

P.- 45.708

HOE 69/F 262

383529

REGISTRO DE PATENTES
CLASIFICACION: C
NO. C 07 A 61
SUBCLAS: B K

383529

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

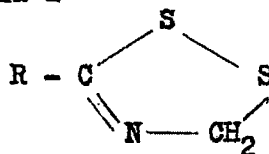
entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-ARIL-3H-1,2,4-
DITIAZOLES". (Clase Internacional C07d)



Objeto del invento son 5-aril-3H-1,2,4-ditiazoles de la fórmula I



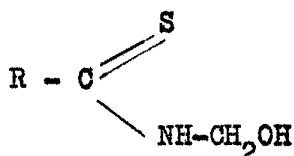
5

en la que R significa un radical aromático, que puede estar no sustituido o sustituido preferiblemente en posición meta o en posición para, de una a tres veces, por alcoholo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, benciloxi, halógeno, nitro, hidroxilo, acilo inferior, carboxi, carbalcoxi inferior o carbobenzoxi, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

10

El objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de éstos ditiazoles, el cual está caracterizado porque se hacen reaccionar con cloruro de tionilo las correspondientes amidas de ácidos N-hidroximetil-tiocarboxílicos de la fórmula II

15



20

se saponifican en caso deseado grupos éster presentes y/o se transforman los productos del procedimiento en sus sales fisiológicamente compatibles.

25

La reacción tiene lugar, con exclusión de la humedad y con utilización de un gas protector, preferiblemente nitrógeno anhidro, en un disolvente inerte, preferiblemente benceno o tolueno. La reacción de cierre de anillo es exotérmica y se lleva a cabo ventajosamente a temperaturas entre 0 y 50°C. En este caso resultan los clorhidratos de los correspondientes ditiazoles I,

30



cuya separación puede ser activada eventualmente por adición de un disolvente no polar. Los productos brutos del procedimiento pueden ser transformados, en solución etérea, con aminas terciarias, por ejemplo trietilamina o N-etil-diisopropilamina, en las bases libres de la fórmula I. La purificación puede tener lugar por destilación o por recristalización.

El sustituyente R en la fórmula I puede tener, por ejemplo, los siguientes significados:

4-flúor, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 2-bromo, 3-bromo, 4-bromo, 2,4-dicloro, 3,4-dicloro, 2-, 3- ó 4-trifluorometilo, 2-cloro-4-trifluorometilo-, 2-metilo, 4-metilo, 4-etilo, 2,3-dimetilo, 2,4-dimetilo, 2,5-dimetilo, 3-nitro-, 4-nitro, 2-metoxi, 4-metoxi, 4-etoxi, 2,3-, 3,4- ó 3,5-dimetoxi, 3,4-metiléndioxi, 3,4,5-trimetoxi, 3-hidroxi, 4-hidroxi, 4-carboetoxi, 4-carboxi, 4-benzoilfenilo, además alfa- y beta-naftilo. Las amidas de ácidos N-hidroximetil-tiocarboxílicos de la fórmula II, utilizadas como sustancias de partida, pueden ser preparadas de manera conocida, a partir de las correspondientes tioamidas, con formaldehído (Archiv für Pharmazie 300 (1.967), página 241).

Los 5-aril-3H-1,2,4-ditiazoles de la fórmula I son compuestos estables, insolubles en agua. Son solubles en tetracloruro de carbono, cloroformo, éter, alcoholes y otros disolventes polares.

Con ácidos, forman sales generalmente estables.

Los productos del procedimiento poseen eficacia fungistática y fungicida contra numerosas cepas de hongos patógenos para los hombres y para los animales

383529



tales como hongos de la piel, blastomicetos y hongos de putrefacción así como contra hongos sobre substratos vegetales. Las concentraciones inhibitorias mínimas se encuentran dentro del orden de magnitud de 0,2-2 /ml contra dermatofitos y de 4 a 8 /ml contra *Candidia albicans* y *Aspergillus niger*. La investigación en el ensayo con animales indicó una eficacia local muy buena contra la *Trichophytia* experimental de cobaya.

El factor de suero es pequeño, igual que la toxicidad; la DL_{50} de los compuestos, en el caso de administración peroral o subcutánea al ratón blanco, se encuentra en 500 mg/kg o por encima de este valor.

Los productos del procedimiento, a causa de sus propiedades, se consideran, eventualmente en forma de sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles, para el tratamiento local de micosis de la piel y de las mucosas; además, pueden ser utilizados en la protección de las plantas para combatir hongos patógenos para las plantas. Formas de preparados terapéuticos apropiados son preparados líquidos y semisólidos, tales como una solución en alcoholes y en otros disolventes compatibles con la piel, aerosoles, tinturas, pomadas, cremas, geles, jaleas; además polvos y grageas. Las concentraciones de sustancia activa ascienden en este caso a aproximadamente 0,1-2%.

En calidad de ácidos fisiológicamente compatibles se consideran, para la formación de sales: ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido amidosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico,



ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido acetúrico, ácido hidroxietánsulfónico, ácido etiléndiaminotetraacético, ácido embónico, ácido naftalensulfónico o ácido toluensulfónico.

