



26 806 8

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DOTADA DE PROPIEDADES ANTICOCIDICAS TRAS SU ADMINISTRACION A AVES".

a favor de

THE NORWICH PHARMACAL COMPANY

domiciliado en 17 Eaton Avenue, Norwich, New York, EE.UU.

INVENTOR: Cornell Alvin Johnson, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD: Solicitud de Patente USA Nº 35.424 del 13 de Junio de 1960.

---AR---



26 806 8

5 Esta invención se relaciona con composiciones terapéuticas y está dirigida a la provisión de nuevas composiciones dotadas de propiedades terapéuticas y nuevos métodos de combatir enfermedades con ellas. Está mas particularmente relacionada con composiciones anticoccídicas que comprenden 5-nitrofurfurilidenocarbazatos adaptados para su administración a aves en forma de alimento o agua potable, y con el control de la coccidiosis en los pollos mediante su empleo.

10 La enfermedad de las aves a la que comúnmente se hace referencia por "coccidiosis" se halla muy extendida. Es producida por especies del género Eimeria. Un miembro particularmente nocivo es la Eimeria tenella, que se aloja en el ciego de los pollos y es la causante de severas y a menudo fatales infecciones. La morbilidad y mortalidad producidas por esta infección crea una gran pérdida económica en manadas de aves si se dejan de tratar y observar. Particularmente desagradable en relación con esta enfermedad es el aspecto de los excrementos sanguinolentos de los pollos, provocado por la ruptura de su tejido mucoso cecal.

15 En la última década se han creado varias drogas que poseen propiedades anticoccídicas, pero ninguna de ellas se halla libre de algún inconveniente. Aparte de la actividad anticoccídica por sí misma, han de considerarse otros factores tales como tolerancia a niveles eficaces de dosificación de la droga, eficiencia y conversión de la alimentación resultantes cuando se emplea una dieta que contenga drogas, aparición de mutaciones resistentes a la droga, efecto de la droga sobre la producción de huevos y capacidad de empolladura, permisible desarrollo de una inmunidad natural en presencia de la droga, actividad a niveles tolerables para combatir y vencer infecciones masivas a veces encontradas y economía del tratamiento.

20 Yo he descubierto la posibilidad de combatir a la coccidiosis en las aves por medio de ciertos 5-nitrofurfurilidenocarbazatos que pueden

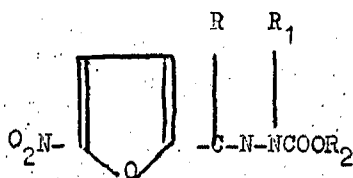
25

30



26 806 8

combinarse con alimentos o incorporarse en el agua potable dada a las aves, de manera que tal alimento o bebida sirva de vehículo inerte de aquéllos. Estos nitrofuranos son totalmente tolerables a efectivos niveles de dosificación; pueden emplearse durante prolongados períodos de tiempo con un efecto generalmente beneficioso sobre el desarrollo y crecimiento de las aves; son sustancialmente atóxicos y comparativamente económicos. Son fácilmente consumidos por las aves cuando se combinan con el alimento de las mismas o cuando se incorporan al agua potable que aquéllas beben. Los nitrofuranos que yo empleo en la práctica de mi invención pueden representarse por la siguiente fórmula:



en la que R es seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y metilo, R₁ del grupo consistente en hidrógeno, metilo e hidroxietilo, y R₂ del grupo consistente en -C₂H₅, -CH₂CH₂OH, $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CHCH}_2\text{OH} \end{array}$ y -CH₂CH₂Cl.

Aunque cada uno de los 5-nitrofurfurilidenocarbazatos incluidos dentro de la serie empleada en la práctica de mi invención se distingue por su actividad anticoccídica, los respectivos miembros de la serie difieren bastante entre sí en grado de efectividad anticoccídica. El miembro que yo prefiero ahora usar es el 5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2-hidroxietilo.

De acuerdo con mi invención, el miembro seleccionado de la serie es íntimamente mezclado, como ingrediente activo, con un vehículo inerte. Entre los vehículos sólidos comúnmente usados figuran caparazones de ostras molidos, arcilla de atapulgita, alimentos comerciales para aves, urea, harina de maíz, maíz molido, harina cítrica, residuos de fermentación y granos de destilador. En la práctica de esta versión de



68068

5 mi invención, la mezcla del ingrediente activo con un vehículo se efectúa por métodos comúnmente usados tales como agitación, volteo y molido. De esta manera es posible preparar composiciones de variable concentración para adaptarse a necesidades o deseos particulares. Pueden prepararse mezclas preglas que contengan del 1 al 50% por peso del ingrediente activo. Tales concentrados pueden añadirse y distribuirse uniformemente en las raciones destinadas a las aves para proporcionar unos deseables niveles de droga del 0,0055 al 0,022% por peso.

