

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



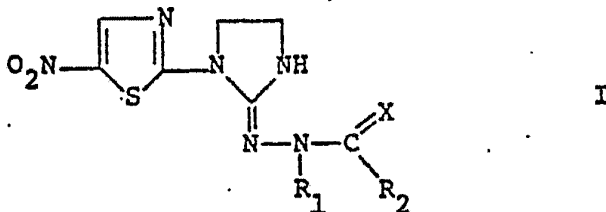
ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	11	A1
21		22	FECHA DE INSCRIPCIÓN	75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES		
(a) NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
1776/75	13 de febrero de 1.975	Suiza
1780/75	13 de febrero de 1.975	Suiza
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D//AGAK	
63 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados de 5-nitrotiazolil-imidazolidina.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ A.G., entidad suiza.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Gerd ASCHER Hellmuth REINSHAGEN.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

Esta invención se relaciona con un procedimiento, indicado más adelante como proceso a), para la producción de derivados de 5-nitrotiazolilimidazolidina de fórmula I,



en donde R_1 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo,

5

R_2 es hidrógeno, alquilo inferior o alcoxi, trifluorometilo, el grupo $-N(R_3)(R_4)$,

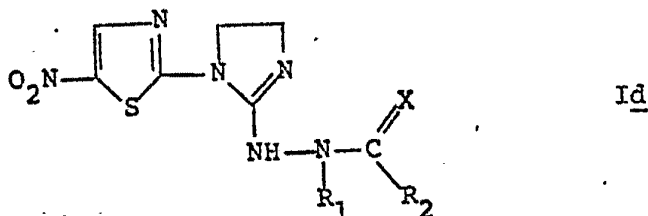
en donde cada una de R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno o alquilo inferior, y

10

X es oxígeno, azufre o imino,

con la condición de que cuando R_2 es alquilo inferior o $-CH=CH-COOH$, entonces X es oxígeno.

Como podrá apreciarse, los compuestos de fórmula I pueden existir en las formas tautoméricas de fórmula Id,



15

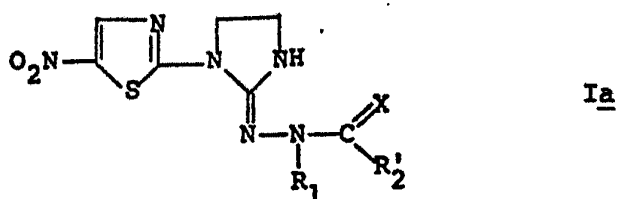
en donde R_1 , R_2 y X tienen los significados previamente indicados.

Mientras que en adelante solamente se hace referencia a --
la forma de fórmula I o al nombre químico correspondiente, --
deberá entenderse que la invención no ha de quedar --

limitada a cualquier forma particular de los compuestos.

La invención proporciona varios procedimientos para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizados porque

