

P.- 21.175

A 56.205  
Case P.C. 4440-4524 MJW(SDG)



267391

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 13 de Mayo de 1961, con el núm. 267.391

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC., entidad norteameri  
cana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva  
York, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS ANTI  
PATOGENOS"

Esta solicitud se refiere a nuevos y útiles agen--  
tes antipatógenos. Más particularmente, se refiere a los  
compuestos 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-  
óxido, 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido y a sus  
sales de adición de ácido. También se refiere a las com-  
posiciones farmacéuticas que contienen estos valiosos --  
compuestos.

Los compuestos de esta invención se pueden prepa--  
rar por reacción de un halogenuro de furfurilo o de un --  
halogenuro de 5-nitro-furfurilo, con el 2-mercapto-niri-

267391



dina-1-óxido. La reacción se realiza en el seno de los disolventes alcohólico inferior o cetona, que contienen hasta 9 átomos de carbono. Se pueden mencionar a título de ejemplo, el metanol, etanol, propanol, isobutanol, n-pentanol, acetona, metil-isopropil-cetona ó n-dibutil-cetona. A causa de su elevado poder disolvente, es con frecuencia ventajoso, aunque no necesario, añadir hasta un 20% de dimetil formamida o sulfóxido de dimetilo a los anteriormente mencionados disolventes, para ayudar a disolver los reactivos.

La reacción se realiza, generalmente, haciendo reaccionar cantidades de los reactivos aproximadamente equimolares. Se puede utilizar un exceso, por ejemplo, hasta de 20% molar en exceso de cada reactivo, pero no es necesario. La reacción se efectúa manteniendo los reactivos en el disolvente o mezcla disolvente elegida, a una temperatura desde, aproximadamente, 50°C hasta, aproximadamente, 100°C durante un período de desde, aproximadamente, una hora hasta, aproximadamente, 20 horas.

En las operaciones preferidas, la temperatura de reacción es de 50 a 80°C, ya que por encima de los 80°C existe cierta tendencia a la descomposición de los compuestos. El producto se aísla separando a vacío en una atmósfera inerte, por nitrógeno, la mayor parte del disolvente y recogiendo el precipitado. La mezcla no debe evaporarse a sequedad en una atmósfera que no sea inerte, ya que puede descomponerse violentamente.

La presencia del grupo nitro en la posición 5 del halogenuro de furfurilo, incrementa grandemente la actividad del átomo de halógeno. Sin embargo, resulta posi-

267391



ble, generalmente, efectuar la reacción entre el piridina-1-óxido y el halogenuro de nitro-furfurilo, bajo condiciones menos estrictas de las empleadas cuando no hay presente un grupo nitro.

5           Un procedimiento alternativo para la preparación de los valiosos productos de esta invención, consiste en hacer reaccionar el producto de reacción del 2-halopiridina-1-óxido y la imidazolina -2-tiona, es decir el hidrohale-  
10           drohalogenuro del 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina-1-óxido, con un halogenuro de furfurilo ó halogenuro de nitrofurfurilo, en el cual el átomo de halógeno tenga un peso atómico superior a 19. La reacción se realiza en presencia de una base débil, esto es una que tenga un valor  $pK_b$  no inferior a 4,74 en solución acuosa. Esto es un descubrimiento muy valioso e inesperado, no solo porque permite la eliminación de una etapa de reacción, sino también porque la reacción se puede realizar a temperatura más baja (de unos 0°C hasta unos 50°C) de la re-  
15           querida para la reacción entre el 2-mercaptopiridina-1-óxido y el halogenuro de furfurilo seleccionado, disminuyendo así marcadamente la posibilidad de reacciones secundarias. Otra ventaja de la reacción, es que el producto cristaliza de la solución en que se forma, y puede recogerse, con buenos rendimientos de un producto de calidad notablemente elevada, por una simple filtración.  
20           Otras sales ácidas de adición que pueden servir como compuestos de partida, se preparan a partir del hidrohale-  
25           nuro convirtiendo, primeramente, el hidrohalegenuro en una base libre y, subsiguientemente, regenerando una nueva sal ácida de adición de acuerdo con los procedimien-  
30

267391

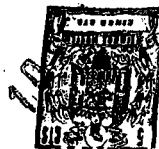


tos corrientes.

