

Int. Cl.: Co 7D 117/12, ADIN 13/78



406087

Nº 406.087

F. C. 9-5-75

Int. Cl.º: CO7D, ADIN

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED

RESIDENCIA: Henrietta House, Henrietta Place,

LONDON, W.1, Inglaterra

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE DERIVADOS DE OXAZOL E IMIDAZOL UTILES
COMO FUNGICIDAS".

Prioridad: Patente n.º del

RK/

406087



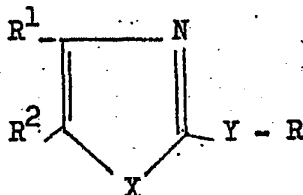
1

Esta invención se refiere a derivados de oxazol e imidazol que son útiles como fungicidas. La invención proporciona también composiciones fungicidas que comprenden dichos derivados y un procedimiento por el cual se pueden preparar estos derivados y dichas composiciones.

5

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula:

10



15

donde R es un grupo 5-nitrotiazol-2-ilo; Y es azufre o un grupo sulfonilo; X es oxígeno o NR³; R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄; y R¹ y R² se seleccionan individualmente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, o bien R¹ y R² forman juntos una cadena -CH=CH-CH-R⁴, en la que R⁴ es -CH- ó -N-.

20

El término "alquilo C₁₋₄", tal como se utiliza en esta memoria, significa cadenas de hidrocarburo rectas y ramificadas que tienen de uno a cuatro átomos de carbono, tales como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

25

Los términos "hidroxialquilo C₁₋₄" y "fenil-alquilo C₁₋₄" significan los grupos alquilo C₁₋₄ antes mencionados sustituidos respectivamente por un grupo hidroxilo o fenilo. Ejemplos de tales grupos alquilo sustituidos son hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 1-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxibutilo, 1-metil-3-hidroxipropilo, bencilo, fenetilo, fenopropilo, 2-metil-2-fenetilo y feno

30



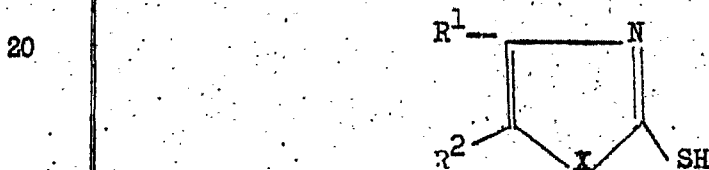
406087

1 butilo.

5 El término "alqueno C_{2-4} " significa una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono y que está insaturada por un enlace doble, como ejemplos de la cual se pueden citar vinilo, prop-1-enilo, alilo, but-1-enilo, 1-metilalilo, y but-3-enilo.

10 Un grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos en los que X es oxígeno o NR^3 , siendo R^3 hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, alilo, fenilo o bencilo, e Y, R, R^1 y R^2 son como se ha definido arriba. Muy ventajosamente, X es oxígeno, y R^1 y R^2 representan individualmente hidrógeno, metilo, etilo, o fenilo, o bien R^1 y R^2 representan juntos una cadena $-CH-CH-CH-CH-$.

15 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar fácilmente por condensación de 2-halo-5-nitrotiazol, preferiblemente 2-bromo-5-nitrotiazol, con una sal de un compuesto que contiene el grupo mercaptano, de fórmula:



25 donde R^1 , R^2 y X son como se ha definido arriba, produciéndose la sal, si se desea, in situ, realizando la condensación en presencia de una base. Sales adecuadas del compuesto que contiene el grupo mercaptano son sales de metal alcalino, sales de metal alcalino-térreo y sales de aminas terciarias, especialmente las sales de sodio y piridinio, mientras que las bases adecuadas incluyen hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y alcóxidos de metal alcalino, hidró-

30

406087

1 MAR



1 xidos de metal alcalino-térreo y aminas terciarias, espe-
cialmente hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido
de sodio y piridina. La reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en un disolvente adecuado o en una mezcla de di-
5 solventes tales como acetona, metanol, etanol y piridina y
transcurre a la temperatura ambiente, si bien, con objeto
de acortar el tiempo de reacción, se prefieren temperatu-
ras elevadas que van desde 45°C hasta la temperatura de
reflujo de la mezcla de reacción.

