

134.454

PATENTE DE INVENCION

Cas D 62

CO7D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR HIDRAZONAS NITROFURANICAS.

=====

Solicitante: C M INDUSTRIES, entidad francesa, residente en
20 rue des Fossés Saint-Jacques, Paris Francia.

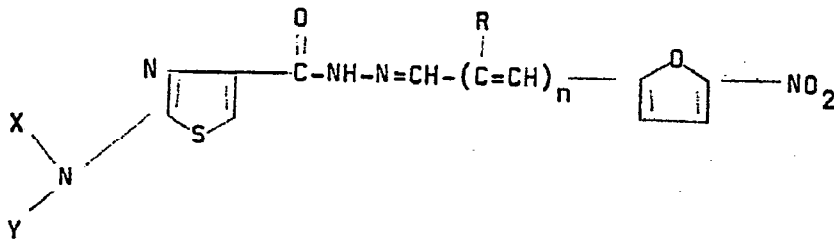
=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos compuestos químicos, concretamente para preparar compuestos que presentan el ciclo del tiazol asociado pos su posición 4 a núcleos del nitro-5 furano por mediación de una función carbonil hidrazona

5.

Tiene particularmente por objetivo el proporcionar productos de una fuerza actividad antibacteriana en relación con un gran número de gérmenes patógenos Gram-positivos y Gram negativos y, por este motivo, tiene por objetivo el proporcionar productos utilizables como antisépticos intestinales tanto en medicina humana como veterinaria.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por la fórmula de base siguiente:



en la que:

n representa 0 ó 1

R representa H o Br cuando n = 1,

X representa H, alquilo o alquenilo e

Y representa H, alcanoilo, haloalcanoilo, benzoilo, halobenzoilo o nitrobenzoilo,

no pudiendo X e Y representar simultáneamente H cuando n es igual a 0.

Sin que la invención se limite a estos compuestos, mencionaremos los siguientes, identificados por las significaciones de N^X_Y, R y n en la fórmula precedente, en la tabla I donde, como en toda la memoria descriptiva, las temperaturas se expresan en grados centígrados.

TABLA I

Nº de código	n	R	X N Y	F	Ejemplo de preparación
11.210	0		-NH ₂	250º (déc.)	1
11.211	1	H	-NH ₂	245-246º (déc.)	2
11.765	1	Br	NH ₂	170-172º	3
11.911	0		H N-CH ₃	245-246º	4
11.912	1	H	H N-CH ₃	255-256º (déc.)	5
11.913	1	Br	H -N-CH ₃	220-221º	6
11.937	0		H -N-C ₂ H ₅	> 270º	7
11.938	1	H	H -N-C ₂ H ₅	> 270º	8
11.939	1	Br	H -N-C ₂ H ₅	252-253º (déc.)	9
12.058	0		-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	238-239º	10
12.025	1	H	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	196-198º	11
12.026	1	Br	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	200-202º (déc.)	12
12.062	0		-NH-CO-CH ₃	310º	13
11.764	1	H	-NH-CO-CH ₃	282-284º (déc.)	14

Nº de código	n	R	$\begin{array}{c} \text{X} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{Y} \end{array}$	F	Ejemplo de preparación
11.766	1	Br	-NH-CO-CH ₃	> 270º	15
12.014	0		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$	> 270º	16
11.838	1	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$	275-276º (déc.)	17
11.828	1	Br	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_2\text{H}_5 \end{array}$	280-281º (déc.)	18
11.907	1	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_3\text{H}_7 \end{array}$	275-276º (déc.)	19
11.908	1	Br	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_3\text{H}_7 \end{array}$	242-243º	20
12.015	0		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	> 270º	21
12.017	1	H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	259-260º (déc.)	22
12.018	1	Br	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-C}_4\text{H}_9 \end{array}$	198-199º	23
12.016	0		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH} \end{array}$	223-225º	24
12.019	1	Br	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-(CH}_2\text{)}_6\text{-CH}_3 \end{array}$	190-192º	25
12.020	1	Br	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-(CH}_2\text{)}_9\text{-CH}_3 \end{array}$	165-166º	26
12.117	0		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{-NH-C-CH}_2\text{-Cl} \end{array}$	> 270º	27

5

10

15

20

25

30

Nº de código	n	R	$\begin{array}{c} \diagup X \\ N \\ \diagdown Y \end{array}$	F	Ejemplo de preparación
12.118	1	H	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C-CH_2-Cl \end{array}$	207-208ª	28
12.119	1	Br	$\begin{array}{c} O \\ \\ NH-C-CH_2-Cl \end{array}$	208-210ª	29
11.909	1	H	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C-C \begin{array}{l} / Cl \\ / Cl \\ / Cl \end{array} \end{array}$	218-220ª (déc.)	30
11.910	1	Br	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C-C \begin{array}{l} / Cl \\ / Cl \\ / Cl \end{array} \end{array}$	déc. a 170ª	31
12.087	1	H	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C- \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	270ª	32
12.088	1	Br	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C- \text{C}_6\text{H}_4\text{Br} \end{array}$	287-288ª	33
12.089	1	H	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C- \text{C}_6\text{H}_4-Cl \end{array}$	258-260ª	34
12.090	1	Br	$\begin{array}{c} O \\ \\ -NH-C- \text{C}_6\text{H}_4-NO_2 \end{array}$	284-285ª	
11.914	0		$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -N-C-CH_3 \\ \\ O \end{array}$	245-246ª (déc.)	35
11.915	1	H	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -N-C-CH_3 \\ \\ O \end{array}$	234-235ª	36

5

10

15

20

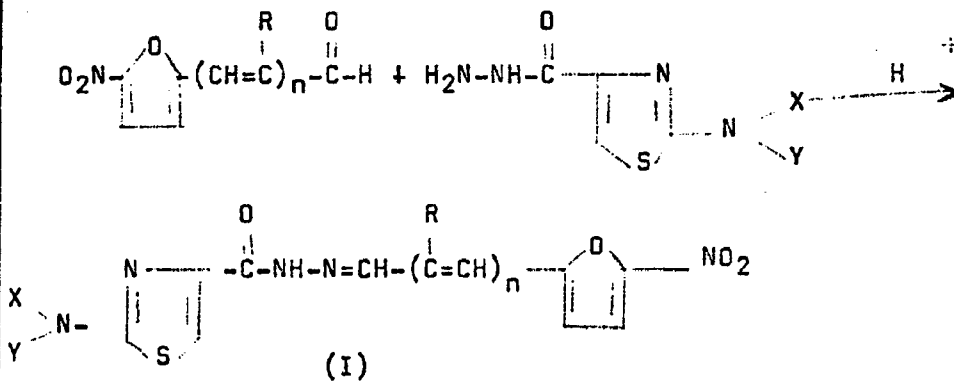
25

Nº de código	n	R	$\begin{array}{l} \diagup X \\ N \\ \diagdown Y \end{array}$	F	Ejemplo de preparación
11.916	1	Br	$\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	225-226º	37
11.940	0	-	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	263-264º (Déc.)	38
11.918	1	H	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CO}-\text{CH}_3 \end{array}$	157-160º	39
11.919	1	Br	$\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CO}-\text{CH}_3 \end{array}$	143-145º	40
12.061	0		$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	225-227º	41
12.059	1	H	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	195-196º	42
12.060	1	Br	$\begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	208-209º	43

En general, el procedimiento de la invención para preparar los compuestos, comprende hacer reaccionar una hidrazida de ácido tiazol-carboxílico-4, que lleva ya un sustituyente en 2, con un aldehído nitrofuránico, especialmente [nitro-5 furfural, β (nitro-5 furil-2), acroleína ó α -bromo - β (nitro-5 furil-2) acroleína] en medio hidro-alcohólico ácido (por ejemplo, ácido acético o clorhídrico) y a una temperatura de 50 a 100°C.

Los tiempos de reacción son en general cortos (de 5 minutos a 1/4 de hora). Conviene, en particular, disolver el derivado del tiazol en agua en presencia de un ácido y añadir acto seguido una solución caliente del aldehído nitrofuránico en alcohol etílico al 95 %. En la mayoría de los casos se observa una formación casi instantánea de masa. A veces el precipitado sólo aparece después de unos instantes de calentamiento.

El esquema de la reacción es el siguiente:

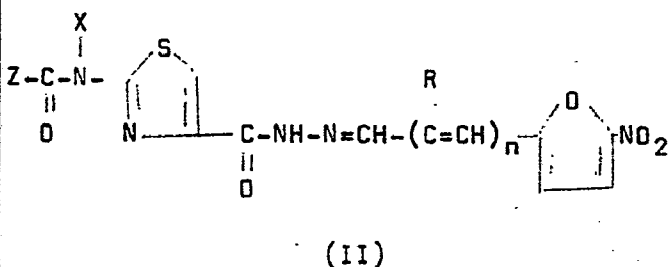
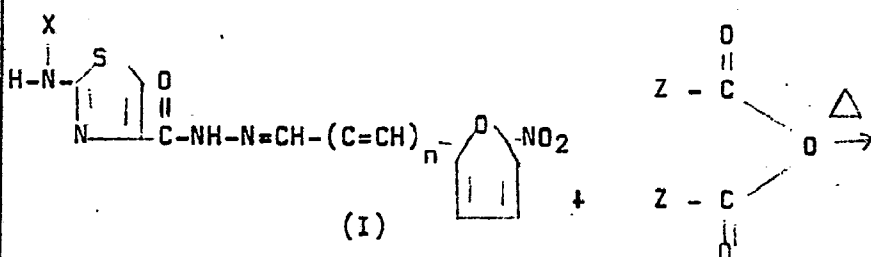


Los compuestos en los que N $\begin{matrix} X \\ \diagdown \\ Y \end{matrix}$ proviene de una amina primaria o secundaria son igualmente los intermediarios para la preparación de los derivados acilados o benzoylados.

En efecto, tales compuestos se preparan fácilmente, sometiendo un compuesto I en el que N-X(Y) representa NH₂

o NH-alquilo o NH-alquenilo a la acción de un anhídrido de ácido carboxílico, con o sin disolvente y a una temperatura comprendida entre 80 y 140°, según el caso, durante un tiempo de reacción de 15 minutos a 5 horas.

Esta reacción pueda representarse por el esquema siguiente donde Z designa un alquilo o un fenilo con o sin sustituyentes.



20 Según la invención, y a título de variante, se puede también utilizar un halogenuro de ácido carboxílico en lugar del anhídrido antes representado. En este caso se actúa en presencia de un aceptador de hidrazida, por ejemplo piridina, morfolina, trietilamina, etc. La piridina es particularmente conveniente porque desempeña al mismo tiempo el papel de disolvente. Esta técnica se recomienda sobre todo en el caso de derivados benzoilados.