5 En la realización de la reacción, una sal ácida de adición del 2-(2'-imidazolinil-mercapto)-piridina-1-óxido, generalmente un hidrohalegenuro, se recoge en un disolvente de alcohol inferior, que contiene el halegenuro de furfurilo seleccionado, y se añade un reactivo alcali  
10 no mientras se mantiene la temperatura entre unos 0°C y unos 50°C. El tiempo de reacción no es crítico, pero, para asegurar la reacción completa, se agita la mezcla durante, aproximadamente, media hora hasta, aproximadamente, 6 horas. El producto se forma y precipita durante el período de reacción. Se puede recoger por filtración. Si se desea puede ser recristalizado, por ejemplo, disolviéndolo en ácido acético glacial que se diluye, a continuación, con agua y se enfría.

15 Son disolventes adecuados los alcoholes que contienen hasta 5 átomos de carbono. Se prefiere el metanol, pero se pueden utilizar otros disolventes, tales como el sulfóxido de dimetilo o la dimetilformamida. Se pueden emplear mezclas de disolventes. La presencia de agua que  
20 se requiere, por ejemplo, para disolver la base, no es perjudicial. Las bases débiles típicas que se pueden emplear, incluyen el hidróxido amónico, la trietilamina y otras bases y sales nitrogenadas, que se hidrolizan en solución acuosa para formar soluciones alcalinas. A título  
25 de ejemplo, se pueden mencionar el carbonato cálcico, el carbonato bórico y el bicarbonato sódico. También se pueden emplear bases inorgánicas tales como hidróxido cálcico, hidróxido bórico y óxido cálcico. La cantidad preferida de reactivo alcalino, es la cantidad requerida  
30

267391



5 para neutralizar la sal ácida de adición. Se puede em-  
plear un ligero exceso, pero es preferible no añadir más  
de un 1% molar en exceso, especialmente si se utiliza un  
halogenuro de nitrofurfurilo. Esto ayuda a disminuir la  
posibilidad de reacciones secundarias perjudiciales. La  
base se puede añadir directamente o en solución. Así, si  
se utiliza bicarbonato sódico, se puede añadir en forma  
sólida, en solución acuosa, o en solución agua y alcohol.

10 Para asegurar la más eficaz utilización de cada -  
reactivo, se utilizan cantidades equimolares. Se puede -  
también utilizar un pequeño exceso molar, por ejemplo, -  
hasta 10% de exceso molar de cada reactivo.

15 La temperatura preferida es la temperatura ambien-  
te, es decir entre unos 20°C y unos 30°C. El tiempo pre-  
ferido es aproximadamente de una a dos horas, aunque el  
tiempo no es crítico, ya que algo del producto se forma  
casi inmediatamente al mezclar los reactivos.

20 En resumen, el procedimiento alternativo para la pre-  
paración de los valiosos compuestos de esta invención, -  
comprende la adición hasta un 1% de exceso molar de un -  
reactivo alcalino con un valor  $pK_b$  superior a 4,74 en so-  
lución acuosa, sobre una mezcla reaccionante de una sal  
ácida de adición de 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina  
-1-óxido y un compuesto seleccionado entre el grupo con-  
25 sistente en halogenuros de nitrofurfurilo y halogenuros  
de 5-nitro-furfurilo, que tengan un átomo de halógeno --  
con un peso atómico mayor de 19, en un sistema disolven-  
te consistente en alcoholes que contengan hasta 5 átomos  
de carbono, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y --  
30 mezclas de éstos, mientras se mantiene la temperatura en

267391



5      tre aproximadamente 0°C y 50°C, empleándose hasta un 10% de exceso molar de cualquiera de los reactivos. La sal ácida de adición preferida es el clorhidrato. El halogenuro de furfurilo preferido es un bromuro, debido a que es más estable que el ioduro y más reactivo que el cloruro.