10 Las sulfonas de fórmula I se preparan por oxidación
convencional de los sulfuros correspondientes, por ejemplo,
empleando un perácido o una sal del mismo tal como ácido
peracético, periodato de sodio o ácido m-clorobenzoico.

15 Como ejemplos de compuestos de fórmula I que se pueden
producir por el procedimiento que antecede, se pueden citar:

- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-5-feniloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-5-feniloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-4-metiloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-4-isopropiloxazol,
20 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4-etiloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4-metiloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4,5-dimetiloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-4,5-dimetiloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-5-t-butiloxazol,
25 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-5-t-butiloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4,5-difeniloxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio) benzoxazol
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4-azabenzoxazol,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)imidazol,
30 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-metilimidazol,



406087

- 1 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-vinilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-1-metilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-1-alilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-(β -hidroxietil)imidazol,
- 5 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-fenilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-fenetilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-1-bencimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-bencilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1,4,5-trimetilimidazol,
- 10 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-1-metil-4-fenilimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)benzimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4-azabenzimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-7-azabenzimidazol,
- 2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)benzimidazol,

15 Los compuestos apropiados que contienen el grupo mercaptano de fórmula II, que se hacen reaccionar con un 2-halo-5-nitrotiazol para formar los compuestos arriba indicados, son en su mayoría compuestos conocidos. Cualesquiera de aquéllos que no lo sean se preparan por métodos análogos a los utilizados para la preparación de los compuestos intermedios que contienen el grupo mercaptano conocidos.

20 Detalles completos de métodos apropiados para la preparación de estos compuestos intermedios que contienen el grupo mercaptano se pueden obtener fácilmente en libros de texto clásicos de química tales como "Heterocyclic Compounds", publicado por John Wiley and Sons, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", publicado por Interscience, y "Advances in Heterocyclic Chemistry", publicado por Academic Press.

25 Como se ha indicado arriba, los compuestos de esta invención son útiles como fungicidas. Presentan una acti-

30



406087

1 vidad útil contra una diversidad de hongos que constituyen
un ataque para la vida de plantas económicamente valiosas,
y son particularmente útiles en el tratamiento de las in-
fecciones de las frutas por moho gris y mildiu veloso, es-
5 pecialmente de las uvas, en cuyo tratamiento se pueden uti-
lizar para erradicar o controlar tales infecciones, así co-
mo para prevenir la aparición de la enfermedad. Los com-
puestos presentan también una actividad útil contra diver-
sos hongos patógenos para los animales, con inclusión del
10 hombre, tales como hongos del género Candida, en especial
C. albicans, y dermatofitas tales como Trichophyton menta-
grophytes.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención en
un aspecto ulterior proporciona un método para el tratamien-
15 to de plantas susceptibles de sufrir o que sufren ataque
producido por hongos, y particularmente un método para el
tratamiento de frutas tales como uvas susceptibles de pa-
decer infecciones de moho gris y mildiu veloso, que com-
prende aplicar a dichas plantas o frutas una cantidad fun-
20 gicida de un compuesto de fórmula I. Los compuestos se pue-
den aplicar al follaje de las plantas, y/o al suelo o al
agua en que se desarrollen las plantas, y dichos compuestos
se aplicarán normalmente en la forma de composiciones fun-
gicidas. Por consiguiente, de acuerdo con otro aspecto de
25 la presente invención, se proporciona una composición fun-
gicida que comprende el ingrediente activo en asociación
con un material diluyente o vehículo no fitotóxico, y un
procedimiento para la preparación de tales composiciones
fungicidas que comprende mezclar un ingrediente de fórmula
30 I activo como fungicida con dicho material diluyente o vehi-

406087



1
5
10
15
20
25
30

culo. Este último puede ser, por ejemplo, uno o más de entre agua, alcoholes, glicoles, éteres de glicol, destilados de petróleo y diversos medios de dispersión tales como agentes tensoactivos, emulsificadores y sólidos inertes finamente divididos. La concentración del ingrediente activo en estas composiciones variará dependiendo de si la composición ha de utilizarse directamente en forma de polvo fino o está destinada a ser utilizada en forma de concentrado emulsificable o polvo humectable que hayan de diluirse posteriormente, por ejemplo con agua, antes de su empleo.

