



o ramificada, un radical hidroxilo, un radical alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, un radical fenoxi, un radical alquilmercapto con 1 a 7 átomos de carbono, un radical fenilmercapto, un radical fenilo o un radical fenilalcoholo, y R_2 tiene el significado de un grupo hidroxilo.

Dicho procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, está caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III



en que R_1 tiene los significados arriba indicados y R_2 es un grupo hidroxilo, con un derivado activado del ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico para formar el éster fenólico y se transforma éste, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, en los compuestos de la fórmula general I en que R_1 tiene los significados arriba citados y R_2 tiene el significado de un grupo hidroxilo.

Los ésteres fenólicos de acuerdo con este procedimiento son preparados de manera usual a partir del fenol de la fórmula III y un derivado del ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico, preferiblemente el halogenuro de ácido. La transposición del éster fenólico, se efectúa con o sin un disolvente tal como, por ejemplo, nitrobenceno, sulfuro de carbono o clorobenceno. En calidad de catalizador de Friedel-Crafts, además de trifluoruro de boro o fluoruro de hidrógeno, sirve preferiblemente cloruro de aluminio. La transposi-

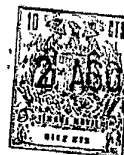


ción se efectúa a temperaturas de aproximadamente 0°C hasta 200°C.

Para la preparación del cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico se calientan a ebullición 5 g de 2-ciano-5-nitrotiazol [J. Med. Chem. 12 (1969) 303] con 50 ml de ácido clorhídrico concentrado durante 10 minutos, se filtran con succión los cristales, se les suspende en 24 ml de ácido sulfúrico concentrado y, bajo enfriamiento con hielo, se añaden lentamente 8 ml de una solución acuosa al 50% (g/v) de nitrito de sodio por debajo de la superficie de la suspensión. Después de reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente se vierte la solución lentamente sobre hielo, se filtran con succión los cristales y se lavan bien con agua helada. Después de cuidadoso secado, los cristales son disueltos en 250 ml de éter absoluto y bajo intensa agitación son mezclados a 0°C con 0,45 partes en peso de piridina. Luego se añaden 0,69 partes en peso de cloruro de tionilo y se agita durante 2 horas a 0°C. Se filtran con succión los cristales bajo exclusión de la humedad y se concentra el filtrado por evaporación. Quedan como residuo aproximadamente 4,5 g de cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico en forma de cristales amarillos, que funden con descomposición a 68-72°C.

Los nuevos derivados de nitrotiazol poseen valiosas propiedades farmacéuticas. Así, muestran un pronunciado efecto antifúngico, especialmente contra *Candida albicans* y *Dermatofitos*, tales como *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*. Además de ello los compuestos de la fórmula general I

405438



1972

son también intensamente activos como antibacterianos y constituyen valiosos productos intermedios para la preparación de otros productos farmacéuticos.

5

Como ejemplos de la actividad antifúngica de los compuestos de la fórmula general I se especifican en la Tabla I las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM = concentración inhibitoria mínima) de algunos compuestos. Como sustancias comparativas se tomaron el preparado comercial Asterol [®] así como dos derivados de 5-nitrotiazol sustituidos en posición 2 conocidos de la bibliografía (J. Med. Chem. 12 [1969] 303).