10      Aunque esta explicación está específicamente dirigida a la preparación de los compuestos 8-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido y 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido, terapéuticamente activos, aparecerán como posibles a los expertos en la técnica, otras aplicaciones de la reacción. Así, los compuestos de quinoleína se pueden utilizar para reemplazar los compuestos de piridina y, también, pueden estar presentes diversos substituyentes en cada anillo heterocíclico.

15      La identidad del átomo de halógeno en el compuesto de furfurilo no es importante, aunque, generalmente, se prefiere utilizar un cloruro, bromuro ó ioduro de furfurilo, ya que estos átomos de halógeno se sabe que son mucho más reactivos para el tipo de reacción aquí empleado, de lo que lo es el átomo de fluor.

20      Se ha intentado, específicamente, incluir sales ácidas de adición de las bases libres dentro del alcance de esta invención. Las sales ácidas de adición para aplicaciones farmacéuticas, deben ser como es natural, farmacéuticamente aceptables. Las típicas sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, incluyen el bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, y citrato. Se pueden utilizar sales ácidas de adición farmacéuticamente inaceptables, para la purificación de los compuestos de esta invención.

2673910



5 Por ejemplo, se puede convertir el compuesto en una sal ácida de adición farmacéuticamente inaceptable, tal como el fluoruro. Esta sal se puede recristalizar en un disolvente adecuado y, a continuación, se puede convertir en la base libre purificada. También pueden ser aceptables para usos agrícolas, ciertas sales ácidas de adición farmacéuticamente inaceptables.

10 Las sales se pueden preparar por medios bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la base libre puede recogerse en un disolvente orgánico no polar tal como éter, disolventes hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, incluyendo el tetracloruro de carbono o el hexano. A continuación, se pone la mezcla en contacto con el ácido, por ejemplo, haciendo burbujear cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno ó yoduro de hidrógeno en la mezcla, o agitando la mezcla en presencia de ácido sulfúrico, fosfórico u otro ácido concentrados. La sal ácida de adición es, generalmente, casi completamente insoluble en el disolvente. Sin embargo, precipitará y puede ser recogida por filtración. Alternativamente, se puede separar el disolvente por destilación a vacío, para dejar el producto deseado en forma de residuo.

25 Las bases libres de esta invención, como se reconocerá por los expertos en la técnica, se pueden también preparar por otros procedimientos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar mercaptometilfurano con un 2-halopiridina-1-óxido, tal como 2-bromopiridina-1-óxido. También se puede hacer reaccionar el tosilato o mesilato del alcohol furfúrico, con un 2-mercaptopiridina-1-óxido. La reacción del 2-mercaptofurano con un 2-halopiridina-1-óxi

267391



do, puede también emplearse para obtener el compuesto de seado.

Los compuestos de esta invención manifiestan un elevado grado de actividad contra una amplia variedad de microorganismos patógenos, que incluyen los organismos fitopatógenos y aquellos reconocidos como el agente causante de muchas enfermedades que afligen a los animales, incluidos los seres humanos.

La tabla siguiente registra la concentración mínima inhibidora (mic), en microgramos por mililitro (mog/ml), de 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido contra ciertos de estos organismos.

	ORGANISMO	CONCENTRACION MINIMA INHIBIDORA EN MICROGRAMOS POR MILILITRO.
15	<i>Proteus vulgaris</i>	12.5
	<i>Escherichia coli</i>	12.5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
	<i>Aerobacter aerogenes</i>	25
20	<i>Candida albicans</i>	6.3
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3
	<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i>	25
	<i>Pityrosporum ovale</i> 12078	3
	<i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i>	6.3
25	<i>Streptococcus pyogenes</i>	25
	<i>Streptococcus faecalis</i>	12.5
	<i>Diplococcus pneumoniae</i>	25
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	25
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	50
30	<i>Bacillus subtilis</i>	6.3

267391



CONCENTRACION MINIMA INHIBIDORA  
EN MICROGRAMOS POR MILILITRO.