Dado que en su utilización los compuestos se aplicarán normalmente a plantas infectadas o susceptibles de padecer la infección en forma de composiciones que contienen desde aproximadamente 5 a 3000 partes por millón, preferiblemente de aproximadamente 200 a 2000 partes por millón, del ingrediente activo, es normalmente conveniente, por razones de facilidad de formulación, almacenamiento, envasado, etc., formular el ingrediente activo en forma de una composición concentrada líquida o sólida.

Los concentrados líquidos se pueden preparar por disolución, dispersión o suspensión de 0,1 a 50% del ingrediente activo en agua o en un disolvente adecuado miscible con el agua tal como, por ejemplo, hidrocarburos adecuados aromáticos, alifáticos o ciclo-alifáticos, cetonas o alcoholes a los cuales se puede añadir un agente emulsificante, por ejemplo de un tipo no iónico o iónico, o una mezcla tal como productos de condensación u óxidos de alquileo con fenoles y ácidos orgánicos, derivados polioxietilénicos de ésteres de sorbitán, complejos de éter-alcoholes y análogos.

406087



1

Las mezclas concentradas sólidas se pueden preparar por incorporación de un 5 a un 90% del ingrediente activo en un vehículo sólido finamente dividido tal como bentonita, tierra de batán, tierra de diatomeas, sílice hidratada, sílice de diatomeas, caolín, mica expansionada, atapulgita, talco, creta y análogos. Tales concentrados se pueden formular para utilización directa o pueden, si se desea, diluirse con vehículos sólidos inertes adicionales para producir polvos medicinales para uso externo. Alternativamente se pueden incorporar agentes dispersantes y/o humectantes para formar concentrados de polvo humectable que posteriormente se pueden dispersar en agua o en otros vehículos acuos para formar composiciones para pulverización. Agentes humectantes y emulsificantes adecuados incluyen sulfato de laurilo y sodio, lignosulfato de sodio, y otros agentes tensoactivos adecuados no iónicos y aniónicos, o mezclas de los mismos.

5

10

15

20

El ingrediente activo de la invención puede incorporarse también en tabletas, píldoras, cápsulas, o puede formularse como aerosoles o pulverizaciones para asegurar que la acción fungicida se pueda obtener en el lugar de la enfermedad.

25

30

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento de infecciones producidas por hongos en animales que comprende aplicar al lugar en que se encuentra el hongo o administrar al animal que padece la infección producida por el hongo una dosis efectiva de un ingrediente activo de fórmula I. Para administrar o aplicar el ingrediente activo, normalmente será necesario presentar el compuesto activo de fórmula I en la forma de una compo-

406087



1 sición farmacéutica que comprenda el ingrediente activo en
asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente
aceptable para el mismo. Tales composiciones farmacéuticas
5 forman parte también de esta invención. El tipo de composi-
ción dependerá, por supuesto, del modo de empleo propues-
to. Así, para administración interna a animales, con inclu-
sión del hombre, las composiciones incluirán tabletas, cáps-
ulas, polvos, supositorios, suspensiones y soluciones pa-
ra inyección. Tales composiciones contendrán normalmente
10 de 5 a 1000 mg del ingrediente activo y se administrarán
de tal manera que proporcionen al paciente que requiere el
tratamiento una cantidad comprendida entre 0,1 y 30 mg/kg
por día. Para uso externo, las composiciones pueden hallar-
se en forma de cremas, ungüentos, tinturas y emulsiones que
15 contendrán normalmente, en forma concentrada, de un 0,5 a
un 50% en peso del ingrediente activo. Se comprenderá fácil-
mente, por supuesto, que la cantidad de ingrediente activo
a administrar realmente será determinada por un facultativo
a la vista de todas las circunstancias pertinentes con in-
20 clusión del estado del paciente que ha de tratarse, la in-
fección de que se trate y la vía de administración. De
acuerdo con ello, el intervalo de dosificación preferido,
arriba indicado, no tiene por objeto limitar el alcance
de la presente invención en manera alguna.

25 Las formulaciones de la presente invención estarán
constituídas normalmente al menos por un compuesto de fór-
mula I mezclado con un vehículo, o diluido con un vehículo,
o incluido o encapsulado por un vehículo susceptible de
ser ingerido en forma de una cápsula, bolsita, sello, pape-
30 lillo u otro recipiente o por un recipiente que se puede

406087



1 tirar, tal como una ampolla. El vehículo o diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo excipiente o medio para la sustancia terapéutica activa.