25 Las hidrazidas del ácido tiazol-4-carboxílico que sirven de intermediarios para la preparación de estos derivados nitrofuránicos se preparan fácilmente por la reacción de

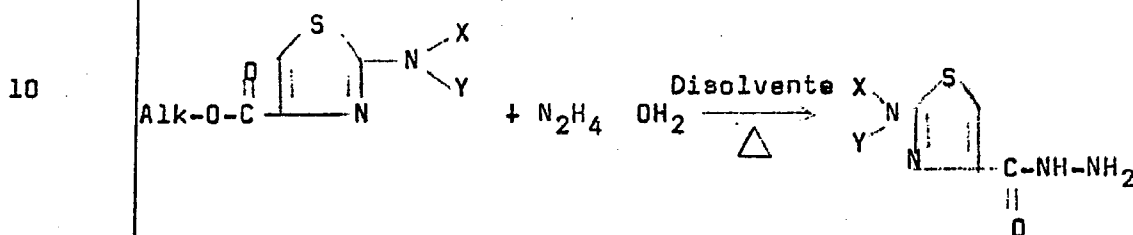
30

un éster de ácido tiazol-4 carboxílico con hidrato de hidrazina en un disolvente polar tal como, por ejemplo, agua o etanol.

Para ello se puede mantener el medio de reacción durante algunas horas (de 1 a 4) en ebullición bajo reflujo.

5 Cuando se enfría, el producto cristaliza y, en estas condiciones, es fácil aislarlo.

La reacción se ilustra por la ecuación siguiente:



donde Alk designa un alquilo inferior.

15 En la tabla 2 se recogen las principales características de las hidrazidas de ácidos (tiazol-4 carboxílicos) que han servido de intermediarias para la preparación de los compuestos objeto de la presente invención y que responden a la fórmula

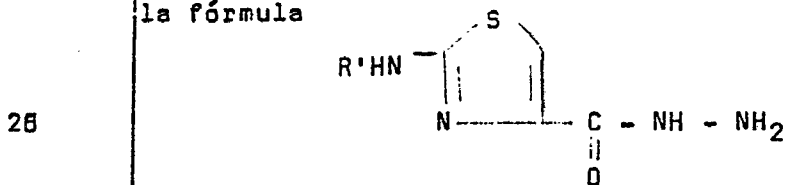


TABLA 2

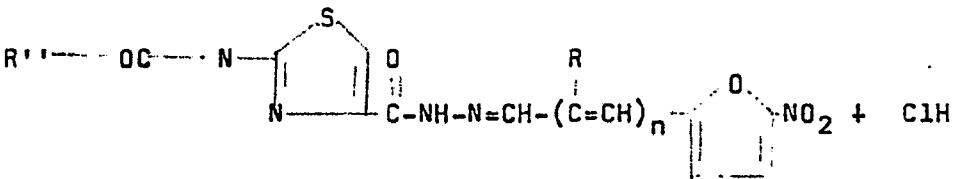
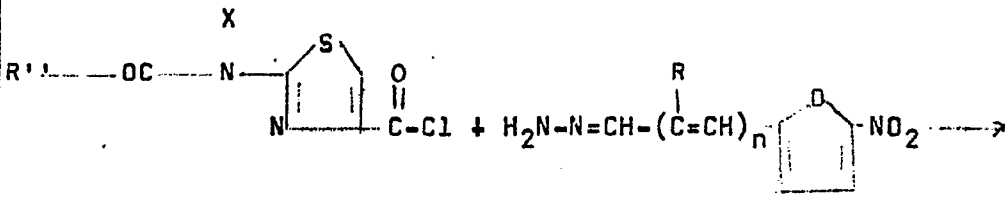
R'	F	Ejemplo de preparación
H	187-188º	1 a
CH ₃	145-146º	4 a
C ₂ H ₅	129-130º	7 a
CH ₂ -CH=CH ₂	105-106º	10 b

25

30

inerte (por ejemplo D.M.F. o dioxano). En esta reacción está particularmente indicada la piridina ya que permite desempeñar al mismo tiempo el papel de disolvente y aceptador de hidrazida. La temperatura a la que se actúa es de 70 a 100° y los tiempos de reacción de 30 minutos a 2 horas aproximadamente.

La reacción puede esquematizarse con la ecuación siguiente:



en la que R'' representa un alquilo, un haloalquilo, un fenilo, un halofenilo o un nitrofenilo.

Los ejemplos siguientes, no limitativos, ilustran las preparaciones de los diferentes compuestos objeto de la presente invención.

EJEMPLO 1

(Amino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4
oxo-1 diaza-2, 3 buteno-3 (11.210).

a) Amino-2 tiazol-4 carbohidrazida.

Se lleva a ebullición bajo reflujo, durante 2 horas, una mezcla de 86 g de amino-2 tiazol-4 carboxilato de etilo, 1 litro de alcohol etílico al 95 % y 100 g de hidrazina hidratada al 98 %.

Con enfriamiento a 0° se cristaliza un sólido blanco.

Se escurre este último, se lava con un poco de alcohol y se seca. Se obtiene una segunda recogida por concentración del medio de reacción. En estas condiciones se obtienen 79 g de un producto blanco, con 187-188° C de temperatura de fusión.

b) Condensación con el nitro-5 furfural-2.

Se disuelven 15,8 g de amino-2 tiazol-4 carbohidrazida en unos 50 ml de una solución diluida de ácido clorhídrico (20 %).

Se añaden 14 g de nitro-5 furfural en 100 ml de alcohol etílico a 50° C. La mezcla obtenida se calienta durante 10 minutos al baño maría hirviendo con agitación y se deja 2 horas en reposo a la temperatura ambiente. El sólido se escurre se lava en agua, en alcohol y en éter y después se seca.

En estas condiciones se obtienen 11,4 g de un sólido amarillo con 250° C de temperatura de fusión con descomposición y que se recrystaliza en una mezcla de dimetilformamida y éter.

EJEMPLO 2

(Amino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.211).

Se disuelven 15,8 g de amino-2 tiazol-4 carbohidrazida en 250 ml de ácido acético al 10 %. A la solución obtenida se añaden con agitación 13 g de β -(nitro-5 furil-2) acroleína en solución en 100 ml de etanol en ebullición. La mezcla obtenida se calienta 10 minutos con agitación al baño maría hirviendo, y después se deja una noche en reposo a la tempera-

tura ambiente. El sólido se escurre, se recupera en 100 ml de ácido acético caliente al 10 %, se lava en alcohol y en éter, se recupera en 100 ml de benceno en ebullición y se escurre en caliente.

5 El sólido obtenido se pone en suspensión en 300ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se agita durante 10 minutos (hasta terminar la efervescencia). A continuación se escurre el medio y se lava el sólido en agua, en alcohol y en éter y después se seca en vacío a 50° C.

10 Se recogen 16 g de un producto amarillo anaranjado que funde a 245-246° C con descomposición.

EJEMPLO 3

15 (Amino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.765).

20 Se disuelven 4,74 g de amino-2 tiazol-4 carbohidrazida en 75 ml de ácido acético al 10 %. Se añaden 6 g de α -bromo β -(nitro-5 furil-2)-acroleína en solución en 40 ml de metanol en ebullición. Se calienta al baño maría hirviendo durante 10 minutos. El medio se deja 2 horas en reposo a la temperatura ambiente y después se escurre y se lava el sólido en agua caliente, en alcohol hirviendo y después en éter. El producto se pone acto seguido en suspensión en una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se agita durante unos
25 10 minutos, se escurre, se lava con agua, alcohol y éter y después se seca a 50° C en vacío. Se obtiene así 7,23 g de un sólido pulverulento amarillo anaranjado que funde a 170-172°C.

EJEMPLO 4

(Metilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (11.911).

a) Metilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida

5 86 g de metilamino-2 tiazol-4 carboxilato de etilo, 1 litro de etanol y 100 ml de hidrazida hidratada al 98% se llevan a ebullición bajo reflujo durante 2 horas. El medio de reacción se evapora acto seguido en vacío, mientras que el residuo se recupera en 50 ml de etanol y se evapora de nuevo
10 en vacío hasta que se seca. El nuevo residuo obtenido se vuelve a cristalizar en agua dando 75 g de un sólido bien cristalizado, blanco, que funde a 145-146° C.

b) Condensación con el nitro-5 furfural-2

15 8,6 g de metilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida se disuelven en 125 ml de ácido acético al 10 %. Se añade una solución caliente de 7 g de nitro-5 furfural-2 en 30 ml de etanol. El medio se lleva acto seguido durante 10 minutos al baño maría hirviendo. Se deja en reposo una noche en el frigorífico. El sólido obtenido se escurre, se recupera con agua caliente y después se agita en una solución saturada de bicarbonato sódico, se escurre, se lava con un poco de agua, alcohol
20 y éter y después se seca. En estas condiciones se obtienen - 12,5 g de un sólido amarillo claro que funde a 245-246° C.

EJEMPLO 5

25 (Metilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5-furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.912).

Se actúa como en el ejemplo 4 b) pero se sustituye la solución etanólica de nitro-5 furfural por una solución
30 caliente de 7,5 g de β -nitro-5 furil-2)-acroleína en 75 ml

de etanol. El resto de las operaciones son idénticas. Se obtienen así 13,49 g de un producto amarillo anaranjado que funde a 255-256° C con descomposición.

EJEMPLO 6

(Metilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.913).

Si en el ejemplo 5 precedente se sustituye la β -(nitro-5 furil-2) acroleína por α -bromo β -(nitro-5 furil-2) acroleína (11 g), siendo idénticas las operaciones restantes, se obtienen 14,79 g de un producto amarillo anaranjado, que funden a 220-221° C con descomposición.

EJEMPLO 7

(Etilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 - oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (11.937)

a) Etilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida.

23,7 g de etilamino-2 tiazol-4 carboxilato de etilo, 25 ml de hidrazina hidratada y 30 ml de etanol se calientan en ebullición bajo reflujo durante 2 horas. Por enfriamiento del medio a 0° C se obtiene un sólido blanco que se escurre. El filtrado concentrado proporciona una segunda recogida. El producto se purifica por recristalización en alcohol; se obtienen así 18 g de un sólido perfectamente cristalizado en grandes prismas, que funden a 129-130° C.

b) Condensación con el nitro-5 furfural-2

Se disuelven 7 g de etilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida en 80 ml de ácido acético al 10 %. A la solución así obtenida se añaden 6 g de nitro-5 furfural-2 en solución en 25 ml de etanol caliente. La mezcla obtenida se calienta 5 mi-

5 nutos al baño maría hirviendo, y se deja en reposo 2 horas a 0° C. El sólido obtenido se escurre, se trata con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, se escurre de nuevo, se lava en agua, en alcohol y éter y después se seca a 50° en vacío. Se obtienen 9 g de un sólido anaranjado, que funde o se descompone por encima de los 270°.