ORGANISMO	
	Bacterium ammoniagenes 6.3
	Aerobacter aerogenes 25
5	Escherichia coli 25
	Salmonella typhosa 12.5
	Salmonella pullorum 12.5
	Klebsiella pneumoniae 12.5
	Neisseria gonorrhoeae 50
10	Shigella sonnei 25
	Erwinia amylovora 50
	Salmonella gallinarum 25
	Malleomyces mallei 50
	Vibrio comma 50
15	Pasteurella multocida 1.56
	Mycobacterium 607 1.56
	Mycobacterium berolinense 1.56
	Candida albicans 12.5
	Pityrosporum ovale Traub 1.56
20	Pityrosporum ovale 12078 1.56
	Saccharomyces cerevisiae 12.5
	Micrococcus pyogenes var. aureus 376 25
	Micrococcus pyogenes var. aureus 400 25
	Micrococcus pyogenes var. aureus K3 50
25	Micrococcus pyogenes var. aureus K4 50
	Candida albicans 8 <1
	Trichophyton rubrum <1
	Alternaria solani <1
	Fythium debaryanum <1
30	Aspergillus niger <1

391



	ORGANISMO	CONCENTRACION MINIMA INHIBIDORA EN MICROGRAMOS POR MILILITRO.
	<i>Penicillium funiculosum</i>	<1
5	<i>Cladosporium</i> ( <i>Hormodendron</i> ) <i>cladosporoides</i>	<1
	<i>Pityrosporum ovale</i> 12078	<1
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<1
	<i>Blastomyces brasiliensis</i>	<1
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<1
	<i>Trichophyton sulfureum</i>	<1
10	<i>Trichophyton violaceum</i>	<1
	<i>Sporotrichum schenckii</i>	<1
	<i>Hormodendrum compactum</i>	<1
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<1
	<i>Phialophora verrucosa</i>	<1
15	<i>Pityrosporum ovale</i>	<1
	<i>Candida albicans</i> 8	1
	<i>Candida albicans</i> 9	10
	<i>Candida albicans</i> 11	10
	<i>Candida albicans</i> 13	10
20	<i>Trichophyton rubrum</i>	10
	<i>Torulopsis albida</i> ATCC 1066 strain Y-1400	10
	<i>Alternaria solani</i>	<1
	<i>Betrytis allii</i>	10
25	<i>Septoria nodorum</i>	<1
	<i>Endothia parasitica</i>	<1
	<i>Neocosmospora vasinfecta</i>	<1
	<i>Nematospora coryli</i>	<1
	<i>Ceratostomella ulmi</i> ( <i>Ophiostoma</i> )	<1
30	<i>Colletotrichum circinans</i>	1

267391



	ORGANISMO	CONCENTRACION MINIMA INHIBIDORA EN MICROGRAMOS POR MILELITRO.
	<i>Verticillium albo-atrum</i>	1
	<i>Physalospora malorum</i>	<1
5	<i>Helminthosporium victoriae</i>	<1
	<i>Homodendrum resinae</i>	<1
	<i>Glomerella cingulata</i>	<1
	<i>Phoma betae</i>	10
	<i>Diplodia zeae</i>	<1
10	<i>Rhizoctonia solani</i>	<1
	<i>Pythium debaryanum</i>	<1
	<i>Helminthosporium species</i>	<1
	<i>Mycogone perniciosa</i>	10
	<i>Erwinia amylovora</i>	<1
15	<i>Penicillium sp. marathon number 7</i>	<1
	<i>Rhizopus nigricans</i>	<1
	<i>Penicillium steckii</i>	<1
	<i>Aspergillus niger</i>	<1
	<i>Penicillium frequentans</i>	<1
20	<i>Penicillium citrinum</i>	<1
	<i>Penicillium funiculosum</i>	<1
	<i>Aspergillus nidulans</i>	<1
	<i>Penicillium soppi</i>	<1
	<i>Aspergillus terreus</i>	<1
25	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<1
	<i>Paecilomyces varioti</i>	<1
	<i>Aspergillus flavus-oryzae group</i>	<1
	<i>Homodendron sp. (Wehymer)</i>	<1
	<i>Penicillium oxalicum</i>	<1
30	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<1

267391



## ORGANISMO

CONCENTRACION MINIMA INHIBIDORA  
EN MICROGRAMOS POR MILILITRO.