5 Algunos ejemplos de los diluyentes o vehículos que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la presente invención son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbita, manita, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda blanca, caolín, celulosa microcristalina, silicato cálcico, sílice, polivinilpirrolidona, alcohol cetosteárico, almidón, goma arábiga, fosfato cálcico, manteca de cacao, aceite de teobroma, aceite de cacahuete, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe B.P., metil celulosa, monolaurato de polioxietilén sorbitán, lactato de etilo, hidroxibenzoato de metilo y de propilo, trioleato de sorbitán, sesqui-
10 oleato de sorbitán y alcohol oleílico.

15 Los Ejemplos que siguen ilustrarán adicionalmente la preparación de los compuestos de esta invención:

20 EJEMPLO 1

25 Se añadió piridina (0,03 moles) a una solución en acetona (25 ml) de 2-mercapto-4-metiloxazol (0,03 moles)-preparada por reacción de hidroxiacetona con tiocianato de potasio y ácido clorhídrico. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente y se añadió gota a gota 5-nitro-2-bromotiazol (0,03 moles) en acetona (25 ml) durante un periodo de tres minutos. Después de la adición, se calentó a reflujo la mezcla durante una hora, se enfrió y se vertió sobre mezcla hielo/agua (400 ml). Después de agitar durante una hora, se recogió el precipitado, se lavó con
30 agua, se secó y se recristalizó en tetracloruro de carbono

406087



1 para dar 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4-metiloxazol, p.f.
62-32C. Análogamente, se prepararon los 4-etil- y 4-isopro-
pil-oxazoles correspondientes, dando cada uno de ellos re-
sultados microanalíticos satisfactorios.

5 Los compuestos de 4-metilo, 4-etilo y 4-isopropilo
se convirtieron en las sulfonas correspondientes como si-
gue:

10 Se disolvió el 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)oxazol sus-
tituido en la posición 4 (0,008 moles), en ácido acético
glacial (30 ml) y se añadió una solución al 30% de peróxido
de hidrógeno (5 ml). Se calentó la mezcla a 70°C hasta que
15 la cromatografía en capa delgada indicó la ausencia del ma-
terial de partida (aproximadamente tres horas). La evapora-
ción del ácido acético a vacío, seguida por adición de agua,
precipitó el producto deseado, el cual se agitó durante to-
da una noche en agua, se recogió y se secó para dar los
2-(5¹-nitro-2¹-tiazolilsulfonil)-oxazoles sustituidos en
la posición 4 deseados, confirmándose las estructuras por
microanálisis.

20 EJEMPLO 2

25 Se disolvió en metanol (25 ml) 2-mercapto-5-feniloxa-
zol (0,02 moles), preparado por tratamiento de α -aminoace-
tofenona con disulfuro de carbono en presencia de carbona-
to de sodio, y se añadió sodio (0,02 moles) en metanol
30 (10 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente y se
añadió una solución de 5-nitro-2-bromotiazol (0,02 moles)
en acetona (15 ml), gota a gota, durante un periodo de dos
minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 50°C y se agitó
luego durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla
de reacción se vertió en hielo/agua (400 ml) y se trató co.

406087



1 mo se ha descrito en el Ejemplo 1 para dar 2-(5¹-nitro-2¹-
5 tiazoliltio)-5-feniloxazol, p.f. 165-7^oC, el cual dió re-
sultados microanalíticos satisfactorios, al igual que lo
hicieron los compuestos de 5-métilo- y 5-t-butilo corres-
pondientes, preparados también por el método arriba indi-
cado. Estos oxazoles se convierten en las sulfonas corres-
pondientes por el método descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

10 Por el método del Ejemplo 2, pero haciendo reaccionar
2-mercapto-4,5-dimetiloxazol --preparado por reacción de
acetofina con tiocianato de potasio y ácido clorhídrico--
con 5-nitro-2-bromotiazol, se obtuvo 2-(5¹-nitro-2¹-tiazol-
iltio)-4,5-dimetiloxazol, p.f. 103-4^oC.