EJEMPLO 8

(Etilamino-2 tiazol-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.938)

4,6 g de etilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida se disuelven en 60 ml de ácido acético al 10 %. Se añaden 4,86 g de β -(nitro-5 furil-2) acroleína en solución en 60 ml de etanol caliente. La mezcla se calienta al baño maría hirviendo durante 5 minutos. Después de un reposo de 2 horas a la temperatura ambiente, el sólido obtenido se le escurre del medio, se lava con un poco de alcohol y de éter y después se lava con 30 ml de benceno hirviendo y se lava con éter. El sólido se pone acto seguido en suspensión en 30 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se agita durante 10 minutos. A continuación se escurre, se lava con agua, alcohol y éter y después se seca a 50° en vacío; se obtienen 3 g de un producto anaranjado cuya temperatura de fusión o de descomposición está por encima de los 270° C.

EJEMPLO 9

(Etilamino-2 tiazol-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza -2,3 hexadieno-3,5 (11.939)

Se actúa como en el ejemplo 8, pero sustituyendo la β -(nitro-5 furil-2) acroleína por la α -bromo β -(nitro-5

furil-2 acroleína (7,16 g) y se obtienen 6,2 g de un producto amarillo anaranjado que funde a 252-253° C con descomposición.

EJEMPLO 10

5 (Alilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 -
oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (12.058)

a) Alilamino-2 tiazol-4 carboxilato de etilo

10 A 78 g de N-aliltiourea en solución en 800 ml de
etanol, se añade lentamente, gota a gota y con agitación, 81 g
de bromopiruvato de etilo regulando la velocidad de forma que
se mantenga la temperatura a 25-30° y enfriando el medio cuando
es necesario. Una vez terminada la adición, se calienta en
ebullición bajo reflujo durante una hora. El medio se evapora
en vacío, al baño maría, y el residuo aceitoso crystaliza
15 lentamente cuando vuelve a la temperatura ambiente. El sólido se
disuelve en 150 ml de agua caliente (la fracción insoluble se
elimina por filtración).

20 El filtrado se neutraliza con amoníaco concentrado
con refrigeración para evitar cualquier elevación de la tempe-
ratura en esta fase. El sólido obtenido se escurre y se recri-
taliza en alcohol.

Se obtienen 59 g de un sólido perfectamente cris-
talizado, con 80-81° C de temperatura de fusión.

b) Alilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida

25 En un reactor, con recipiente de 20 litros, dota-
do de agitador y un refrigerante eficaces, se introducen 3.400
g de alilamino-2 tiazol-4 carboxilato de etilo, 15 litros de
alcohol etílico al 95 % y 3.400 ml de hidrazina hidratada al
98 %. El medio se lleva a ebullición bajo reflujo durante 2 ho-
30 ras, se devuelve a la temperatura ambiente y después se evapo-

ra a una presión de 20 mm al baño maría en un evaporador giratorio. El residuo se diluye en 5 litros de alcohol etílico y se evapora de nuevo en vacío. El residuo se recupera en 5 litros de agua y se agita durante 5 minutos y posteriormente se escurre y se lava con 5 litros de agua, recristalizándose finalmente en acetato de etilo. Se obtienen así 1.800 g de un sólido bien cristalizado, en primas transparentes, que funde a 105-106°.

c) Condensación con el nitro-5 furfural-2

9,9 g de alilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida se disuelven en 70 ml de ácido acético al 10 %. Se añaden 7,05 g de nitro-5 furfural en solución en 20 ml de etanol y se lleva el conjunto al baño maría hirviendo durante 5 minutos. Se deja en reposo durante 2 horas y después se escurre el sólido. Este último se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico con agua, alcohol y éter y después se seca a 50° en vacío. Se obtienen 15,7 g de un sólido amarillo que se descompone a 238-239° C.

EJEMPLO 11

(Alilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.025),

En un recipiente de fundición esmaltada de 50 litros, se disuelven 1.500 g de alilamino-2 tiazol-4 carbohidrazida en 12 litros de ácido acético al 10 %. La solución así obtenida se lleva a 70° C y se introducen 1.254 g de β -(nitro-5 furil-2) acroleína en solución en 7,5 litros de etanol caliente. Se mantiene una temperatura de 70 a 80° C. durante 10 minutos y después se lleva el medio de reacción a 20° y se conserva durante 2 horas a esta temperatura. El sólido se escurre

y se lava con agua y después se recuperan 10 litros de alcohol hirviendo, se escurre en caliente y se seca en vacío a 80°.

Se recogen 2.309 g de un producto que funde a 196-198° C.

5

EJEMPLO 12

(Alilamino-2 tiazol-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.026).

Se disuelven 9,9 g de alilamino-2 tiazol-4 carbhidrazida en 70 ml de ácido acético al 10 %. Se añaden 12,3 g de α -bromo/ β -(nitro-5 furil-2) acroleína en 100 ml de etanol y la mezcla obtenida se calienta 5 minutos al baño maria hirviendo y después se deja 2 horas en reposo, se escurre y después se lava con agua y alcohol. El sólido se recupera finalmente en benceno hirviendo (25 ml) y se escurre en caliente. Después de secado a 50° en vacío, se obtienen 18,3 de un producto con 200-202° C de temperatura de fusión.

15

EJEMPLO 13

(Acetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (12.069)

20

a) 1 g del compuesto 11.210 descrito en el ejemplo 1 b y 4 ml de anhídrido acético se calientan durante 4 horas a 100° C con agitación. Se deja en reposo una noche a la temperatura ambiente y el sólido obtenido se escurre, se lava abundantemente con éter y se seca. Se recogen 0,6 g de un producto - que funde a 310° C con descomposición.

25

b) Se disuelven 1,5 g de nitro-5 furfural hidrazona en 8 ml de piridina a 40°. Acto seguido se añaden en pequeñas porciones, manteniendo esta temperatura, 2,04 g de cloruro del

30

ácido acetilamino-2 tiazol-4 carboxílico. Una vez terminada la adición, se calienta 15 minutos al baño maría hirviendo con agitación. Cuando se enfría a 0° cristaliza un sólido. Se escurre, se lava con agua, con alcohol y con éter y después se seca. Se obtienen así 2,8 g de un producto amarillo que funde a 309° C con descomposición y que no muestra ningún descenso en la prueba de la temperatura de fusión por mezcla con el producto preparado según 13 a.

EJEMPLO 14

(Acetilamino-2 tiazol-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.764).

3 g del compuesto 11.211 descrito en el ejemplo 2 y 30 ml de anhídrido acético se calientan a 100° C durante 2 horas (se observa un cambio progresivo de la coloración durante el calentamiento). El medio se deja en reposo durante 2 horas; el sólido se escurre, se lava con alcohol, después con éter y finalmente se seca a 50° en vacío. Se obtienen 2,8 g de un producto amarillo canario que funde a 282-284° C con descomposición.

EJEMPLO 15

(Acetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.766).

En el ejemplo 14 se sustituye el compuesto 11.211 por el compuesto 11.765 (3 g) actuando de la misma forma, se obtienen 2,6 g de un producto amarillo claro cuya temperatura de fusión o de descomposición está por encima de los 270° C.

EJEMPLO 16

(Propionilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-
-4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (12.014).

5 2 g del compuesto 11.210 descrito en el ejemplo
1 b y 15 ml de anhídrido propiónico se calientan en baño de
aceite a 130° durante 1 hora. Se observa una disolución segui-
da por una formación de mesa. Después de una noche en reposo
se escurre el sólido, se lava abundantemente con éter y se se-
ca a 50° C en vacío. Se obtienen 1,6 g de un producto amarillo
10 que funde o se descompone por encima de 270° C.

EJEMPLO 17

(Propionilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)
-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.838).

15 2 g del compuesto 11.211 descrito en el ejemplo 2
y 20 ml de anhídrido propiónico se calientan 2 horas a 100°
con agitación. Se observa la agitación y, después de algunos
instantes, cristaliza un sólido. Se enfría el medio, se escu-
rre, se lava con alcohol y éter y después se seca a 50° en va-
cío. Se obtienen así 1,6 g de un producto cristalizado en pa-
20 jitas color amarillo oro, que funde a 275-276° C con descompo-
sición.

EJEMPLO 18

25 (Propionilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6
bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.828)

30 3 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3
y 30 ml de anhídrido propiónico se calientan 3 horas con agi-
tación a 120° C. Durante esta operación el sólido va pasando
progresivamente del rojo anaranjado al amarillo vivo y, de-

pués de una noche en reposo, se escurre, se lava con alcohol y éter y después se seca a 50° en vacío; da 2,44 g de un producto que funde a 280-281° C con descomposición.

EJEMPLO 19

(Butirilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.907).

2,3 g del compuesto 11.211 descrito en el ejemplo 2 y 15 ml de anhídrido butírico se calientan durante 2 horas con agitación a 140 ° C. Después de 2 horas de reposo a la temperatura del ambiente el sólido, que ha cristalizado en el medio, se escurre, se lava abundantemente con éter y se seca a 50° en vacío. Se recogen 1,8 g de un sólido amarillo que funde a 275-276° C con descomposición.

EJEMPLO 20

(Butirilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.908)

Durante 1 hora y a 100° C con agitación, se calientan 1 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3 y 7 ml de anhídrido butírico. El sólido en suspensión pasa progresivamente del amarillo anaranjado al amarillo claro. Se deja que el medio vuelva a la temperatura del ambiente y el sólido se escurre, se lava en alcohol y después en éter y se seca a 50° en vacío. Se obtienen 0,88 g de un producto amarillo claro - que funde a 242-243° C.

EJEMPLO 21

(Valerilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (12.015)

5 Durante 30 minutos se calientan a 120° y con agitación 1 g del compuesto 11.210 del ejemplo 1 b en 7 ml de anhídrido valérico. Se disuelve todo en estas condiciones y, después de una noche de reposo a la temperatura ambiente, el sólido perfectamente cristalizado se escurre, se lava abundantemente con éter y después se seca a 50° en vacío. Se obtienen 1,1 g y la temperatura de fusión o de descomposición se sitúa por encima de los 270° C.

10 EJEMPLO 22

(Valerilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.017).

15 2,5 g del compuesto 11.211 descrito en el ejemplo 2 y 15 ml de anhídrido valérico se calientan 1 hora a 120° con agitación. A continuación se lleva progresivamente la temperatura del medio a 140°, en 30 minutos, y se mantiene esta temperatura durante otros 30 minutos. A continuación se deja el medio una noche en reposo. Se obtiene un sólido amarillo ocre, perfectamente cristalizado, que se escurre, se lava con éter
20 y se seca a 50° en vacío. Se obtienen 2,1 g; funde a 259-260° con descomposición.

EJEMPLO 23

25 (Valerilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.018).

30 Durante 30 minutos y a 120° C se calientan 3 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3 y 21 ml de anhídrido valérico. La disolución es entonces total. Después de una noche de reposo a la temperatura del ambiente se obtienen 2,1 g de un producto amarillo perfectamente cristalizado, que funde

a 198-199° C después de escurrido, lavado con éter y secado a 50° C en vacío.