	Schisosaccharomyces octosporus	<1
	Pullularia pullulans	<1
5	Byssochlamys fulva	<1
	Cladosporium herbarum	<1
	Cladosporium (Hormedendron) cladosporoides	<1
	Endomyces fibuliger	10
10	Margarinomyces bubaki	<1
	Oospora lactis	<1
	Penicillium digitatum	<1

El signo < significa "menor que".

15 Se observan resultados semejantes con el compuesto demitrado de esta invención, y con las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables, de ambas bases libres. Por ejemplo, la mic. del 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido contra el Pityrosporium Ovale Traub, es solamente de 12,5 mcg/ml. La mic. de este mismo compues-

20 to contra el Mycobacterium berolinense es < 0,78 mcg/ml.

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar para el tratamiento de un gran número de condiciones patógenas de las plantas y animales. El compuesto 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido, por ejemplo,

25 se puede utilizar en el tratamiento de las micosis superficiales. La micosis superficial, o gusano anular, es una enfermedad del hombre y de los animales domésticos. Es una infección producida por hongos atribuida, generalmente, al Microsporium audouini y/o Trichophyton rubrum.

30 La infección tiene lugar, generalmente, en un animal sus

267391



5 captible, después de un trauma en la piel exterior, por ejemplo, un arañazo. Como su nombre indica, la infección se extiende de una manera circular o anular, a partir -- del foco primario y, gradualmente, se hace mayor a medida que la piel de alrededor es afectada. El pelo está generalmente seco, la piel tiene un aspecto escamoso y, -- frecuentemente, los pelos se quiebran en las proximidades de la piel.

10 En el tratamiento de las micosis superficiales, el pelo existente alrededor de la lesión circular se recorta primero con las tijeras, y, a continuación, se afeita hasta la capa de piel con una navaja de afeitar. A continuación, se lava el área afectada, y se aplica el agente activo, bien directamente o en forma de una composición terapéutica, empleando los agentes extendedores y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En un ejemplo específico, se trataron un cierto número de perros infectados con gusano anular, aplicando -- sobre el área afectada un ungüento de base de petrolato, que contenía un 1% en peso de 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido. Antes del tratamiento existían grandes áreas de piel inflamadas y cubiertas con una costra escamosa. Las porciones del área inflamada, segregaron una seria exudación. Después de un tratamiento durante 20 2 semanas, desaparecieron los tejidos escamosos, no se evidenció más exudación y la inflamación había disminuido fuertemente.

25 Los compuestos de esta invención se pueden administrar con una diversidad de excipientes o agentes extendedores farmacéuticamente aceptables, seleccionados entre 30

267391



la clase que se emplea con medicinas semejantes. Para el  
tratamiento de las afecciones de la piel, son particular-  
mente útiles los unguentos y los polvos. Los agentes ex-  
tendedores utilizados en estos unguentos o polvos, pue-  
den ser de tipo hidrófilo, tal como los diversos produc-  
tos de condensación de óxido de etileno y de propileno -  
con etilén-glicol y propilén-glicol, o pueden ser del ti-  
po hidrófobo tal como el petrolato y otras grasas de hi-  
drocarburo. Para algunas aplicaciones, puede ser conve-  
niente preparar las composiciones terapéuticas en forma  
de polvos secos, con agentes tales como la carboximetil-  
celulosa y derivados del ácido algínico. Estos polvos se  
pueden convertir en emulsiones o suspensiones por adi-  
ción de agua, antes de aplicarlos a la zona infectada.  
Si se desea tratar la condición con un polvo seco, como  
por ejemplo, cuando la zona a tratar está humedecida ---  
por una abundante exudación, se puede mezclar un agente  
activo de esta invención, con un agente extendedor seco  
tal como lactosa o sorbita.