10 En la práctica de mi invención, en la que se emplea un vehículo sólido, yo prefiero emplear una composición que comprenda un alimento para las aves que lleve incorporado una cantidad efectiva de ingrediente activo. Para el control profiláctico de la coccidiosis, la cantidad de ingrediente activo es extremadamente pequeña, sirviendo bien una dosis diaria del 0,005% por peso del alimento consumido. Sin embargo, 15 para unos resultados óptimos prefiero un nivel comprendido dentro de las proporciones del 0,0075 al 0,011% por peso. En el caso de una irrupción fulminante de la enfermedad, pueden emplearse superiores concentraciones, del orden del 0,015 al 0,022% por peso aproximadamente.

20 En la práctica de mi invención en que se emplee como vehículo el agua potable, prefiero una concentración de ingrediente activo del 0,0055 al 0,0075% por peso. Esta versión de mi invención es especialmente valiosa y deseable cuando las aves se hallan a dieta sólida y continúan tomando una cantidad normal de agua.

25 Los 5-nitrofurfurilidenocarbazatos que yo empleo en la práctica de mi invención pueden obtenerse fácil y muy económicamente. Su preparación implica la interacción de un 5-nitro-2-carbonilfurano, o un derivado funcional del mismo fácilmente hidrolizable en él, con el carbazato apropiado o un producto de condensación carbonilo del mismo cuyo grupo carbonilo sea fácilmente cambiado por el grupo 5-nitro-2-furano 30 carbonilo. El carbazato intermedio puede producirse de manera fácil.



26 806 8

Los métodos que pueden emplearse para la producción de los carbazatos intermedios comprenden los siguientes:

5 A. Se hace reaccionar hidrato de hidrazina, o una hidrazina sustituida que contenga un grupo hidrógeno reactivo, por ejemplo benzaldehído 2-hidroxietil hidrazona, con un agente alcoxycarbonilador tal como un carbonato de alquilo, carbonato de alquileno o clorocarbonato de alquilo, uniendo los reactivos con mezcla minuciosa y, si se desea, en presencia de un medio de reacción inerte tal como metanol. Si se desea acelerar la reacción, ha de suministrarse calor a la mezcla.

10 El producto de la reacción puede aislarse, si se desea, enfriando la mezcla de la reacción o destilándola a un volumen inferior, seguido de enfriamiento. El producto precipitado es recuperado por filtración.

15 B. La nitración de un éster de ácido carbónico N-sustituído, seguido de la reducción del grupo nitro sirve para producir un carbazato 2-sustituído. El ácido nítrico humeante es un nitrador adecuado. La reducción se lleva a cabo fácilmente, pudiéndose efectuar electrolíticamente usando, por ejemplo, un cátodo de mercurio, un ánodo de plomo y un cátolito de ácido sulfúrico al 10%.

20 Los carbazatos intermedios son fácilmente convertidos en sus derivados nitrofurfurilidénicos, mediante reacción con compuestos 5-nitro-2-furan carbonilos tales como el 5-nitro-2-furaldehído, metil 5-nitro-2-furil cetona o un derivado funcional de la misma fácilmente hidrolizable a ella tal como el diacetato u oxima. Preferiblemente, se añade una solución del compuesto nitrofurano carbonilo disuelto en un disolvente
25 tal como etanol a una solución acuosa del carbazato, calentándose brevemente la mezcla en presencia del ácido diluido, por ejemplo sulfúrico acético, clorhídrico, enfriado, y el producto precipitado se filtra y seca.

30 Los carbazatos hidroxilados son fácilmente convertidos en el correspondiente derivado clorado mediante tratamiento con un agente halogena-



26 806 8

dor tal como cloruro de tionilo, oxicloloruro de fosforo y similares.

Para que la preparacion de los 5-nitrofurfurilidenocarbazatos empleados como ingrediente activo en mis composiciones anticoccidicas pueda ser fácilmente asequible y entendida por los especialistas en la materia, se ofrecen los siguientes ejemplos ilustrativos.