EJEMPLO 24

5 (Octanoilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4
oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (12.016).

Se calientan a 140° C con agitación durante 3 ho-
ras 2 g del compuesto 11.210 descrito en el ejemplo 1 b y 10
ml de anhídrido octanoico. Se disuelve todo en estas condicio-
10 nes y, después de 2 horas de reposo, el sólido cristalizado que
se separa se escurre, se lava con éter y se seca a 50° en va-
cío. Se recogen 1,5 g de producto que funde con descomposición
a 223-225° C.

EJEMPLO 25

15 (Octanoilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6
bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.019).

3 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3
y 15 ml de anhídrido octanoico se calientan una media hora a
20 120° C. Al cabo de este tiempo la disolución es total y, volvi-
endo a la temperatura del ambiente, cristaliza un sólido ama-
rillo claro. Se escurre, se lava con éter y se vuelve a cris-
talizar un etanol. Se recogen 2,35 g, con 190-192° C de tempe-
ratura de fusión.

25 EJEMPLO 26

(Decanoilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6
bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.020).

30 3 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3
y 15 ml de anhídrido decanoico se calientan a 120° hasta la -

disolución total (1 hora). Por enfriamiento a 0° se deposita un sólido amarillo claro. Se escurre, se lava con éter y se -
recristaliza en etanol. Se obtiene así 1,25 g de un producto que funde a 165-166° C.

5

EJEMPLO 27

(Cloroacetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2 -4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (12.117).

2 g del compuesto 11.210 preparado según el ejemplo 1 b y 10 ml de anhídrido cloroscético se calientan durante 2 horas a 100° C con agitación. El medio se deja una noche en reposo; el sólido se escurre, se lava con éter y se seca en -
vacío a 50° C. Se obtienen 1,8 g de un producto amarillo cuya temperatura de fusión o de descomposición se sitúa por encima de los 270° C.

15

EJEMPLO 28

(Cloroacetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2 -4 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.118).

20

Si en el ejemplo 27 se sustituye el compuesto - 11.210 por el compuesto 11.211 (2 g) se obtienen, actuando del mismo modo, 1,7 g de un producto amarillo que funde a 207-208° C.

25

EJEMPLO 29

(Cloroacetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2 -4 bromo-5 oxo-1 diaza 2,3 hexadieno-3,5 (12.119).

30

Se actúa como en el ejemplo 27, pero sustituyendo el compuesto 11.210 por el compuesto 11.765 (2 g). Se obtienen 1,9 g de un producto amarillo que funde a 208-210° C.

EJEMPLO 30

(Tri-cloroacetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.909)

5 2,6 g del compuesto 11.211 preparado según el ejemplo 2, 20 ml de benceno anhidro y 6 ml de anhídrido tricloroacético se calientan 15 minutos al baño maría hirviendo con hirviendo con agitación. En estas condiciones, se observa la disolución del sólido utilizado y después la aparición de un nugvo sólido amarillo anaranjado. Se deja 2 horas en reposo. El
10 producto se escurre, se lava en éter y se seca. Se recogen - 1,51 g, con temperatura de fusión situada a 218-220° C con descomposición.

EJEMPLO 31

15 (Tricloroacetilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.910).

1 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3, 25 ml de benceno anhidro y 7 ml de anhídrido tricloroacético se calientan 2 horas a 80° con agitación. Se deja en reposo du
20 rante 4 horas a la temperatura ambiente. Cristaliza un sólido amarillo canario. Se escurre, se lava con éter y después se pone en suspensión en 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y de nuevo se escurre, se lava con agua y se seca.

25 Se obtienen así 0,9 g de un producto que se descompone sin fundir hacia los 170° C.

EJEMPLO 32

30 (Benzoilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.087).

En 4 ml de piridina se ponen en suspensión 1,53 g del compuesto 11.211 descrito en el ejemplo 2. Lentamente, a 0° C, se introduce 1,5 g de cloruro de benzoilo y después se mantiene 3 minutos al baño maría hirviendo, abandonándose por último 1 hora a la temperatura del ambiente. Una vez escurrido el sólido se lava con eter y después se recupera con agua, se enjuaga de nuevo, se lava con alcohol y éter y finalmente se seca. Se obtiene 1,4 g. La temperatura de fusión del producto se sitúa por encima de los 270° C.

EJEMPLO 33

(Benzoilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.088).

A una suspensión bien agitada de 1,92 g del compuesto 11.765 descrito en el ejemplo 3 en 4,5 ml de piridina se añaden, a 0° C, 1,5 g de cloruro de benzoilo. El medio se agita durante 30 minutos a la temperatura del ambiente y después se añade agua caliente. Se escurre, se recupera en alcohol caliente, se escurre de nuevo, se lava con éter y se seca. Se obtienen 2,1 g de un producto que funde a 287-288° C.

EJEMPLO 34

(Para-clorobenzoilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.089)

A 1,53 g del compuesto 11.211 descrito en el ejemplo 2, en suspensión en 4,5 ml de piridina, se añade lentamente 1 g de cloruro de paraclorobenzoilo a 0° C, con agitación. Se obtiene de este modo la formación de una masa de la mezcla. Después de un reposo de 30 minutos a la temperatura del ambiente, el sólido se escurre, se lava en agua caliente, en alcohol

hirviendo, y finalmente con éter y se seca. Se obtiene 1,95 g; la temperatura de fusión es de 258-260° C.

EJEMPLO 35

5 (N-acetil-metilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-3 (11.914).

2,5 g del compuesto 11.911 descrito en el ejemplo 4 b y 25 ml de anhídrido acético se calientan durante 3 horas a 110-120° C con agitación. Se deja 2 horas en reposo y el sólido se escurre, se lava con éter y se seca a 50° en vacío. El producto se obtiene con un rendimiento de 2,65 g. Su temperatura de fusión es de 245-246° C con descomposición.

EJEMPLO 36

15 (N-acetil-metilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.915).

Un g del compuesto 11.912 descrito en el ejemplo 5 y 7 ml de anhídrido acético se calientan durante 3 horas con agitación a 100° C. Se deja volver a la temperatura del ambiente y se escurre un sólido verde amarillento, que se vuelve a cristalizar en dimetilformamida y se seca a 120° en vacío. Se obtiene 0,75 g. La temperatura de fusión es de 234-235° C con descomposición.

EJEMPLO 37

25 (N-acetil-metilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.916).

1,5 g del compuesto 11.913 descrito en el ejemplo 6 y 10 ml de anhídrido acético se calientan durante 3 horas a 100° con agitación. Después de una noche de reposo a la tempe-

ratura ambiente, se escurre el sólido y se lava abundantemente con éter. Se obtienen 1,41 g de un producto que funde con descomposición a 225-226° C.

EJEMPLO 38

(N-acetil-etilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 oxo-1 diaza-2,3 buteno-1 (11.940)

1,5 g del compuesto 11.937 descrito en el ejemplo 7 b y 9 ml de anhídrido acético se calientan durante 3 horas a 110-120° C con agitación. Después de un reposo de 2 horas a la temperatura del ambiente, se escurre el sólido, se lava abundantemente en éter y se seca. Se recogen 1,42 g de un producto que funde a 263-264° C con descomposición.

EJEMPLO 39

(N-acetil-etilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.918).

1,5 g del compuesto 11.938 descrito en el ejemplo 8 y 9 ml de anhídrido acético, después de calentamiento durante 20 minutos con agitación a 100° C, proporcionan, después de enfriamiento a 0° C, escurrido y lavado con éter del sólido obtenido, 0,9 g de un producto que funde a 157-160° C.

EJEMPLO 40

(N-acetil-etilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (11.919).

1,5 g del compuesto 11.939 descrito en el ejemplo 9 y 9 ml de anhídrido acético se calientan en baño de aceite con agitación durante 20 minutos. Se disuelve todo en estas condiciones. Se enfría a 0° y se añaden 50 ml de eter. Un pro-

ducto cristaliza. A las 2 horas de reposo, se escurre, se lava abundantemente con éter y seca. Se obtienen 0,9 g; funde a 143-145º C.

EJEMPLO 41

(N-acetil-alilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-4 oxo-1 diaza 2,3 buteno-3 (12.061).

Se calientan al baño maria hirviendo durante 30 minutos 3 g del compuesto 12.058 descrito en el ejemplo 10 y 15 ml de anhídrido acético con agitación. Cuando vuelve a la temperatura del ambiente se observa la formación de una masa. El sólido formado se escurre, se lava abundantemente con éter y se seca. Se recogen 3 g del mismo, con 225-227º C de temperatura de fusión.

EJEMPLO 42

(N-acetil-alilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5) (12.059).

3 g del compuesto 12.025 descrito en el ejemplo 11 y 30 ml de anhídrido acético se calientan durante 30 minutos al baño maria hirviendo. Se observa la disolución completa seguida por un comienzo de cristalización de un sólido amarillo. Se enfría a 0º. Después de 2 horas a esta temperatura, el sólido obtenido se escurre, se lava con éter y se seca. Se obtienen 2,8 g de un producto que funde a 195-196º.

EJEMPLO 43

(N-acetil-alilamino-2 tiazolil-4)-1 (nitro-5 furil-2)-6 bromo-5 oxo-1 diaza-2,3 hexadieno-3,5 (12.060).

Si se actúa siguiendo el ejemplo 42 a partir de

3 g del compuesto 12.026 en lugar del compuesto 12.025 se obtienen 2,7 g de un sólido que funde a 208-209°.

Los compuestos preparados según los ejemplos han sido sometidos a pruebas biológicas algunos de cuyos resultados se exponen a continuación.

- Estudios in vitro -

a) Acción antibacteriana

La técnica empleada en la inhibición del crecimiento por diluciones seriadas en discos de Petri que contienen un medio geloso. Cada disco de Petri recibe 2 ml de una de las diluciones de la gama de dilución de los productos 18 ml de gelosa fundida y llevada a 50° C. Después de solidificación de la gelosa, se seca la superficie a 37°. Se diluyen a 1/100 con agua destilada, los cultivos de las 21 cepas de gérmenes (10 Gram-positivos y 11 Gram-negativos), se siembran los discos, se colocan en estufa en posición invertida a 37° durante 24 horas y se procede a la lectura. Las concentraciones inhibidoras mínimas (C,M,I.) se expresan en microgramos por ml.