- 5 a) se produce un compuesto de fórmula Ia,

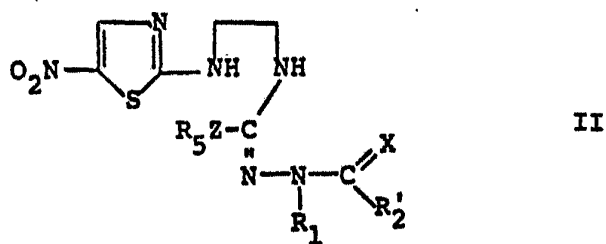


en donde R_1 y X tienen los significados previamente indicados, y

10 R_2' es hidrógeno, alcoxi inferior, trifluorometilo, o el grupo $-N(R_3)(R_4)$,

en donde R_3 y R_4 tienen los significados previamente indicados,

mediante ciclización de un compuesto de fórmula II,

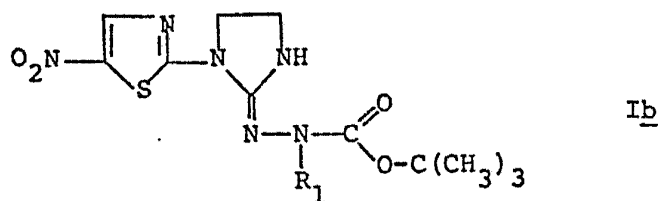


- 15 en donde R_1 , R_2' y X tienen los significados previamente indicados,

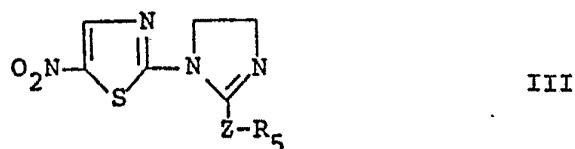
R_5 es alquilo inferior, y

Z es oxígeno o azufre,

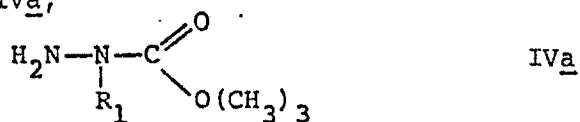
b) se produce un compuesto de fórmula Ib,



en donde R_1 tiene el significado previamente
indicado,
mediante reacción de un compuesto de fórmula III,

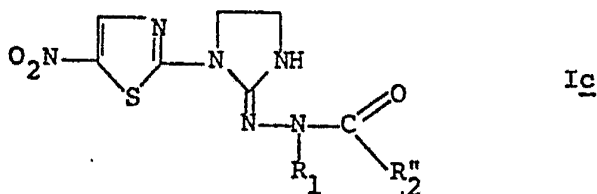


en donde R_5 y Z tienen los significados
previamente indicados,
con la forma de base libre de un compuesto de
fórmula IVa,



en donde R_1 tiene el significado previamente
indicado,

o c) se produce un compuesto de fórmula Ic,



en donde R_1 tiene el significado previamente indicado, y

R_2 es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior que no sea butoxi terc., trifluorometilo, el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$, o un grupo $-\text{N}(\text{R}'_3)(\text{R}'_4)$,

en donde cada una de R'_3 y R'_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significa alquilo inferior.

mediante acilación de un compuesto de fórmula Ib con un agente de acilación apropiado, mientras se disocia simultáneamente el grupo butiloxi terc.-carbonilo en el compuesto de fórmula Ib .

La expresión "inferior", tal como se usa aquí con referencia a los grupos alquilo y alcoxi, significa que contienen, p.ej., de 1 a 4 átomos, preferentemente 1 ó 2 átomos, particularmente 1 átomo de carbono.

La ciclización en el procedimiento a) puede efectuarse en la forma convencional, p.ej. a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y convenientemente en un disolvente inerte, p.ej. un disolvente básico tal como piridina, un éter tal como dioxano, o agua.

El procedimiento b) también puede llevarse a cabo en la forma convencional, p.ej. añadiendo el

compuesto de fórmula IV, en forma de base libre, a una solución del compuesto de fórmula III en un disolvente inerte, p.ej. un hidrocarburo clorado tal como cloroformo. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, particularmente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción.

El procedimiento c) puede efectuarse empleando los agentes de acilación convencionales para la introducción del grupo R_2CO- con la disociación simultánea del grupo butiloxi terc.-carbonilo (con desprendimiento de CO_2) en los compuestos Ib, p.ej. con ácidos mono- o dibásicos, o sus haluros o anhídridos de ácido. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de 20 a 150°C.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en las formas de sal de adición de ácido en la forma convencional, y viceversa.

Los compuestos preferidos de fórmula I tienen los significados siguientes de R_1 , R_2 y X:

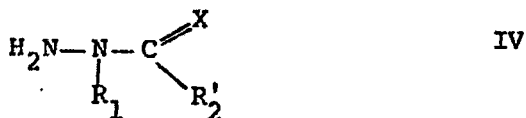
- R_1 : hidrógeno o alquilo inferior, particularmente hidrógeno o metilo, más particularmente hidrógeno;
 R_2 : hidrógeno, alcoxi inferior, particularmente

butoxi terc., amino o trifluorometilo, particularmente hidrógeno o butoxi terc.;

X : oxígeno o imino, particularmente oxígeno.

Los compuestos más preferidos son aquellos con combinaciones de los significados arriba indicados.

Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de fórmula III, arriba indicada, con una forma de sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula IV,

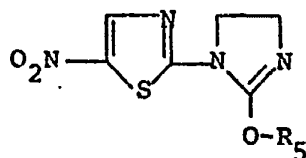


en donde X, R₁ y R'₂ tienen los significados previamente indicados.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente polar, p.ej. una dialquil(inferior)amida, p.ej. dimetilformamida, y empleando, p.ej., la forma de clorhidrato del compuesto de fórmula IV.

Los compuestos resultantes de fórmula II pueden aislarse y purificarse usando las técnicas convencionales. En caso necesario, las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional, y viceversa.

Algunos de los compuestos de fórmula III, a saber los compuestos de fórmula III_a,



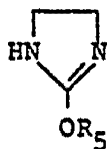
IIIa

en donde R_5 tiene el significado previamente indicado, son nuevos y pueden producirse mediante reacción de un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R_6 es halógeno, con un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R_5 tiene el significado previamente indicado.

La reacción puede efectuarse, p.ej., disolviendo o suspendiendo el compuesto VI, en donde R_6 convenientemente significa bromo, en un disolvente inerte, p.ej. dimetilsulfóxido. Luego se añade convenientemente el compuesto VII, preferentemente con enfriamiento, y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente.

Los compuestos resultantes de fórmula IIIa pueden aislarse y purificarse usando técnicas convencionales.

Los demás compuestos de fórmula III, a saber aquellos en donde Z es azufre, son conocidos o pueden

producirse en la forma convencional a partir de materiales disponibles.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad quimioterapéutica. Su uso está indicado particularmente en el tratamiento de helmintiasis, particularmente trematodiasis, más particularmente esquistosomiasis, como puede comprobarse en ensayos in vivo con ratones y hámsters a una dosificación de 5 a 250 mg/kg de peso del cuerpo del animal, aplicada diariamente en 5 días consecutivos, en forma oral y/o parentérica. Los métodos experimentales empleados corresponden a aquellos de J. Pellegrino y Naftale Katz, *Advances in Parasitology* 6, 233-290 (1968) y R.H. Duvall y W.B. De Witt, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 16, 483-486 (1967). Como animales de ensayo pueden emplearse ratones albinos y hámsters, a los que se les inoculan subcutáneamente 100 ± 10 ó 60 ± 10 cercarias de *Schistosoma mansoni* (cepa Liberia).

El uso de los compuestos también está indicado en el tratamiento de desórdenes protozoarios, p.ej. amebiasis, tricomoniasis y coccidiosis. Su actividad contra amebas y tricomonas puede comprobarse in vitro mediante la determinación de la concentración letal mínima en el ensayo de dilución en series después de incubación durante 48 horas a 37°C. La actividad contra las tricomonas se determina mediante la adición del

compuesto de ensayo a un cultivo de *T. vaginalis* en un medio de CACH [Müller et al., *Angew. Parasit.* 11, 170 (1970)] a concentraciones de aprox. 0,006 a 1,4 µg/ml.

La actividad amebicida se determina en un medio de TTY-SB contra *E. histolytica* ameba, cultivada monoxénicamente [L.S. Diamond, *J. Parasit.* 54, 715 (1968)] a concentraciones de aprox. 1,6 a 100 µg/ml. La actividad contra las tricomonas se confirma in vivo con ratones. La actividad amebicida también puede comprobarse in vivo en ratones y hámsters a una dosificación de 50 a 150 mg/kg de peso del cuerpo del animal, aplicada tres veces.

La actividad anticoccidia puede comprobarse in vivo con pulluelos. P.ej., cuando se añaden a los alimentos a concentraciones de, p.ej., aprox. 125 p.p.m., los compuestos inhiben el transcurso de la infección de la coccidiosis del intestino ciego en pulluelos.

Para el tratamiento de esquistosomiasis, amebiasis y tricomoniasis, las dosificaciones diarias totales adecuadas indicadas quedan en el alcance; respectivamente, de 500 a 5000 mg, 400 a 3000 mg y 250 a 700 mg, respectivamente, aplicadas convenientemente en dosis divididas de aprox. 125 a 2500 mg, 10 a 1500 mg y 62,5 a 350 mg, respectivamente, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada. Para el tratamiento de coccidiosis en animales, los compuestos se añaden adecuadamente al alimento o bebida del animal, según se requiera, por ejemplo al alimento en una concentración de 125 ppm.