EJEMPLO 4

15 Por el método del Ejemplo 1, pero haciendo reaccionar
2-mercapto-1-metilimidazol --preparado por calentamiento
del dietil-acetal de aminoacetaldehido con isotiocianato
de metilo-- con 5-nitro-2-bromotiazol, se obtuvo 2-(5¹-
nitro-2¹-tiazoliltio)-1-metilimidazol, p.f. 105-7^oC.

EJEMPLO 5

20 Utilizando los métodos descritos en los Ejemplos 1 á
4, se prepararon los compuestos siguientes a partir de los
correspondientes compuestos intermedios conocidos que con-
tienen el grupo mercaptano:

25 2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)benzoxazol, p.f. 122-3^oC,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)benzimidazol, p.f. 162-4^oC,
2-(5¹-nitro-2¹-tiazoliltio)-4-azabenzimidazol, p.f.187-9^oC.

Los Ejemplos que siguen ilustran las composiciones
fungicidas de la presente invención:

30

- - - - -

406087



1

EJEMPLO 6

5

	<u>% en Peso</u>
2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)-4-metiloxazol	40
Sulfato de laurilo y sodio	8
Isooctil fenil polietoxietanol	6
Caolín	46

10

Los ingredientes arriba indicados se mezclaron para formar un concentrado de polvo humectable. Durante su empleo, este concentrado se diluye con agua para formar una composición para pulverizaciones que contiene de 300 a 600 partes por millón de ingrediente activo.

EJEMPLO 7

15

Se preparó un concentrado emulsificable que contenía los siguientes ingredientes:

	<u>% en Peso</u>
2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)benzoxazol	20
Mezcla de alquil aril sulfonato de sodio	7
Monolaurato de polioxietilen-sorbitán	5
Xileno	68

20

Este concentrado se diluye antes de su empleo con agua para formar una emulsión susceptible de aplicación por pulverización que contiene de 200 a 400 partes por millón de ingrediente activo.

EJEMPLO 8

25

Se preparó un concentrado emulsificable que tenía los siguientes ingredientes:

	<u>% en Peso</u>
2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)-4,5-dimetiloxazol	40
Mezcla de emulsificadores aniónicos y no iónicos	16
Acetona	44

30

406087



1 Este concentrado se diluye antes de su empleo con agua para formar una composición susceptible de aplicación por pulverización que contiene de 400 a 800 partes por millón de ingrediente activo.

5 EJEMPLO 9

Se preparó un concentrado de polvo humectable por mezcla de los siguientes ingredientes:

	<u>% en Peso</u>
2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)benzimidazol	80
10 Agente tensoactivo aniónico	10
Caolín	10

Durante su empleo se dispersa este polvo en agua para formar una composición que contiene de 600 a 1000 partes por millón de ingrediente activo.

15 Los Ejemplos que siguen ilustran composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de fórmula I:

EJEMPLO 10

20 Se preparó un ungüento lavable que tenía la composición siguiente:

2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)benzoxazol	1,0 g
Polietilen-glicol 400	50,0 g
Polietilen-glicol 4000	49,0 g

25 Se calentó el polietilen-glicol 4000 hasta fusión y se añadió el polietilen-glicol 400 con agitación para dar una mezcla homogénea. Se incorporó a ésta el ingrediente activo, y se agitó la mezcla hasta que estuvo fría.

EJEMPLO 11

30 Se preparó un polvo medicinal para uso externo como sigue:

406087



1	2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)-4-metiloxazol	0,5 g
	Carbonato magnésico	5,0 g
	Carbonato cálcico	10,0 g
	Oxido de zinc	5,0 g
5	Talco	hasta 100,0 g

Se trituro el ingrediente activo con el carbonato cálcico, y se añadieron el carbonato magnésico y el óxido de zinc mezclando cuidadosamente. Se añadió luego el talco y, después de mezclar perfectamente, se tamizó el polvo resultante pasándolo por un tamiz British Standard de 251 micras de abertura de malla.