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones in hibidoras mínimas en µg/ml														
	11.210	11.211	11.765	11.911	11.912	11.913	11.937	11.938	11.939	12.025	12.026	12.062	11.764	
Staphylococcus Londres	0,8	0,2	0,5	1,56	0,1	0,1	3,12	0,1	0,4	0,8	0,05	0,2	0,8	0,2
Staphylococcus Aureus 521 IP	1,56	0,4	0,1	1,56	0,2	0,2	3,12	0,2	0,8	0,8	0,2	0,8	0,8	0,2
Streptococcus Pyogenes Gr. A 561 IP	6,25	3,12	0,2	50	0,2	0,4	> 50	0,4	50	50	1,56	50	1,56	0,4
Streptococcus Agalactiae Gr. B 55 118 IP	6,25	0,8	0,2	50	0,2	0,4	> 50	0,8	50	50	3,12	50	1,56	0,4
Streptococcus faecalis Gr. D A 23	6,25	1,56	3,12	25	0,8	1,56	50	3,12	6,25	50	3,12	12,5	12,5	0,8
Sarcina Lutea ATCC 9 341	25	50	25	50	25	3,12	50	50	12,5	25	6,25	12,5	50	25
Bacillus Cereus ATCC 9 634	1,56	0,4	0,2	3,12	0,2	0,4	3,12	0,1	1,56	1,56	0,05	1,56	1,56	0,4

TABLA 3

	Actividad antibacteriana. Concentraciones in hibidor							
	11.210	11.211	11.765	11.911	11.912	11.913	11.937	11.938
Staphylococcus Londres	0,8	0,2	0,5	1,56	0,1	0,1	3,12	0,1
Staphylococcus Aureus 521 IP	1,56	0,4	0,1	1,56	0,2	0,2	3,12	0,2
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	6,25	3,12	0,2	50	0,2	0,4	> 50	0,4
Streptococcus Agalactiae gr B 55 118 IP	6,25	0,8	0,2	50	0,2	0,4	> 50	0,8
Streptococcus Faecalis gr. D A 23	6,25	1,56	3,12	25	0,8	1,56	50	3,12
Sarcina Lutea ATCC 9 341	25	50	25	50	25	3,12	50	50
Bacillus Cereus ATCC 9 634	1,56	0,4	0,2	3,12	0,2	0,4	3,12	0,1

hibidores mínimas en µg/ml

11.938 11.939 12.058 12.005 12.026 12.062 11.764

0,1 0,4 0,8 0,05 0,2 0,8 0,2

0,2 0,8 0,8 0,2 0,8 0,8 0,2

0,4 50 50 1,56 50 1,56 0,4

0,8 50 50 3,12 50 1,56 0,4

3,12 6,25 50 3,12 12,5 12,5 0,8

50 12,5 25 6,25 12,5 50 25

0,1 1,56 1,56 0,05 1,56 1,56 0,4

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibidas

	11766	12014	11838	11828	11907	11908	12015	12017	12018
<i>Staphylococcus</i> Londres	0,05	0,4	0,05	0,05	0,05	0,2	0,8	0,05	0,8
<i>Staphylococcus</i> Aureus 521 IP	0,05	0,4	0,05	0,2	0,1	0,2	0,8	0,05	0,8
<i>Streptococcus</i> Pyogenes gr. A 561 IP	0,05	1,56	0,1	0,1	0,4	0,4	1,56	0,2	0,8
<i>Streptococcus</i> Agalactiae gr. B 55 118 IP	0,05	1,56	0,1	0,1	0,4	0,4	1,56	0,2	0,8
<i>Streptococcus</i> Faecalis gr. D A 23	0,05	6,25	1,56	0,4	1,56	1,56	6,25	6,25	1,56
<i>Sarcina</i> Lutea ATCC 9 341	3,12	25	0,8	12,5	25	25	50	> 50	6,25
<i>Bacillus</i> Cereus ATCC 9 634	0,1	1,56	0,2	0,4	0,2	0,8	0,8	0,2	0,8

inhibidoras mínimas en $\mu\text{g/ml}$

12017 12018 12016 12019 12020 12117 12118 12119

0,05 0,2 0,8 0,4 0,2 0,8 0,05 0,05

0,05 0,2 0,8 0,4 0,2 0,8 0,1 0,05

0,2 0,8 0,4 0,4 0,2 0,8 0,1 0,05

0,2 0,8 0,4 0,2 0,2 0,8 0,1 0,1

6,25 1,56 6,25 3,12 1,56 12,5 0,4 0,4

50 6,25 >50 25 25 12,5 12,5 1,56

0,2 0,8 0,4 0,4 0,4 3,12 0,2 0,8

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibitorias mínimas en μ g/ml

	11909	11910	12087	12088	12089	12090	11914	11915	11916	11940	11918	11919	12061	12069	12060
<i>Staphylococcus</i> Londres	0,8	0,4	1,56	1,56	0,2	0,2	1,56	0,1	0,4	0,8	0,2	0,8	0,8	0,2	1,56
<i>Staphylococcus</i> Aureus 521 IP	0,8	0,8	1,56	1,56	0,2	0,8	1,56	0,1	0,8	0,8	0,2	0,8	0,8	0,2	3,12
<i>Streptococcus</i> Pyogenes Gr. A 561 IP	1,56	0,8	50	3,12	0,2	0,8	50	0,4	12,5	6,25	25	50	>50	12,5	25
<i>Streptococcus</i> Agalactiae Gr B 55 118 IP	1,56	0,8	50	6,25	0,1	0,8	50	0,4	1,56	>50	25	50	>50	12,5	25
<i>Streptococcus</i> Faecalis Gr. D A 23	6,25	3,12	50	12,5	25	25	25	1,56	25	>50	12,5	12,5	>50	12,5	25
<i>Sarcina</i> Lutes ATCC 9 341	> 50	6,25	>50	50	>50	>50	50	12,5	25	50	50	12,5	50	50	25
<i>Bacillus</i> Cereus ATCC 9 634	0,8	1,56	50	3,12	0,2	0,8	3,12	0,1	1,56	1,56	0,8	1,56	3,12	0,4	3,12

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibidas

	11909	11910	12087	12088	12089	12090	11914	11915	119
Staphylococcus Londres	0,8	0,4	1,56	1,56	0,2	0,2	1,56	0,1	0,
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,8	0,8	1,56	1,56	0,2	0,8	1,56	0,1	0,
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	1,56	0,8	50	3,12	0,2	0,8	50	0,4	12
Streptococcus Agalactiae gr B 55 118 IP	1,56	0,8	50	6,25	0,1	0,8	50	0,4	1,1
Streptococcus Faecalis gr. D A 23	6,25	3,12	50	12,5	25	25	25	1,56	25
Sarcina Lutes ATCC 9 341	> 50	6,25	>50	50	>50	>50	50	12,5	25
Bacillus Cereus ATCC 9 634	0,8	1,56	50	3,12	0,2	0,8	3,12	0,1	1,5

inhibidoras mínimas en $\mu\text{g/ml}$

11915	11916	11940	11918	11919	12061	12069	12060
0,1	0,4	0,8	0,2	0,8	0,8	0,2	1,56
0,1	0,8	0,8	0,2	0,8	0,8	0,2	3,12
0,4	12,5	6,25	25	50	>50	12,5	25
0,4	1,56	>50	25	50	>50	12,5	25
1,56	25	>50	12,5	12,5	>50	12,5	25
12,5	25	50	50	12,5	50	50	25
0,1	1,56	1,56	0,8	1,56	3,12	0,4	3,12

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibidoras mínimas en $\mu\text{g/ml}$

	11210	11211	11765	11911	11912	11913	11937	11938	12058	12025	12026	12062	11.764
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	1,56	0,8	0,1	3,12	0,05	0,05	3,12	0,05	0,4	1,56	0,05	1,56	6,25 0,2
Listeria Monocytogenes 5 734	6,25	3,12	3,12	12,5	0,8	0,4	25	0,8	3,12	25	0,4	6,25	25 0,8
Corynebacterium Abbot	50	50	25	50	50	3,12	50	50	50	25	50	25	50 25
Past. Septica type C 5 621	0,2	0,2	6,25	3,12	0,8	0,8	3,12	1,56	1,56	1,56	1,56	12,5	1,56 0,8
Past. Pseudo tuberculosis C 114	3,12	3,12	6,25	12,5	3,12	1,56	12,5	6,25	3,12	12,5	12,5	12,5	3,12 0,8
Esch. Coli A 223 IP	3,12	0,8	6,25	3,12	0,2	1,56	12,5	0,4	6,25	6,25	0,2	6,25	3,12 0,2
Esch. Coli F 260	3,12	0,8	12,5	3,12	0,8	1,56	12,5	0,4	6,25	12,5	0,4	12,5	3,12 0,8

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibidoras

	11210	11211	11765	11911	11912	11913	11937	11938	11939
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	1,56	0,8	0,1	3,12	0,05	0,05	3,12	0,05	0,1
Listeria Monocytogenes S 734	6,25	3,12	3,12	12,5	0,8	0,4	25	0,8	3,12
Corynebacterium Abbot	50	50	25	50	50	3,12	50	50	50
Past. Septica type C S 621	0,2	0,2	6,25	3,12	0,8	0,8	3,12	1,56	1,56
Past. Pseudo tuberculosis C 114	3,12	3,12	6,25	12,5	3,12	1,56	12,5	6,25	3,12
Esch. Coli A 223 IP	3,12	0,8	6,25	3,12	0,2	1,56	12,5	0,4	6,25
Esch. Coli F 260	3,12	0,8	12,5	3,12	0,8	1,56	12,5	0,4	6,25

Inhibidores mínimos en $\mu\text{g/ml}$

11938	11939	12058	12025	12026	12062	11.764
-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

0,05	0,4	1,56	0,05	1,56	6,25	0,2
------	-----	------	------	------	------	-----

0,8	3,12	25	0,4	6,25	25	0,8
-----	------	----	-----	------	----	-----

50	50	25	50	25	50	25
----	----	----	----	----	----	----

1,56	1,56	1,56	1,56	12,5	1,56	0,8
------	------	------	------	------	------	-----

6,25	3,12	12,5	12,5	12,5	3,12	0,8
------	------	------	------	------	------	-----

0,4	6,25	6,25	0,2	6,25	3,12	0,2
-----	------	------	-----	------	------	-----

0,4	6,25	12,5	0,4	12,5	3,12	0,8
-----	------	------	-----	------	------	-----

LABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibitorias mínimas en $\mu\text{g/ml}$

	11766	12014	11838	11828	11907	11908	12015	12017	12018	12016	12019	12020	12117	12118	12119
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,05	3,12	0,05	0,2	0,1	0,2	1,56	0,2	0,4	0,8	1,56	0,8	3,12	0,05	0,05
Listeria Monocytogenes S 734	0,2	12,5	0,4	0,4	0,8	0,8	6,25	1,56	0,8	0,8	0,8	0,4	12,5	0,4	0,8
Corynebacte- rium Abbot	3,12	> 50	25	12,5	25	6,25	> 50	> 50	6,25	25	25	6,25	50	25	3,12
Past. Septise type C S 621	0,4	3,12	0,2	0,8	0,4	3,12	3,12	6,25	3,12	12,5	25	1,56	1,56	0,2	0,8
Past. Pseudo tuberculosis C 114	0,4	12,5	0,4	1,56	6,25	3,12	25	25	6,25	12,5	50	1,56	6,25	0,8	0,6
Esch. Coli A 223 IP	0,4	3,12	0,8	1,56	0,4	3,12	3,12	0,4	1,56	6,25	25	1,56	3,12	0,1	0,4
Esch. Coli F 260	0,8	6,25	0,8	1,56	1,56	3,12	25	0,8	1,56	12,5	> 50	3,12	6,25	0,2	0,8