Los compuestos preferidos para estos usos incluyen: 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-formilamino)iminoimidazolidina y 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-trifluoroacetil-N-metil)amino]iminoimidazolidina.

Los compuestos de fórmula I también poseen una actividad inhibidora contra las bacterias y, por lo tanto, su uso está indicado como inhibidores del desarrollo de bacterias, como puede comprobarse in vitro en el ensayo de dilución en series a concentraciones de aprox. 3 a 50 μ g/ml, e in vivo en ratones a dosificaciones de aprox. 25 a aprox. 200 mg/kg de peso del cuerpo del animal, aplicadas oralmente o subcutáneamente, contra una variedad de cepas de bacterias, p.ej. Staph. aureus, E. coli, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae y Salmonella.

adecuada
Para este uso, la dosificación diaria/indicada es de aprox. 2 a 5 g, aplicada convenientemente en dosis divididas de aprox. 500 mg a 2,5 g, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Para este uso, los compuestos preferidos incluyen la 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-formilamino)iminoimidazolidina.

Los compuestos pueden mezclarse con los soportes o diluyentes convencionales, quimioterapéuticamente aceptables, y aplicarse, p.ej., en forma de tabletas, cápsulas o soluciones inyectables.

EJEMPLO 1: 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-ureido)imino-
imidazolidina [procedimiento a)]

a) 1-}{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-
ureido-isotiourea

Una mezcla de 10 g de 2-metilmercapto-1-(5-nitrotiazolil-2)- Δ_2 -imidazolina y 5,3 g de clorhidrato de semicarbazida en 100 cc de dimetilformamida se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La dimetilformamida se separa mediante destilación en un vacío a la temperatura más baja posible y se añade cloroformo con el fin de cristalizar el compuesto del título en forma de clorhidrato con un P.F. de 230° (descomp.). Al añadir una cantidad equimolar de bicarbonato de sodio a una solución acuosa de la forma de clorhidrato puede obtenerse la forma de base libre con un P.F. de 230-232°.

b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-ureido)iminoimidazolidina

4,1 g de 1-}{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-ureido-isotiourea se suspenden en 850 cc de agua y la mezcla se calienta al reflujo durante 30 minutos, después de lo cual se separa el compuesto mediante filtración y se lava con alcohol y éter. P.F. >300° (descomp.).

EJEMPLO 2: 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-guanidino)-
iminoimidazolidina [procedimiento a)]

a) 1- {[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-
guanidino-isotiourea

6 g de clorhidrato de aminoguanidina se añaden a una solución de 8,4 g de 2-metilmercapto-1-(5-nitrotiazolil-2)- Δ_2 -imidazolina en 80 cc de dimetilformamida. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y el compuesto del título precipitado, en forma de diclorhidrato, se separa mediante filtración y se lava con cloroformo, etanol y eter; P.F. >195° (descomp.).

b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-guanidino)imino-
imidazolidina

5,7 cc de NaOH 2 normal se añaden cuidadosamente a una solución de 4,6 g de 1- {[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-guanidino-isotiourea, forma de clorhidrato, en 190 cc de agua. El precipitado resultante se separa mediante filtración. El residuo se calienta al reflujo en 80 cc de agua durante 15 minutos y se enfría. El precipitado se separa mediante filtración y se lava con isopropanol y éter con el fin de obtener el compuesto del título, en forma de clorhidrato, con un P.F. de 215-218° (descomp.).

EJEMPLOS 3 a 7 [procedimiento a)]

Procediendo en forma análoga a la del Ejemplo 1 ó 2 y empleando materiales iniciales apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden obtenerse los compuestos siguientes:-

- 3a) 1-{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-[(N-butiloxi terc.carbonil)amino]isotiourea, P.F. 268-271°,
- b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-butoxi terc.carbonil)amino]iminoimidazolidina, P.F. 240-242° (descomp.),
- 4a) 1-{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-[(N-trifluoroacetil)amino]isotiourea,
- b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-trifluoroacetil)amino]iminoimidazolidina, P.F. 252-255° (descomp.),
- 5a) 1-{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-[(N-trifluoroacetil-N-metil)amino]isotiourea,
- b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-trifluoroacetil-N-metil)amino]iminoimidazolidina, P.F. > 220° (descomp.),
- 6a) 1-{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-[(N-formil)amino]isotiourea,
- b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-formil)amino]iminoimidazolidina, P.F. 230-240° (descomp.),
- 7a) 1-{[(5-nitrotiazolil-2)amino]etil}-2-metil-3-(N-tioureido)isotiourea, P.F. 176-178°,

b) 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-(N-tioureido)imino-
imidazolidina, P.F. 214-217°.