10

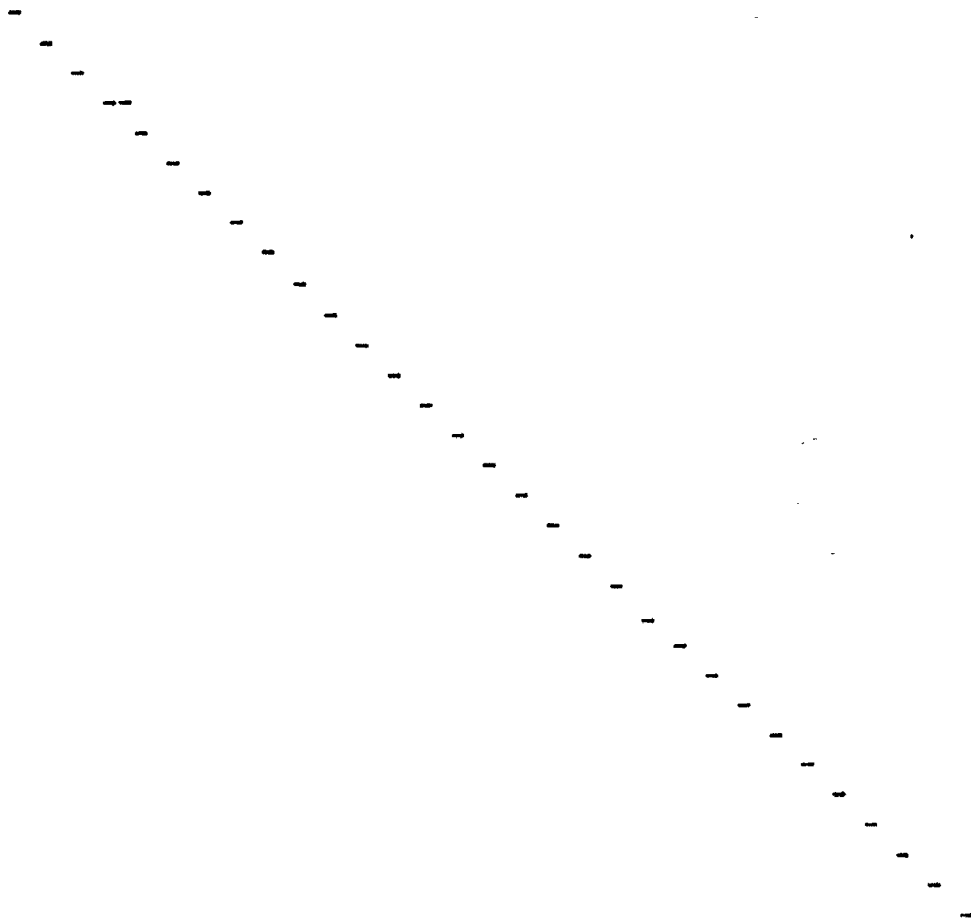




TABLA I

A en la fórmula I		CIM [$\mu\text{g/ml}$] contra		
		Cand. alb.	Trich. ment.	Trich. rubr.
5		6,3	3,1	3,1
		0,4	1,6	0,8
		1,6	3,1	3,1
		1,6	1,6	1,6
		0,4	1,6	1,6
		3,1	3,1	3,1
Sustancia comparativas:				
	Asterol ^(R)	300	50	50
10		50	50	50
		25	12,5	12,5

+) J. Med. Chem. 12 (1969) 303,

15 Por razón del espectro de efectos antifúngicos los nuevos compuestos pueden encontrar utilización como fungicidas en la medicina humana y veterinaria. Pueden ser empleados por ejemplo para la terapia tópica de micosis. Para el uso terapéutico, las sustancias activas pueden ser transformadas, con las sustancias aditivas habituales en la farmacia galénica, en las formas de administración



usuales, tales como por ejemplo en soluciones, polvos para espolvorear, cremas, aerosoles, pomadas, etc. El contenido de la sustancia activa en los preparados administrables por vía local asciende a aproximadamente 0,1 hasta 10%.

5 EJEMPLO 1

1 g de cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico en 6,6 ml de cloruro de metileno es añadido gota a gota a una solución de 490 mg de fenol en 5 ml de piridina a 0°C. Se agita durante la noche, se reparte luego la mezcla en acetato de etilo/ácido sulfúrico 2 N, se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato de potasio y solución de sal común y después de secar y concentrar por evaporación se obtienen 950 mg de éster fenílico de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico de punto de fusión 104-106°C. Este es disuelto en 10 ml de nitrobenceno, es mezclado con 750 mg de cloruro de aluminio y es calentado a 140°C durante 3 horas. Luego, el disolvente es concentrado por evaporación en vacío y el residuo es repartido en acetato de etilo/ácido sulfúrico 2 N. Después de lavar con solución de bicarbonato y solución de sal común, la fase orgánica es secada y concentrada por evaporación.