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibidoras

	11766	12014	11838	11828	11907	11908	12015	12017	12018
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,05	3,12	0,05	0,2	0,1	0,2	1,56	0,2	
Listeria Monocytogenes 5 734	0,2	12,5	0,4	0,4	0,8	0,8	6,25	1,56	
Corynebacte- rium Abbot	3,12	> 50	25	12,5	25	6,25	> 50	> 50	
Past. Septise type C 5 621	0,4	3,12	0,2	0,8	0,4	3,12	3,12	6,25	
Past. Pseudo tuberculosis C 114	0,4	12,5	0,4	1,56	6,25	3,12	25	25	
Esch. Coli A 223 IP	0,4	3,12	0,8	1,56	0,4	3,12	3,12	0,4	
Esch. Coli F 260	0,8	6,25	0,8	1,56	1,56	3,12	25	0,8	

Concentraciones inhibitorias mínimas en $\mu\text{g/ml}$

	12017	12018	12016	12019	12020	12117	12118	12119
1	0,2	0,4	0,8	1,56	0,8	3,12	0,05	0,05
2	1,56	0,8	0,8	0,8	0,4	12,5	0,4	0,8
3	>50	6,25	25	25	6,25	50	25	3,12
4	6,25	3,12	12,5	25	1,56	1,56	0,2	0,8
5	25	6,25	12,5	50	1,56	6,25	0,8	0,8
6	0,4	1,56	6,25	25	1,56	3,12	0,1	0,4
7	0,8	1,56	12,5	>50	3,12	6,25	0,2	0,8

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibitorias mínimas en μ g/ml

	11909	11910	12087	12088	12089	12090	11914	11915	11916	11940	11918	11919	12061	12059	12060
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	1,56	0,4	50	3,12	0,4	0,8	3,12	0,1	0,4	1,56	0,8	1,56	3,12	0,8	3,12
Listeria Monocytogenes S 734	3,12	1,56	50	6,25	25	25	25	1,56	6,25	25	3,12	3,12	25	6,25	3,12
Corynebacte- rium Abbot	50	6,25	> 50	50	> 50	> 50	50	50	> 50	> 50	> 50	50	50	50	.25
Past. Septiva type C 5621	1,56	3,12	50	12,5	25	25	6,25	0,8	12,5	6,25	1,56	6,25	3,12	6,25	25
Past. Pseudo tuberculosis C 114	6,25	3,12	50	12,5	50	50	25	12,5	25	25	12,5	25	25	12,5	25
Esch. Coll A 223 IP	0,8	6,25	50	12,5	6,25	3,12	12,5	0,8	25	50	1,56	25	12,5	6,25	25
Esch. Coll F 260	1,56	6,25	50	25	12,5	25	25	1,56	> 50	50	3,12	50	12,5	12,5	> 50

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones in

	11909	11910	12087	12088	12089	12090	11914	11915
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	1,56	0,4	50	3,12	0,4	0,8	3,12	0,1
Listeria Monocytogenes 5 734	3,12	1,56	50	6,25	25	25	25	1,56
Corynebacte- rium Abbot	50	6,25	> 50	50	> 50	> 50	50	50
Past. Septiva type C 5621	1,56	3,12	50	12,5	25	25	6,25	0,8
Past. Pseudo tuberculosis C 114	6,25	3,12	50	12,5	50	50	25	12,5
Esch. Coli A 223 IP	0,8	6,25	50	12,5	6,25	3,12	12,5	0,8
Esch. Coli F 260	1,56	6,25	50	25	12,5	25	25	1,56

nes inhibitoras mínimas en μ g/ml

11915	11916	11940	11918	11919	12061	12059	12060
0,1	0,4	1,56	0,8	1,56	3,12	0,8	3,12
1,56	6,25	25	3,12	3,12	25	6,25	3,12
50	> 50	> 50	> 50	50	50	50	25
0,8	12,5	6,25	1,56	6,25	3,12	6,25	25
12,5	25	25	12,5	25	25	12,5	25
0,8	25	50	1,56	25	12,5	6,25	25
1,56	> 50	50	3,12	50	12,5	12,5	> 50

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones in hibidor

	11210	11211	11765	11911	11912	11913	11937	11938
Esch. Coli Monod D 198	1,56	0,8	12,5	6,25	0,4	1,56	12,5	0,4
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	3,12	0,4	0,8	6,25	0,4	0,8	12,5	0,4
Klebsiella Mistral E 156	12,5	1,56	25	50	1,56	12,5	50	3,12
Salmonella Typhimurium A 222 IP	6,25	0,8	25	25	1,56	6,25	25	0,8
Salmonella Para B E 118	3,12	1,56	25	12,5	0,8	6,25	25	0,8
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	0,8	12,5	1,56	0,2	1,56	3,12	0,2
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	50	> 50	50	50	50	> 50	> 50

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibi

	11766	12014	11838	11828	11907	11908	12015	12017	12018
Each. Coli Monod D 198	0,8	6,25	0,4	1,56	1,56	3,12	12,5	1,56	1,56
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	0,1	3,12	0,2	0,8	0,4	1,56	1,56	0,8	0,8
Klebsiella Mistral E 156	3,12	50	3,12	12,5	6,25	25	>50	25	50
Salmonella Typhimurium A 222 IP	1,56	12,5	0,8	6,25	1,56	25	25	6,25	12,5
Salmonella Para B E 118	1,56	12,5	0,8	6,25	0,8	25	25	6,25	12,5
Shigella Dysenteriae S 728 IP	0,05	3,12	0,1	0,8	0,2	1,56	6,25	0,4	1,56
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	>50	>50	>50	50	>50	>50	>50	>50	>50

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibidoras mínimas en μ g/ml

Esch. Coli Monod D 198	11909	11910	12087	12088	12089	12090	11914	11915	11916	11940	11918	11919	12061	12059	12060
	3,12	6,25	50	25	12,5	25	50	1,56	>50	50	6,25	50	12,5	12,5	>50
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10,031	1,56	3,12	3,12	1,56	3,12	1,56	50	1,56	12,5	50	1,56	6,25	12,5	0,8	3,12
Klebsiella Mistral E 156	12,5	50	50	>50	50	>50	50	25	>50	>50	25	>50	50	>50	>50
Salmonella Typhimurium A 222 IP	6,25	50	3,12	>50	50	>50	50	25	>50	50	12,5	>50	50	50	>50
Salmonella Para 8 E 118	6,25	50	3,12	>50	50	>50	50	25	>50	50	12,5	50	50	50	>50
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	6,25	50	25	6,25	25	12,5	0,8	25	50	6,25	6,25	6,25	25	50
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50	50	>50	>50	>50	>50	50	>50	>50

TABLA 3

Actividad antibacteriana. Concentraciones inhibi

	11909	11910	12087	12088	12089	12090	11914	11915	11916
Esch. Coli Monod D 198	3,12	6,25	50	25	12,5	25	50	1,56	>
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	1,56	3,12	3,12	1,56	3,12	1,56	50	1,56	1
Klebsiella Mistral E 156	12,5	50	50	>50	50	>50	50	25	>
Salmonella Typhimurium A 222 IP	6,25	50	3,12	>50	50	>50	50	25	>
Salmonella Para B E 118	6,25	50	3,12	>50	50	>50	50	25	>
Shigella Dysenteriae S 728 IP	1,56	6,25	50	25	6,25	25	12,5	0,8	2
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	>50	>50	>50	>50	>50	>50	50	50	>50

es inhibidoras mínimas en μ g/ml

11915 11916 11940 11918 11919 12061 12059 12060

1,56 >50 50 6,25 50 12,5 12,5 >50

1,56 12,5 50 1,56 6,25 12,5 0,8 3,12

25 >50 >50 25 >50 50 >50 >50

25 >50 50 12,5 >50 50 50 >50

25 >50 50 12,5 50 50 50 >50

0,8 25 50 6,25 6,25 6,25 25 50

50 >50 >50 >50 >50 50 >50 >50

se ha realizado con la técnica de la gelosado, conteniendo diluciones de los ificado. La lectura se efectuó después

.912	11.913	11.937	11.938	11.939
10	<0,5	30	5	5
10	<0,5	>30	20	10
25	5	>30	20	20
5	5	2,5	2,5	<0,5
>30	10	>30	>30	20
5	<0,5	5	2,5	1,25
>30	>30	>30	>30	>30
>30	>30	>30	>30	25
>30	>30	>30	>30	>30

TABLA 4
Actividad anti-fungica

	11.210	11.212	11.765	11.911	11.912	11.913	11.937	11.938	11.939
<i>Candida Pseudotropicalis</i> 2	> 30	> 30	> 30	30	20	< 0,5	> 30	5	< 0,5
<i>Candida Krusei</i>	> 30	> 30	> 30	30	> 30	> 30	> 30	> 30	25
<i>Candida Para-Krusei</i>	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30	> 30	25
<i>Microsporium Gypseum</i> D	> 30	> 30	> 30	> 30	30	5	> 30	20	10
<i>Microsporium Canis</i> E 25	30	20	> 30	30	30	5	20	25	20

TABLA 4
Actividad anti-fungica

	11.210	11.211	11.785	11.911	11.912
Candida Pseudotropicalis 2	> 30	> 30	> 30	30	20
Candida Krusei	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Candida Para-krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Gypseum D	> 30	> 30	> 30	> 30	30
Microsporium Canis E 25	30	20	> 30	30	30

11.912	11.913	11.937	11.938	11.939
20	<0,5	>30	5	<0,5
>30	>30	>30	>30	25
>30	30	>30	>30	25
30	5	>30	20	10
30	5	20	25	20

TABLE 4

Actividad anti-fungica

	12.058	12.025	12.062	12.062	11.764	11.766	12.014	11.838	11.828
Trich. Mentagrophytes 403	20	2,5	2,5	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	25
Trich. Mentagrophytes G 51	25	5	10	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Trich. Mentagrop (soursis)	> 30	-	5	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Epiderm.floccosum E 24	2,5	> 30	> 30	1,25	> 30	> 30	> 30	> 30	25
Cryptococcus neoformans	20	30	> 30	10	30	30	2,5	25	< 0,5
Epiderm.floccosum 193 IP	2,5	> 30	> 30	1,25	20	> 30	20	> 30	25
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Albicans na 2	> 30	> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Tropicalis na 1	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Pseudotropicalis 2	> 30	20	1,25	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	25
Candida Krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-krusei	> 30	> 30	25	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporum Gypseum D	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporum Canis E 25	20	2,5	5	10	> 30	> 30	30	> 30	> 30