EJEMPLO 8: 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-butoxi terc.-
carbonil)amino]iminoimidazolidina
[procedimiento b)]

38,2 g de 2-metilmercapto-1-(5-nitrotiazolil-
2)- Δ_2 -imidazolina se disuelven, a la temperatura de ebulli-
ción, en 800 cc de cloroformo y a la solución resultante
se le añaden 47,5 g de carbazato de butilo terc. La
mezcla se calienta al reflujo durante 22 horas y luego se
enfria. El compuesto del título precipitado se separa
mediante filtración y se lava con cloroformo; P.F. 240-
242° (descomp.).

EJEMPLO 9: 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-formil)amino]-
iminoimidazolidina [procedimiento c)]

90 g de 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-
butoxi terc.-carbonil)aminoliminoimidazolidina se reco-
gen lentamente en 900 cc de ácido fórmico y la mezcla se
mantiene a 80° hasta que cesa el desprendimiento de CO₂.
La solución clara se trata con carbón vegetal activo
y se filtra, y el filtrado se evapora hasta sequedad en
un vacío. El residuo se agita con 500 cc de metanol, se
filtra y se lava con éter para obtener el compuesto del
título con un P.F. de 230-240° (descomp.).

EJEMPLOS 10 a 13 [procedimiento c)]

Procediendo en forma análoga a la del
Ejemplo 9 y empleando materiales iniciales apropiados
en cantidades aproximadamente equivalentes, pueden ob-
5 tenerse los compuestos siguientes:-

10. 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-trifluoroacetil-N-
metil)amino]iminoimidazolidina, P.F. > 220° (descomp.),

11. 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-trifluoroacetil)amino]-
iminoimidazolidina, P.F. 252-255° (descomp.),

10 12. 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[(N-acetil)amino]imino-
imidazolidina, P.F. > 280° (descomp.),

y

13. 1-(5-nitrotiazolil-2)-2-[N-(3-carboxipropenoil)-
amino]iminoimidazolidina, P.F. 210° (descomp.).

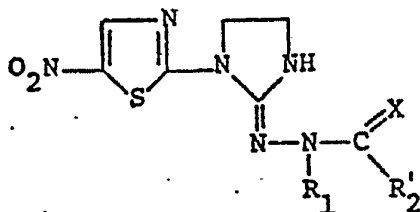
15 Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarse en la práctica,
debe hacerse constar que las disposiciones anteriormen-
te indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle
en cuanto no alteren su principio fundamental.

20

REIVINDICACIONES

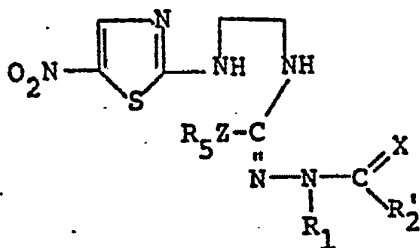
=====

1.- Procedimiento para preparar derivados
de 5-nitrotiazolilimidazolidina, de fórmula I,



Ia

5 en donde R_1 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo, R_2 es hidrógeno, alcoxi inferior, trifluorometilo ó el grupo $-N(R_3)$ (R_4), en donde cada una de R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, significa hidrógeno o alquilo inferior, y X es oxígeno, azufre o imino; caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula II,



II

10 en donde R_1 , R_2 y X tienen los significados previamente indicados, R_5 es alquilo inferior, y Z es oxígeno o azufre, convenientemente en un disolvente inerte y con preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15 2.- Procedimiento para preparar derivados de 5-nitrotiazolilimidazolidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 MAR 1977

SANDÓZ, A.G.

de la
6-1-1977