Los compuestos de esta invención se pueden utili-  
zar solos o, como se indica anteriormente, mezclados con  
agentes extendedores farmacéuticamente aceptables. Para  
ciertas aplicaciones, puede también ser conveniente que  
la mezcla terapéuticamente eficaz, contenga agentes medi-  
cinales distintos de los compuestos de la presente inven-  
ción. Las composiciones terapéuticas, que contienen como  
ingrediente activo principal, por lo menos 0,1 % y hasta  
95% de un compuesto activo de esta invención, resultan de  
utilidad. La concentración terapéutica de la composición  
elegida, dependerá generalmente de la gravedad de la ---

267391



afección a tratar, así como de todos los demás factores. Estos factores pueden ser mejor valorados por el médico o veterinario que las atiende.

5 Para administración oral se pueden administrar los compuestos de esta invención en forma de tabletas, que contienen excipientes tales como almidón o lactosa. Se pueden usar también las suspensiones acuosas de los elixires, susceptibles de ser azucaradas o aromatizadas.

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan solamente con fines de ilustración, y no deben considerarse como limitaciones de esta invención, de la cual son posibles muchas variaciones evidentes sin apartarse del espíritu u objeto de ella.

15 Ejemplo I

2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido.

20 Se añaden gota a gota y con agitación, un total de 48 g. de cloruro de 5-nitro-furfurilo, sobre 38 g. de 2-mercapto-piridina-1-óxido, disueltos en 500 ml. de acetona a reflujo. Después de un período de reflujo de 4 horas, se habían evaporado en atmósfera de nitrógeno, las 3/4 partes del disolvente. El precipitado sólido se filtró durante 12 horas a la temperatura ambiente. Después de secar, pesó 45,9 g. Del filtrado se recuperaron 9 g. más. El producto crudo se descompuso a 160-165°C. Con una recristalización en etanol se elevó el punto de descomposición hasta 175°C.

25 Análisis calculado para  $C_{10}H_8N_2O_4S$ : C, 47.57; H, 3.20; N, 11.11

Encontrado : C, 47.49; H, 3.23; N, 10.88

267391



Ejemplo II

2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

5 Se mantuvo a 50°C y durante 20 horas, una mezcla -  
conteniendo 10 g. de bromuro de furfurilo y una porción  
equimolecular de 2-mercaptopiridina-1-óxido en 250 ml. -  
de metanol. Al final de este tiempo, el volumen se había  
reducido a vacío y en atmósfera de nitrógeno, hasta 50 -  
ml., y el producto deseado, que había precipitado, se re-  
cuperó por filtración.

Ejemplo III

2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

15 Se mantuvo a 100°C durante 1 hora, un total de 10  
g. de ioduro de furfurilo y un exceso molar de un 20% de  
2-mercaptopiridina-1-óxido, en una mezcla disolvente con-  
sistente en 200 ml. de di-n-butil-cetona y 40 ml. de di-  
metilformamida. A continuación, se disminuyó el volumen  
hasta un total de 50 ml., evaporando el disolvente a va-  
cío y en atmósfera de nitrógeno. El producto deseado pre-  
cipitó y se recuperó por filtración.

Ejemplo IV

2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

25 Se mantuvo a 50°C durante 10 horas, un total de 15  
g. de ioduro de 5-nitro-furfurilo y una porción equimo-  
lar de 2-mercapto-piridina-1-óxido, en 200 ml. de alcohol  
amílico, conteniendo 40 ml. de sulfóxido de dimetilo. A  
continuación, se redujo el volumen hasta 50 ml., por eva-  
poración en atmósfera de nitrógeno. El producto deseado

267391



precipitó y se recuperó por filtración.

Ejemplo V

2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

5 Se disolvió un total de 10 g. de 2-mercaptometilfu-  
rano, en 150 ml. de solución de etóxido de sodio, prepa-  
rada a partir de 5,7 g. de sodio. A esta mezcla se aña-  
dieron 22 g. de bromhidrato de 2-bromopiridina-1-óxido.  
10 La mezcla se puso a reflujo durante 2 horas y, a continua-  
ción, se dejó en reposo a la temperatura ambiente duran-  
te 72 horas. Se acidificó ligeramente con ácido acético  
glacial y, a continuación, se llevó a sequedad a vacío.  
El residuo se extrajo con acetonitrilo caliente, se con-  
centró el extracto hasta sequedad y el producto crudo se  
15 recriсталizó en mezcla de cloroformo-benceno, para pro-  
porcionar 9,2 g. de material blanco cristalino, P.F. --  
147-148°C. Los máximos de absorción de ultravioleta tu-  
vieron lugar a 241 y 310, una meseta a 265 y un mínimo a  
296 m $\mu$ .