El residuo es recrystalizado en metanol con adición de carbón activo. De este modo se obtienen 400 mg de 2-(4-hidrox*i*benzoil)-5-nitrotiazol de punto de fusión 184-185°C.

EJEMPLO 2

25 1 g de cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico en 6,6 ml de cloruro de metileno es hecho reaccionar con 650 mg de



3-metoxifenol tal como se describe en el Ejemplo 1. El éster
fenólico bruto es calentado a 140°C durante 3 horas con 500
mg de cloruro de aluminio en 10 ml de nitrobenceno. Después
de tratamiento como en el Ejemplo 1 se obtienen 250 mg de
5 2-(2-hidroxi-4-metoxi-benzoil)-5-nitrotiazol de punto de fu-
sión 220-222°C.

EJEMPLO 3

1 g de cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico
en 6,6 ml de cloruro de metileno es hecho reaccionar con 650
10 mg de 2-fluorofenol tal como se describe en el Ejemplo 1. El
éster fenólico bruto es puesto en ebullición a reflujo durante
5 horas con 750 mg de cloruro de aluminio en clorobenceno. Des-
pués de tratamiento como en el Ejemplo 1 se obtienen de este
modo 250 mg de 2-(3-fluor-4-hidroxibenzoil)-5-nitrotiazol.

15 EJEMPLO 4

1 g de cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico
en 6,6 ml de cloruro de metileno son hechos reaccionar tal como
se describe en el Ejemplo 1 con 735 mg de 2-clorofenol. El és-
ter fenólico bruto es calentado a 140°C durante 4 horas con
20 750 mg de cloruro de aluminio en nitrobenceno y luego es trata-
do como en el Ejemplo 1. De este modo se obtienen 200 mg de 2-
(3-cloro-4-hidroxibenzoil)-5-nitrotiazol.

EJEMPLO 5

1 g de cloruro de ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico



- 8 -

405438

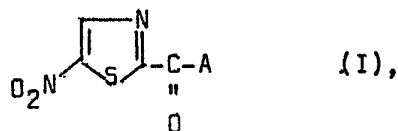
5 en 6,6 ml de cloruro de metileno son hechos reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1 con 620 mg de meta-cresol. El éster fenólico bruto es tratado a 100°C durante 2 horas con 750 mg de cloruro de aluminio en nitrobenzono. Después de tratamiento como en el Ejemplo 1 se obtiene una mezcla de isómeros, a partir de la cual se obtienen por cristalización en forma pura los componentes 2-(2-hidroxi-4-metilbenzoil)-5-nitrotiazol y 2-(4-hidroxi-2-metilbenzoil)-5-nitrotiazol.

10

----- N O T A -----

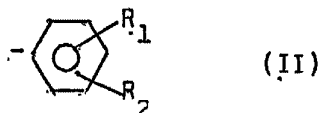
Se reivindica como nuevo y de propia invención:

- 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos 2-acil-5-nitrotiazoles de la fórmula general I



en que A significa un radical de la fórmula general II.

5



en que R₁ puede ser un átomo de hidrógeno o de halógeno, un radical alcohilo con 1 a 7 átomos de carbono de cadena recta o ramificada, un radical hidroxilo, un radical alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono, un radical fenoxi, un radical alcohol mercapto con 1 a 7 átomos de carbono, un radical fenilmercapto, un radical fenilo o un radical fenilalcohilo y R₂ tiene el significado de un grupo hidroxilo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general III

10

15



en que R₁ tiene los significados arriba indicados y R₂ es un grupo hidroxilo con un derivado activado del ácido 5-nitrotiazol-2-carboxílico para formar el ester fenólico y se transforma este, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts, en los compuestos de la fórmula general I.

20

2.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS



2-ACIL-5-NITROTHIAZOLES.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2 AGO. 1972

J. J. J.

V/