0/4		
	40			12/13					
	20			1/10			0/4		
	10			0/4					
	4-5			0/8					
Aproximadamente LD <sub>50</sub>		175		30			100		10
Aproximadamente ED <sub>50</sub>		9		3			7		3-4
Aproximadamente LD <sub>50</sub> /ED <sub>50</sub>		19		10			14		

EJEMPLO 12

10. Utilizando los procedimientos del ejemplo 8, se determinaron los valores aproximados ED<sub>50</sub> de una dosis simple por vía oral contra el N. dubius en los ratones pa-

389573

- 18 -



ra el tetramisol y análogos con varios sustituyentes en su anillo fenil (Tabla 2, indicada a continuación). La inesperada actividad elevada del dl-m-aminotetramisol es atribuible a su componente laevo; y no solamente el grupo amino, sino también varios grupos sustituidos por amino en la posición meta aumentaron su actividad sobre el tetramisol. Sustituyentes idénticos en las posiciones para u orto fueron menos activos que el tetramisol, al igual que otros tipos de sustituyentes en la posición meta.

5.

10.

Fue en particular digna de mención la actividad cuantitativa más elevada que en los análogos meta-nitro

T A B L A 2

Eficacia oral comparativa de varios tetramisoles contra

N. dubius

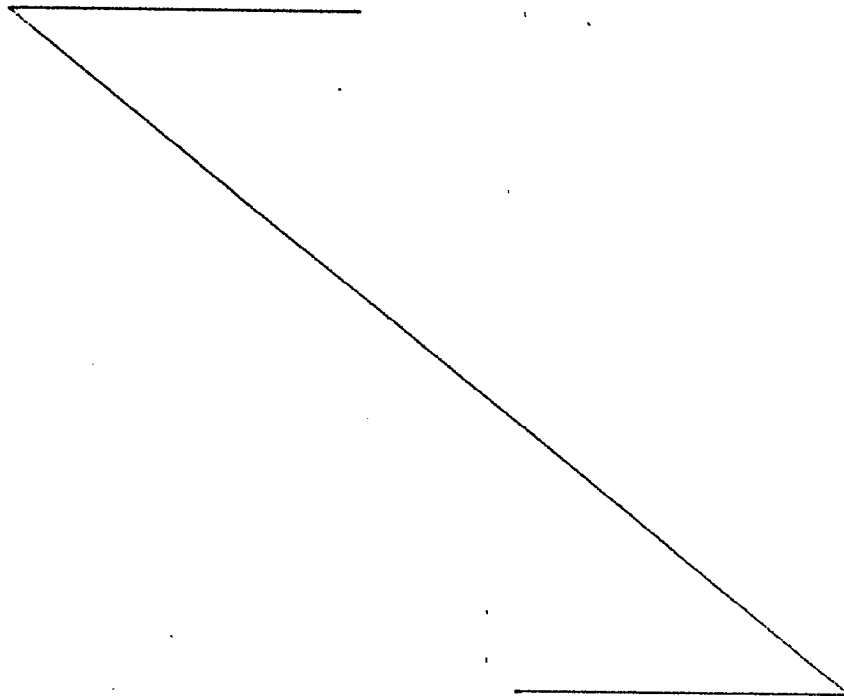
Isómero Estereo	Sal	Sustituyente/ en Fenilo	ED <sub>50</sub> <u>meta</u>	Aprox. Mg/ Kg. <u>para</u>	como base <u>orto</u>
<u>dl</u>	HCl	(H)	9	9	9 ;
<u>dl</u>	Base	NH-HCO	3	--	--
<u>l</u>	Base	NH-HCO	--	>10	--
<u>d</u>	Base	NH-HCO	--	>40	--
<u>dl</u>	Base	NH-CO-CH <sub>3</sub>	4	--	--
<u>dl</u>	2HCl	NH-CH <sub>3</sub>	7	--	--
<u>l</u>	2HCl	NH-CH <sub>3</sub>	--	>50	--
<u>dl</u>	Base	N=C=S	20	--	--
<u>dl</u>	HCl	NO <sub>2</sub>	15	--	>100
<u>l</u>	HCl	NO <sub>2</sub>	12	40	--
<u>d</u>	HCl	NO <sub>2</sub>	>30	>200	--
<u>dl</u>	HClO <sub>4</sub>	NO <sub>2</sub> <sup>⊛</sup>	25	--	--
<u>dl</u>		OH <sup>2</sup>	>10	--	--
<u>dl</u>	HBr	OCH <sub>3</sub>	>10	--	--
<u>dl</u>	HCl	CH <sub>3</sub>	>10	--	--

> Indica ser inactivo en la dosis ilustrada.

\* Este compuesto, 5,6-dihidroimidazotiazol- todos los demás 2,3,5,6-tetrahidro.