Ejemplo VI

2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido.

25 Un total de 48 g. de fluoruro de 5-nitro-furfurilo  
se añadió, gota a gota y con agitación, sobre 38 g. de -  
2-mercapto-piridina-1-óxido, disueltos en 500 ml. de ace-  
tona a reflujo. Después de 4 horas de período de reflujo,  
se evaporaron las 3/4 partes del disolvente en atmósfera  
de nitrógeno. El sólido precipitado se filtró durante 12  
horas a la temperatura ambiente. Después de secado, pesó  
30 45,9 g. Se recuperaron otros 9 g. adicionales a partir -



del filtrado. El producto crudo se descompuso a 160-165°C. Por recristalización en etanol se elevó el punto de descomposición hasta 175°C.

#### Ejemplo VII

##### 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido.

Una mezcla de 464 g. de clorhidrato de 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina-1-óxido y 325,5 g. de cloruro de 5-nitro-furfurilo, en 3350 ml. de metanol, se mantuvo a una temperatura comprendida entre 20°C y 36°C, mientras se añaden 269 ml. de hidróxido amónico concentrado. Se agitó la mezcla durante una hora, a lo largo de cuyo tiempo, precipitó el producto deseado. Se recuperó por filtración, se lavó con metanol y se secó. El rendimiento de producto con P.F. de 173,5-174°C. (d), fué de 69,2% del teórico.

#### Ejemplo VIII

##### 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

Una mezcla de 1 mol de bromhidrato de 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina-1-óxido y 1,1 moles de ioduro de furfurilo, se recogió en 3 litros de metanol y se mantuvo a 0°C, mientras se añadía una porción equimolar de carbonato sódico en solución acuosa al 10%. Se agitó la mezcla durante 6 horas a esta temperatura, y se recuperó por filtración el producto deseado.

#### Ejemplo IX

##### 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

Una mezcla de 1 mol de la sal de ácido sulfúrico -

267391



5 del 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina-1-óxido, y una porción equimolar de bromuro de 5-nitrofurfurilo, se recogió en 3 litros de una mezcla 1:1 de sulfóxido de dimetilo y n-pentanol, manteniéndose a 50°C mientras se añadía un 1% en exceso de carbonato cálcico sólido. La mezcla se agitó durante media hora a esta temperatura y el producto deseado se recuperó por filtración después de un enfriamiento hasta aproximadamente 5°C.

10 Ejemplo X

2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

15 Una mezcla de 1 mol de la sal del ácido nítrico del 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina-1-óxido y una porción equimolar de cloruro de furfurilo, se recogió en 3 litros de etanol y se mantuvo a 25-30°C, mientras se añadía una porción equimolar de bicarbonato sódico. La mezcla se agitó durante media hora a esta temperatura, y el producto deseado se recuperó por filtración.

20 Ejemplo XI

2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

25 Una mezcla de 1 mol de la sal del ácido fosfórico de 2-(2'-imidazolinilmercapto)-piridina-1-óxido y una porción equimolar de bromuro de 5-nitrofurfurilo, se recogió en 3 l. de dimetilformamida y se mantuvo a 20-30°C, mientras se añadía una porción equimolar de trietilamina. La mezcla se agitó durante 2 horas a esta temperatura, y el producto deseado se recuperó por filtración.

Ejemplo XII

30 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido

267391



Una mezcla de 1 mol de clorhidrato de 2-(2'-imidazolilmercapto)-piridina-1-óxido y una porción equimolecular de bromuro de 5-nitrofurfurilo, se recogió en 3 litros de propanol y se mantuvo a 20-30°C, mientras se añadía un 1% de exceso de hidróxido amónico concentrado. La mezcla se agitó durante 3 horas a esta temperatura y el producto deseado se recuperó por filtración.