5 Ejemplo 1. 5-fenil-3H-1,2,4-ditiazol. A una mezcla de 20 g de cloruro de tionilo y 50 ml de benceno se añade gota a gota bajo vigorosa agitación, con exclusión de la humedad y paso de nitrógeno anhidro, una solución calentada a 50° de 16,7 g de N-hidroximetil-tiobenzamida en 200 ml de benceno anhidro. La temperatura en el recipiente de reacción no debe pasar en este caso de 60°C. Después de precipitar el clorhidrato de color amarillo claro, se sigue agitando durante 2 horas más, a continuación se filtra con succión, se lava con benceno y se
10 se seca en vacío. Rendimiento: 9,5-10,8 g. El producto bruto es desmenuzado y es suspendido en 100 ml de éter anhidro. A 0°C se añade gota a gota la cantidad equimolar de trietilamina, diluída con algo de éter. Se filtra con succión el cloruro de trietilamonio, se neutraliza la solución etérea por adición de ácido clorhídrico diluído,
15 se lava con agua, se seca y se fracciona. A 86-88°C/10⁻² Torr pasan por destilación 6,9 g de un aceite de color amarillo naranja, que es soluble en éter, etanol, cloroformo y disolventes polares, pero no en agua. $n_D^{20} = 1,683$.
20 $C_8H_7NS_2$ (181,3) Calc. C 52,99 H 3,89 N 7,73 S 35,37
25 Enc. C 52,99 H 3,87 N 7,78 S 35,34

Ejemplo 2.- 5-(4'-metil-fenil)-3H-1,2,4-ditiazol.

La preparación tiene lugar del mismo modo que se describe en el ejemplo 1. A causa de la peor solubi-

30

10 SEP



lidad de la N-hidroximetil-4-metil-tiobenzamida, se trabaja en una mezcla de tolueno/benceno (1/3). Se disuelven 9g del compuesto de partida, a aproximadamente 80°C, en 200 ml de esta mezcla, luego se enfría a 40°C y se añaden gota a gota a 11 g de cloruro de tionilo. La base es liberada en éter con N-etil-diisopropil-amina. Después de lavar y de neutralizar, se concentra la fase etérea. Los cristales amarillos separados son recristalizados en éter/pentano. Se obtienen 3,4 g de laminillas amarillas de p. de f. 52-53°C.

$C_9H_9NS_2$ (195,3) Calc. C 55,35 H 4,65 N 7,17
 Enc. C 55,59 H 5,05 N 7,25

Ejemplo 3. - 5-(4'-clorofenil)-3H-1,2,4-ditiazol.

Se suspende N-hidroximetil-4-cloro-tiobenzamida en tolueno y se hace reaccionar a 0°C tal como se describe en el ejemplo 1. La base liberada con N-etil-diisopropilamina en éter forma cristales amarillos de p. de f. 67°C (en tetracloruro de carbono).

$C_8H_6ClNS_2$ (215,7) Calc. C 44,54 H 2,80 N 6,50 S 29,73
 Enc. C 44,79 H 2,83 N 6,27 S 29,66

De manera análoga, se obtienen:

4.- 5-(3'-metoxi-fenil)-3H-1,2,4-ditiazol. P. de f. 53-54°C.

5.- 5-(4'-metoxi-fenil)-3H-1,2,4-ditiazol. P. de f. 67°C.

6.- 5-(4'-benciloxi-fenil)-3H-1,2,4-ditiazol. P. de f. 118°C.

7.- 5-(4'-n-butoxi-fenil)-3H-1,2,4-ditiazol. P. de f. 55°C.

383529



10 S

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 11 de Septiembre de 1969, bajo el Nº P 19 45 968.8, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

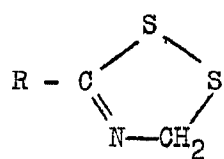
-REIVINDICACIONES-

10

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:

15

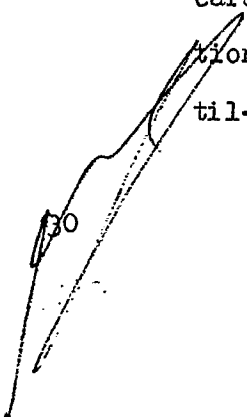
1.- Procedimiento para la preparación de 5-aryl-3H-1,2,4-ditiazoles de la fórmula I



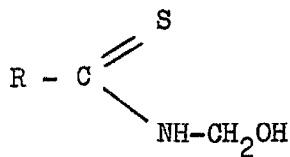
20

en el que R significa un radical aromático, que puede estar no sustituido o sustituido preferiblemente en posición meta o en posición para, una hasta tres veces, por un alcohilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior, benciloxi, halógeno, nitro, hidroxilo, acilo inferior, carbalcoxi o carbobenzoxi, así como sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque se hacen reaccionar con cloruro de -- tionilo las correspondientes amidas de ácidos N-hidroximetil-tiocarboxílicos de la fórmula II

25



383529



5 se saponifican en caso deseado grupos éster presentes
y/o se transforman los productos del procedimiento en
sus sales fisiológicamente compatibles.

2.- Procedimiento para la preparación de 5-aril-
3H-1,2,4-ditiazoles.

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

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

Madrid,

P.A.

15 Alberto *[Signature]*
Por Poder.

385529