EJEMPLO 13

- Unos perros infectados con gusanos adultos Trichuris vulpis se trataron con varias dosis simples o dobles de análogos de tetramisol sin sustituir o sustituidos por vía oral o subcutanea (Tabla 3, expuesta a continuación). Los gusanos que salieron en las heces se recogieron por espacio de varios días, y los gusanos todavía presentes se determinaron al efectuar la necropsia. En estos experimentos "críticos" se determinó el porcentaje de eficacia. Los análogos meta-amino tenían una actividad sorprendentemente mayor que el tetramisol sin sustituir, con dosis administradas por vía oral o subcutanea, que no eran tóxicas para los perros. El Trichuris es un tipo de nematodo refractario al tratamiento con la mayoría de los antemínticos anteriores al invento en dosis perfectamente toleradas. Los nematodos taxonómicamente aliados, v.g., trichinella y capilaria, son también refractarios a la mayoría de los antilmínticos.
- 5.
- 10.
- 15.





T A B L A 3

Actividad oral o subcutanea (SC) comparati

va contra el Trichuris vulpis adulto en los perros

Isómero estereo	Sustituyente meta en fe-nilo	Dosis máxima no letal para los perros, Kg/Kg		% de eficacia a Mg/Kg de	% de eficacia SC a Mg/Kg						
		Oral	SC		5	2,5	20	15	10	5	
<u>dl</u>	H	>20	25	(>10 mg/Kg) <sup>a</sup>	1,25	--	--	2 (3)	--	2,5	1,25
<u>l</u>	H		30	--							
<u>dl</u>	NE-HCO	7,5	>5	100			43 (2) <sup>x</sup>	50 (7)	8 (2)	--	
<u>l</u>	NE-HCO	>2,5		100 (2)	21						
<u>dl</u>	NH-CH <sub>3</sub>	>10	30	100					94	29	

- a. Otros valores en ( ) igual número de perros cuando eran eliminados y presentes en todos los perros a cada una
- λ. Significa que es inactivo en la dosis indicada.
- b. Promedio de dosis 1,5 (1,25-1,75)
- x. Dosis total administrada dos veces por día
- y. Dos perros dosis simple, otros total dosis dos veces al día.

más de uno. % de eficacia basado en el total de gusanos de las dosis indicadas.

T A B L A 3

Actividad oral o subcutanea (SC) comparati va

Isómero estereo	Sustituyente <u>meta</u> en fe- nilo	Dosis máxima no letal para los perros, Mg/Kg		% de eficacia a Mg/Kg de		po
		Oral	SC	5	2,5	
<u>dl</u>	H	>20	25	(>10 mg/Kg) <sup>a</sup>		
<u>l</u>	H		30	—		
<u>dl</u>	NH-HCO	7,5	>5	100	83 (2)	
<u>l</u>	NH-HCO	>2,5			100 (2)	
<u>dl</u>	NH-CH <sub>3</sub>	>10	30	100		

- a. Otros valores en ( ) igual número de perros cuando eran más eliminados y presentes en todos los perros a cada una de
- >. Significa que es inactivo en la dosis indicada.
- b. Promedio de dosis 1,5 (1,25-1,75)
- x. Dosis total administrada dos veces por día
- y. Dos perros dosis simple, otros total dosis dos veces al día

389573



va contra el Trichuris vulpis adulto en los perros

por vía oral

% de eficacia SC a Kg/Kg

1,25	20	15	10	5	2,5	1,25
	--	--	2 (3)	--		
	100 (2) <sup>x</sup>	43 (2) <sup>x</sup>	50 (7)	8 (2)	--	
21						
45 (4) <sup>b</sup>						
				94	29	

más de uno. % de eficacia basado en el total de gusanos de las dosis indicadas.

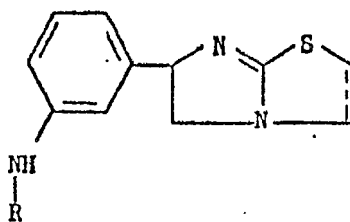
día.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Norteamérica, con fecha 25 de marzo de 1970, bajo el número 22.701, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL TIAZOL; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del tiazol, de la fórmula

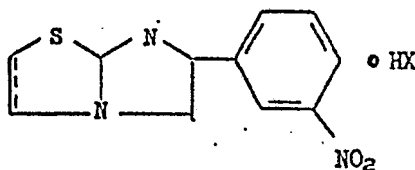


20. donde R es alquilo inferior (C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>) o un grupo -COR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> es hidrógeno o alquilo inferior (C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>) y las sales de los mismos aceptables para fines farmacéuticos, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:
- U /

389573

- 22 -

27



5. donde X es un anión apropiado para usos farmacéuticos con cloruro estannoso en presencia de un ácido HK a una temperatura comprendida entre 60°C y 100°C; se trata la mezcla resultante con un hidróxido de metal alcalino acuoso o hidróxido amónico y se trata el producto de la reacción con un hidroháluro, para producir la amina correspondiente y, el producto se hace reaccionar con ácido fórmico a una temperatura comprendida entre 50°C y 125°C para producir
10. el aldehído correspondiente que se puede hacer reaccionar con un agente de reducción en presencia de un disolvente orgánico inerte a una temperatura comprendida entre 25°C y 75°C.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de reducción es hidruro de litio aluminio.

3ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del tiazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 OCT. 1973

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

L. MUÑOZ ASEDO Y MUÑOZ  
Pr. P. Firmado: L. García Fernández

M/