TABLA 4

Actividad anti-fungica

	12.058	12.025	12.062	12.062	11.764
Trich. Mentagrophytes 403	20	2,5	2,5	> 30	> 30
Trich. Mentagrophytes G 51	25	5	10	> 30	> 30
Trich. Mentagrop (souris)	> 30	- 5	10	> 30	> 30
Epiderm.Floccosum E 24	2,5	> 30	> 30	1,25	> 30
Cryptococcus neoformans	20	30	> 30	10	30
Epiderm.Floccosum 193 IP	2,5	> 30	> 30	1,25	20
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	20	> 30	> 30
Candida Albicans nº 2	> 30	> 30	20	> 30	> 30
Candida Tropicalis nº 1	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Pseudotropicalis 2	> 30	20	1,25	> 30	> 30
Candida Krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-krusei	> 30	> 30	25	> 30	> 30
Microsporium Gypseum D	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Canis E 25	20	2,5	5	10	> 30

11.764	11.766	12.014	11.838	11.828
--------	--------	--------	--------	--------

> 30	> 30	> 30	> 30	25
------	------	------	------	----

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	25
------	------	------	------	----

30	30	2,5	25	< 0,5
----	----	-----	----	-------

20	> 30	20	> 30	25
----	------	----	------	----

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	25
------	------	------	------	----

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
------	------	------	------	------

> 30	> 30	30	> 30	> 30
------	------	----	------	------

TABLE 4
Actividad anti-fungica

	11.907	11.908	12.015	12.017	12.018	12.016	12.019	12.020	12.117
Trich. Mantegrophytes 803	> 30	25	> 30	> 30	10	> 30	> 30	> 30	> 30
Trich. Mantegrophytes G 51	> 30	25	> 30	> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30
Trich. Mantagrap (souris)	> 30	> 30	> 30	> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30
Epiderm. Floccosum E 24	> 30	25	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	10
Cryptococcus neoformans	> 30	> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	10
Epiderm. Floccosum 193 IP	> 30	25	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	10
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Albicans no 2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Tropicalis no 1	> 30	> 30	> 30	30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Pseudotropicalis 2	> 30	25	> 30	> 30	5	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-Krusei	> 30	> 30	30	30	> 30	30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Gypseum D	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Canis E 25	> 30	> 30	> 30	> 30	5	10	> 30	> 30	> 30

TABLA 4
Actividad anti-fungica

	11.907	11.908	12.015	12.017
Trich. Mentagrophytes 403	> 30	25	> 30	> 30
Trich. Mentagrophytes G 51	> 30	25	> 30	> 30
Trich. Mentagrap (souris)	> 30	> 30	> 30	> 30
Epiderm. Floccosum E 24	> 30	25	> 30	> 30
Cryptococcus neoformans	> 30	> 30	20	> 30
Epiderm. Floccosum 193 IP	> 30	25	> 30	> 30
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Albicans nº 2	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Tropicalis nº 1	> 30	> 30	> 30	30
Candida Pseudotropicalis 2	> 30	25	> 30	> 30
Candida Krusei	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-Krusei	> 30	> 30	30	30
Microsporium Gypseum D	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Canis E 25	> 30	> 30	> 30	> 30

i
fungica

12.017	12.018	12.016	12.019	12.020	12.117
> 30	10	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	10
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	10
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	10
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	5	> 30	> 30	> 30	> 30
> 305	30	> 30	> 30	> 30	> 30
30	> 30	30	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	5	10	> 30	> 30	> 30

TABLA 4
Actividad anti-fungica

	12.118	12.119	11.909	11.910	12.087	12.088	12.089	12.090	11.914
Trich. Mentagrophytes 403	30	10	30	25	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Trich. Mentagrophytes G 51	> 30	20	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Trich. Montagrop. (soursis)	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Epiderm. Floccosum E 24	2,5	0,5	5	1,25	> 30	5	> 30	30	> 30
Cryptococcus neoformans	2,5	0,5	> 30	> 30	> 30	5	30	25	> 30
Epiderm. Floccosum 193 IP	2,5	2,5	5	1,25	> 30	5	> 30	25	> 30
Candide Albicans 200 IP	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Candide albicans nº 2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Candide Tropicalis nº 1	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Candide Pseudotropicalis 2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Candide Krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Candide Para-krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	305	> 30	> 30	30	> 30
Microsporium Gypsaum D	> 30	20	> 30	50	> 30	> 30	> 30	30	> 30
Microsporium Canis E 25	30	20	> 30	5	> 30	30	> 30	30	> 30

TABLA 4
Actividad anti-fungica

	12.118	12.119	11.909	11.910	12.087
Trich. Mentagrophytes 403	30	10	30	25	> 30
Trich. Mentagrophytes G 51	> 30	20	> 30	> 30	> 30
Trich. Montagrop. (souris)	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Epiderm. Floccossum E 24	2,5	0,5	5	1,25	> 30
Cryptococcus neoformans	2,5	0,5	> 30	> 30	> 30
Epiderm. Floccoseum 193 IP	2,5	2,5	5	1,25	> 30
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida albicans nº 2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Tropicalis nº 1	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Pseudotropicalis 2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-krusei	> 30	> 30	> 30	> 30	> 305
Microsporium Gypseum D	> 30	20	> 30	> 30	> 30
Microsporium Canis E 25	30	20	> 30	3	> 30

12.087	12.088	12.089	12.090	11.914
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	5	> 30	30	> 30
> 30	5	30	25	> 30
> 30	5	> 30	25	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	> 30	> 30	30	> 30
> 30	30	> 30	30	> 30

TABLA 4
Actividad anti-fúngica

	11.915	11.916	11.940	11.918	11.919	12.061	12.059	12.060
Trich. Mentagrophytes 403	1,25	1,25	10	20	1,25	10	25	5
Trich. Mentagrophytes G 51	5	1,25	20	20	5	20	30	20
Trich. Mentagrop. (souris)	5	5	20	25	10	20	> 30	20
Epiderm.Floccosu, E 24	1,25	1,25	5	20	20	10	2,5	2,5
Cryptococcus neoformans	> 30	> 30	> 30	> 30	25	10	20	2,5
Epiderm Floccosum 193 IP	1,25	1,25	5	10	20	1,25	2,5	2,5
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Albicans nº 2	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Tropicalis nº 1	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 50	> 30	> 30
Candida Pseudotropicalis 2	20	25	> 30	25	25	> 30	> 30	> 30
Candida Krusei	> 30	> 30	50	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-krusei	> 30	> 30	> 30	> 50	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Gypseum D	20	5	20	20	25	> 30	> 30	> 30
Microsporium Canis E 25	10	5	20	20	25	1,25	10	5

TABLA 4.
Actividad anti-fúngica

	11.915	11.916	11.940	11.91
Trich. Mentagrophytes 403	1,25	1,25	10	20
Trich. Mentagrophytes G 51	5	1,25	20	20
Trich. Mentagrop. (souris)	5	5	20	25
Epiderm. Floccossu, E 24	1,25	1,25	5	20
Cryptococcus neoformans	> 30	> 30	> 30	> 30
Epiderm Floccossum 193 IP	1,25	1,25	5	10
Candida Albicans 200 IP	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Albicans nº 2	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Tropicalis nº 1	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Pseudotropicalis 2	20	25	> 30	25
Candida Krusei	> 30	> 30	30	> 30
Candida Para-krusei	> 30	> 30	> 30	> 30
Microsporium Gypseum D	20	5	20	20
Microsporium Canis E 25	10	5	20	20

Úngica

11.918	11.919	12.061	12.059	12.060
20	1,25	10	25	5
20	5	20	30	20
25	10	20	> 30	20
20	20	10	2,5	2,5
> 30	25	10	20	2,5
10	20	1,25	2,5	2,5
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
25	25	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
20	25	> 30	> 30	> 30
20	25	1,25	10	5

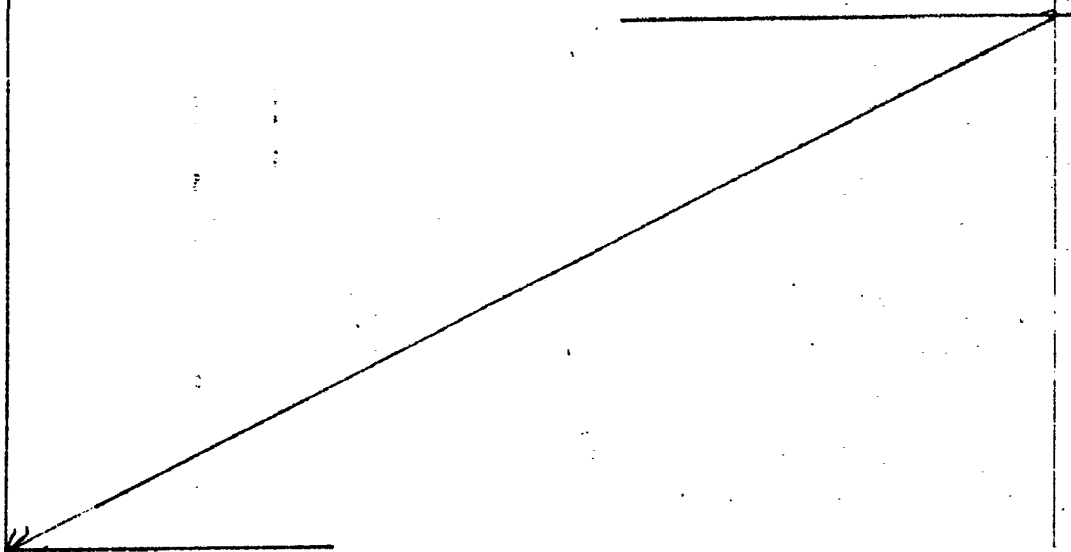
c) Acción contra el bacilo de Koch in vitro.

El medio líquido utilizado para las dosificaciones ha sido el medio de Youmans en suero, distribuido en tubos de 22 mm, a razón de 5 ml por tubo. La sustancia que hay que probar se distribuye entre los tubos, realizando una escala de concentración que va de 10 g a 0,05 mg por ml. Se siembra con la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H 37 R V, a partir de un cultivo en medio de Dubos envejecido de 7 a 9 días, practicando 2 siembras (0,01 mg y 0,1 mg de bacilos por 5 ml de medio).

Se dosifica el cultivo por nefelometría comparando el cultivo en medio de Dubos con el una gama que incluye una serie de suspensiones de BCG.

Se realizan las lecturas los días 6º, 12º y 18º. Se denomina concentración bacteriostática la que impide la aparición de un cultivo visible a simple vista, el 6º día, después de una siembra de 0,01 mg.

La lectura al 18º día, sobre todo con la siembra a 0,1 mg permite tener una aproximación del número de bacilos resistentes, presentes en una cepa normal.