EJEMPLO 12

Se preparó una crema que contenía los siguientes componentes:

13	2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)-4-metiloxzol	2,0 g
	Alcohol cetoestearílico	8,5 g
	Sulfato de laurilo y sodio	0,9 g
	Parafina blanda blanca	15,0 g
	Parafina líquida	6,0 g
20	Agua destilada	hasta 100,0 g

El alcohol cetoestearílico y el sulfato de laurilo y sodio se calentaron juntos a 70°C. Se añadieron las parafinas y se agitó la mezcla hasta conseguir la homogeneidad, manteniéndose la temperatura aproximadamente a 55°C. Se incorporó el ingrediente activo a la mezcla aceitosa y se agregó luego agua a la misma temperatura, lentamente y con agitación constante que se continuó hasta que la crema resultante estuvo fría.

EJEMPLO 13

30 Se prepararon tabletas que tenían los siguientes in-

406087



1

gredientes:

Por Tableta

	2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazoliltio)benzoxazol	100 mg
	Almidón	50 mg
5	Lactosa	35 mg
	Etil celulosa (como solución al 20% en alcohol industrial)	3 mg
	Acido algínico	8 mg
	Estearato magnésico	2 mg
10	Talco	2 mg
		<hr/>
		200 mg
		<hr/>

15

El ingrediente activo, el amidón y la lactosa se mezclaron cuidadosamente y se añadió la solución de etil celulosa. Se tamizó el polvo resultante a través de un tamiz British Standard de 1,405 mm de abertura de malla. Se secaron los gránulos producidos, se añadieron los restantes ingredientes y, después de mezclar cuidadosamente, se comprimió la mezcla en tabletas, cada una de las cuales contenía 100 mg de ingrediente activo.

20

EJEMPLO 14

Se prepararon cápsulas que tenían los siguientes ingredientes:

Por Cápsula

25

	2-(5 ¹ -nitro-2 ¹ -tiazolil)benzoxazol	250 mg
	Lactosa	48 mg
	Estearato magnésico	2 mg

30

Se mezclaron cuidadosamente los ingredientes, se tamizaron a través de un tamiz British Standard de 353 micras de abertura de malla y se introdujeron en cápsulas de

406087-1



1 gelatina dura, en cantidades de 250 mg.

 En resumen, la Patente de Invención que se solicita,
deberá recaer sobre las siguientes:

5

-

-

-

10

-

-

-

15

-

-

-

20

-

-

-

25

-

-

-

30

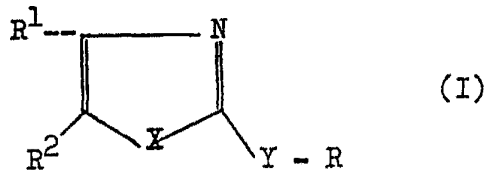
-

406087

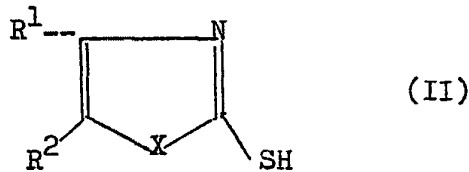


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de oxazol e imidazol útiles como fungicidas de fórmula general:



10 donde R es un grupo 5-nitrotiazol-2-ilo; Y es azufre o un grupo sulfonilo; X es oxígeno o -NR³; R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alquenoilo, alquenilo C₂₋₄, fenilo y fenil-alquilo C₁₋₄; y R¹ y R² se seleccionan individualmente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y fenilo, o bien R¹ y R² forman juntos una cadena -CH=CH-CH=R⁴-, en la que R⁴ es =CH- ó =N-, caracterizado por el hecho de que se condensa un 2-halo-5-nitrotiazol con una sal de un compuesto que contiene el grupo mercaptano, de fórmula:



25 donde R¹ y R² y X tienen el significado dado anteriormente, y después de ello, oxidar el compuesto resultante en el que Y es azufre para obtener el compuesto de formula I en el que Y es un grupo sulfonilo.

30 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha sal se produce in situ llevando a cabo la condensación en presencia de una base.



4060871 MAR 216



1

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que dicha sal es una sal de metal alcalino, de metal alcalino-térreo o de amina terciaria.

5

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha sal es una sal de sodio o de piridinio.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la condensación se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 45°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

10

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se oxida un sulfuro resultante a la sulfona correspondiente utilizando un peróxido o una sal del mismo como agente oxidante.

15

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXAZOL E IMIDAZOL UTILES COMO FUNGICIDAS".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de diecinueve páginas mecanografiadas .

Madrid, 24 de agosto de 1972

BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

30