#### Ejemplo XIII

##### Preparación de sales ácidas de adición.

Se preparó el bromhidrato de 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido, recogiendo un total de 5 g. de 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido, en 100 ml. de cloruro de etileno, y burbujeando bromuro de hidrógeno anhidro, en corriente lenta, a través de la mezcla durante 2 horas y, aproximadamente, a 25°C. El producto deseado se formó y se recuperó por filtración.

El sulfato de 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido se preparó recogiendo un total de 10 g. de 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido, en 150 ml. de éter y añadiendo una porción equimolar de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C aproximadamente, y el disolvente se separó a vacío, para dejar como residuo el producto deseado.

De manera semejante, se prepararon otras sales ácidas de adición, incluyendo el clorhidrato, el iodhidrato, el fosfato, el citrato y el fluoruro.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en E.U.A., el 17 de Mayo de 1960, bajo el número 29.564 y 28 de Febrero de 1961, número 92.174, se acoge



a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

10

12.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto elegido del grupo consistente en 2-(5'-nitro-2'-furfuril mercapto)-piridina-1-óxido y 2-(2'-furfuril mercapto)-piridina-1-óxido, que comprende (A) hacer reaccionar 2-mercapto-piridina-1-óxido con un miembro elegido del grupo consistente en un haluro de furfurilo y un haluro de 5-nitro-furfurilo, llevándose a cabo la reacción a una temperatura entre unos 50 y unos 100° C durante un período entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 horas, o (B) añadir hasta un exceso 1% molar de un reactivo alcalino con un índice  $pK_b$  mayor de 4,74 en solución acuosa a una mezcla reaccionante de una sal de adición de ácido de 2-(2'-imidazolinil mercapto)-piridina-1-óxido y un compuesto elegido del grupo consistente en un haluro de furfurilo y un haluro de 5-nitrofurfurilo, en el cual el átomo de halógeno tiene un peso atómico mayor de 19, en un sistema disolvente elegido del grupo consistente en un alcohol que contiene hasta 5 átomos de carbono, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida y mezclas de los mismos, mientras la temperatura de reac-

15

20

25

30

267391



ción se mantiene entre 0 y 50° C., empleándose hasta un exceso molar del 10% de cualquiera de los reaccionantes.

5 2º.- Un procedimiento según el punto 1º (A) en el cual la reacción se lleva a cabo en un medio elegido del grupo consistente en un disolvente de alcohol inferior y un disolvente de cetona que contiene hasta 9 átomos de carbono.

3º.- Un procedimiento según el punto 1º (B) en el cual el átomo de halógeno es bromo, cloro o yodo.

10 4º.- Un procedimiento según el punto 1º (B) en el cual la sal de adición de ácido es un clorhidrato, bromhidrato o sal de ácido sulfúrico.

15 5º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1º (B), 3º o 4º, en el cual el reactivo alcalino se elige del grupo consistente en hidróxido amónico, trietilamina y bases nitrogenadas o sales hidrolizables en solución acuosa para formar soluciones alcalinas.

20 6º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos anteriores, en el cual el producto obtenido en forma de la base libre se trata con un ácido no tóxico adecuado para obtener la sal correspondiente por adición de ácido.

25 7º.- Un procedimiento según los puntos 1º A o 2º, en el cual se obtiene 2-(5'-nitro-2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido, haciendo reaccionar 2-mercapto-piridina-1-óxido con un reactivo elegido del grupo consistente en cloruro de 5-nitro-furfurilo y yoduro de 5-nitro-furfurilo.

30 8º.- Un procedimiento según los puntos 1º A o 2º, en el cual se obtiene 2-(2'-furfurilmercapto)-piridina-1-óxido haciendo reaccionar 2-mercaptopiridina-1-óxido -

267391



con un miembro elegido del grupo consistente en bromuro de furfurilo y yoduro de furfurilo.

92.- Un procedimiento para la preparación de compuestos antipatógenos.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

SEP 1951

*[Handwritten signature]*