Actividad antibacilar

TABLA 5

Productos	Myc. tuberculosis H 37 R V	C. M. I. (g/ml)		Medio
		0,1 mg BK	0,01 mg B H	
12.020	6º día	2,5	0,75	
	12º día	5	2,5	
	18º día	5	5	
12.117	6º día	5	5	"
	12º día	10	5	
	18º día	10	5	
12.118	6º día	10	2,5	"
	12º día	10	5	
	18º día	10	5	
12.119	6º día	5	0,75	"
	12º día	5	2,5	
	18º día	5	2,5	
11.909	6º día	5	2,5	"
	12º día	5	5	
	18º día	10	10	
11.910	6º día	2,5	0,75	"
	12º día	2,5	1,25	
	18º día	5	2,5	
12.087	6º día	>10	>10	"
	12º día	>10	>10	
	18º día	>10	>10	
12.088	6º día	>10	>10	"
	12º día	>10	>10	
	18º día	>10	>10	
12.089	6º día	>10	>10	"
	12º día	>10	>10	
	18º día	>10	>10	
12.090	6º día	>10	5	"
	12º día	>10	5	
	18º día	>10	5	
11.914	6º día	5	5	"
	12º día	>10	10	
	18º día	>10	10	
11.915	6º día	0,75	0,25	"
	12º día	1,25	1,25	
	18º día	2,5	2,5	

5

10

15

20

25

30

TABLA 5

Productos	Myc, tuberculo sis H 37 R V	C. M. I. (a/ml)		Medio
		0,1 mg B K	0,01 mg 9 H	
5 11.916	6º día	0,75	0,15	
	12º día	0,75	0,75	
	18º día	1,25	0,75	
11.940	6º día	2,5	0,75	"
	12º día	2,5	2,5	
	18º día	5	5	
10 11.918	6º día	1,25	0,75	"
	12º día	2,5	1,25	
	18º día	5	2,5	
11.919	6º día	0,75	0,25	"
	12º día	1,25	0,75	
	18º día	1,25	0,75	
15 12.061	6º día	5	2,5	"
	12º día	>10	5	
	18º día	>10	>10	
12.059	6º día	5	1,25	"
	12º día	10	5	
	18º día	>10	10	
20 12.060	6º día	>10	>10	"
	12º día	>10	>10	
	18º día	>10	>10	
25	6º día			
	12º día			
	18º día			
30	6º día			
	12º día			
	18º día			

Estudios in vivo

Los estudios in vivo se han realizado con el compuesto 12.025 CB.

5 a) Acción antiséptica intestinal en la rata infectada con *Salmonella typhimurium*.

Los animales reciben, por vía oral, 1 ml de un cultivo de Salmonella Typhimurium de 18 h, mezclado con 1 ml de yema de huevo. Los excrementos de los animales de control y los tratados con 12.025 CB se mezclan por agitación a un volumen de agua destilada. A partir de esta solución que se considera solución madre, se realizan soluciones a 10^{-2} , 5×10^{-2} y 10^{-3} . Un ml de cada dilución se filtra por medio de un filtro miliporo de 0,45 μ y el filtro se coloca sobre un medio especial Salmonella Shigella (S.S.). Después de 24 h a 37°C, se cuenta el número de colonias por filtro. Las retiradas de los excrementos que hay que analizarse se realiza en 24 h antes del primer tratamiento, para poder controlar la eficacia de la inoculación y posteriormente 24 h después del primer tratamiento, inmediatamente después del tercero y más tarde después del séptimo; finalmente se efectúa una última retirada tres días después del último tratamiento.

Después de 3 tratamientos por vía oral con 12.025 CB a la dosis de 100 mg por kg y día, el número de *Salmonella* eliminado en los excrementos es nulo, mientras que el lote de control elimina 40.000 *Salmonella* por gramo de excremento.

La curva de peso de los animales tratados con el 12.025 CB a la dosis de 100 mg por kg y día muestra una evolución idéntica a la de un lote normal no tratado.

b) Excrección urinaria en la rata.

Se utiliza el método de Hartley modificado por Chabbert (1957). Este método consiste en una difusión horizontal a partir de discos impregnados de orina sobre un medio gelosado sembrado con un germen de prueba. El cálculo del porcentaje de excrección se hace después de lectura de la zona de inhibición del crecimiento del germen, con relación a una gama del producto. En las abscisas se colocan las concentraciones y en las ordenadas los diámetros de la zona de inhibición. La actividad de la muestra que hay que estudiar se lee directamente en la curva así establecida. Las tomas de orina se efectúan 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas después de una toma única del producto. Resultados:

No ha podido ponerse de relieve la eliminación urinaria del 12.025 CB después de 7 administraciones a la dosis de 100 mg por kg y día.

c) Porcentajes fecales

El método es el siguiente:

Lotes de 4 ratas con un peso medio de 150 g reciben una toma única de 12.025 CB a la dosis de 100 mg/kg. Las ratas son colocadas en jaulas de metabolismo y los excrementos se recogen de 0 h a 6 h y después de 6 h a 24 h después de la toma de 12.025 CB. Se añade a los excrementos polietilenglicol 400 en cantidad suficiente para obtener una dilución de 1/5 (peso/volumen). Los tubos se colocan al baño maría a 70° durante 15 minutos y se centrifugan a poca velocidad (1.000 r.p.m.) durante 10 min con el fin de eliminar las partículas más gruesas. El sobrenadante se considera como la extracción de 12.025 CB y se prueba por el método de la difusión en gelosa (Chabbert y Boulingre) en relación con el Baci.

llus Subtilis ATCC 6633. Resultados:

Después de una sola administración de 12.025 CB a la dosis de 100 mg/kg, la tasa de eliminación del producto en los excrementos es del orden del 26 % de la dosis administrada en 24 horas.

Entre los productos estudiados, se han mostrado particularmente interesantes, entre otros, los compuestos siguientes:

- como producto para uso antiséptico intestinal:
12.025, 11.764, 11.766, 11.908, 11.210, 11.765, 11.912, 11.913

- como sustancias de acción anti-fúngica utilizadas especialmente por vía externa en las micosis de origen variado: 11.939, 11.915, 11.916, 11.919.

- como sustancias de acción anti-tuberculosa:
11.939, 12.026, 11.919, 11.913.

Entre los productos de la invención, y sin que esto sea limitativo, el compuesto 12.025 CB puede utilizarse en medicina humana o en medicina veterinaria por vía local o general en los estados infecciosos en los que los gérmenes responsables son sensibles a la actividad de estos productos (diarreas infecciosas o micosis de orígenes varios).

El compuesto 12.025 CB es poco tóxico ya que la dosis de 1 g por kg en el ratón, por vía oral, no provoca la muerte de ningún animal ($DL_{50} > 1g/kg$). El compuesto administrado al ratón a razón de 750 mg por kg y día durante 4 días no provoca ninguna mortalidad. La posología del 12.025 CB puede variar de 50 mg a 5 g al día.

Sin que esto sea ninguna limitación a la invención, pueden emplearse las formas siguientes:

Comprimido:

	12.025 CB	250 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	60 mg
5	Estearato de magnesio	12 mg
	Talco	12 mg

Pomada:

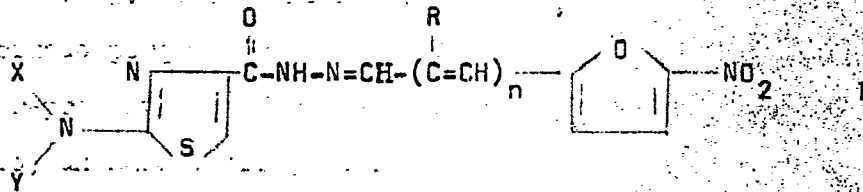
	11.939 CB	2 g
	Acido salicílico	2 g
10	Lanolina	5 g
	Vaselina c.s.p.	100 g

NOTA

15 Descripta suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente 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 Francia con el número y fecha siguiente: 74 03755 de 5 de febrero de 1.974; acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre:
20 PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR HIDRAZONAS NITROFURANICAS; caracterizándose por lo siguiente:

25 1.- Procedimiento para preparar hidrazonas nitrofuránicas, que responden a la fórmula:

5



10

en la que

n representa 0 ó 1,

R representa H o Br cuando n = 1,

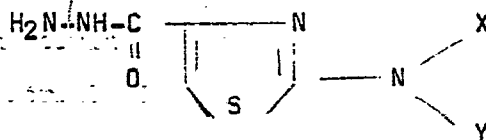
X representa H, alquilo o alquenoilo e

Y representa H, alcanoilo, haloalcanoilo, benzoilo, halobenzoilo o nitrobenzoilo, no pudiendo

15

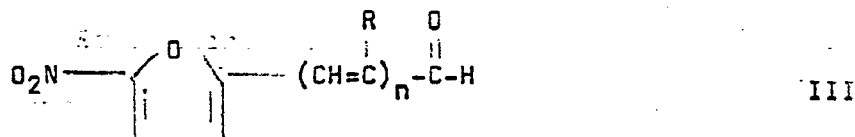
X e Y representar simultaneamente H cuando n es igual a 0; caracterizado porque se hace reaccionar una hidrazida de ácido tiazol carboxílico que responde a la fórmula

20



con un aldehído nitrofuránico de fórmula:

25

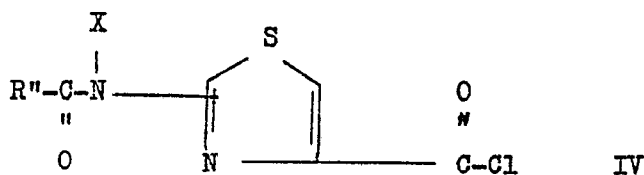


30

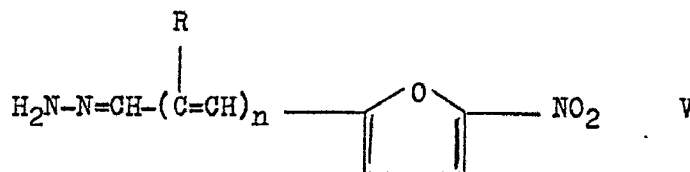
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se actúa en medio hidro-alcohólico acidulado, a una temperatura de 50 a 100° C.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de un producto en el que X representa H e Y representa CO-R", designando R" un alquilo, un haloalquilo, un fenilo, un halofenilo, o un nitrofenilo, se condensa un cloruro de ácido que responde a la fórmula

5



con una hidrazona que responde a la fórmula



10

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque para preparar un producto como el definido en la reivindicación 3, se somete a una acilación un producto de fórmula I en la que X (Y) representa un radical de amina primaria o secundaria.

15

5.- Procedimiento para preparar hidrazonas nitrofuránicas, tal como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 57 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, -3 OCT. 1975

C M INDUSTRIES

GOMEZ AGUDO Y ASOCIADOS
Firmado: L. Gasta Fernández