Ejemplo I

5-nitro-2-furfurilidenocarbazato de etilo

Se añade una solución de 9,4 g de 5-nitro-2-furaldehído en 200 ml de etanol al 95% a una solución de 7 g de carbazato de etilo (Ber. 47. 2186 (1914) en 15 ml de agua. Se calienta la solución unos quince minutos sobre el baño de vapor de agua, se diluye con 40 ml de agua y luego se enfría. El precipitado amarillo de carbazato de N-(5-nitro-2-furfurilideno) es recogido en un embudo de Buchner y secado. La producción es de 15,2 g (99%). El producto puede recristalizarse de alcohol al 95%, p.f. 173-173,5°C.

Ejemplo II

2- $\sqrt{1}$ -(5-nitro-2-furil)-etilideno/carbazato de etilo

Se añade una solución de 13 g (0,084 molecula-gramo) de metil 5-nitro-2-furil cetona en 250 cm³ de etanol a una solución de 8,8 g (0,0845 molecula-gramo) de carbazato de etilo en 60 cm³ de agua. Se calienta la solución al baño de vapor de agua durante 30 minutos, luego se añaden 110 cm³ de agua y se enfría la mezcla. Se filtran 19,3 g (95%) de cristales amarillos que funden a 193-195°, y se secan. La recristalización a partir de etanol (50 cm³/g) dió una recuperación del 86% de material que fundió a 195-196°.

Ejemplo III

1-metil-2-(5nitro-2-furfurilideno)carbazato de etilo

A. N-metil N-nitro carbamato de etilo (1).- Se añaden 50 g de N-metil carbamato de etilo durante un periodo de 15 minutos a 100 ml de ácido nítrico humeante. Se mantiene la temperatura interna a 55°C mediante



26 806 8

la aplicacion intermitente de un baño de agua helada. Se continua la agitacion durante media hora mas. Luego se vierte la mezcla reactiva en 500 ml de agua helada. Se separa un aceite incoloro que finalmente se torna amarillo al reposar. Se extraeta el aceite con éter. Los extractos de éter combinados son lavados con solucion acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua. Después de que el extracto ha sido secado sobre sulfato cálcico anhidro, se separa el éter por destilación. El residuo es destilado al vacio 92-93°, 12 mm, produccion 55 g (76%).

5
10
15
20
B. 1-metil-2-(5-nitro-2-furfurilideno)carbazato de etilo.- Se reduce electroliticamente una solucion de 11,35 g (0,0795 molecula-gramo) de I en una pila que consta de un catodo de mercurio de 61 cm², catolito de 500 ml de SO₄H₂ al 10% con agitador, ánodo de plomo en dos copas porosas conteniendo SO₄H₂ al 10%. Se mantiene una corriente de 12,5 amperios durante 77 minutos (en teoría 61,5 min.) densidad de la corriente 0,205 amp/cm². La temperatura del catolito se mantiene a 5-10°C con un adecuado enfriamiento de la pila. Al final de la reduccion se filtra el catolito y se añade al filtrado claro una solucion de 8 g de 5-nitro-2-furaldehído en 50 ml de etanol al 95%. Al cabo de una hora se recoge en un embudo de Buchner el precipitado amarillo de 1-metil-2-(5-nitro-2-furfurilideno)carbazato de etilo, que se lava con agua y alcohol. La produccion es de 14,1 g (73,5%). El producto puede recristalizarse a partir de alcohol, (p.f. 145-146°C).

Ejemplo IV

1-(2-hidroxietil)-2-(5-nitro-2-furfurilideno)-carbazato de etilo

25
30
A 50 g (0,657 molecula-gramo) de hidroxietilhidrazina destilada en 125 cm³ de etanol se añaden durante 5 minutos 76 cm³ de benzaldehído en 125 cm³ de etanol mientras se mantiene la temperatura a 38-42°. Esta temperatura es mantenida durante 30 minutos al completarse la adicion. Durante 40 minutos se añaden a gotas 124 g (1,14 moleculas-gramo) de cloroformato de etilo a 35-40°. Se agita la reaccion durante



26 806 8

una hora despues de completarse la adicion. Se temple la mezcla reactiva con 880 cm³ de agua y se separa el aceite rojo, que se pone en un matraz con 100 cm³ de etanol, se añade una solución de 93 g (0,657 molecula-gramo) de 5-nitro-2-furaldehído en 100 cm³ de etanol y se refluye la mezcla durante 35 minutos. Después de tratar con carbón vegetal y de filtrar, se filtra la solución, se mezcla con éter y se seca. Se obtienen 71,5 g (40%) de producto, 1-(2-hidroxietyl)-2-(5-nitro-2-furfurilideno)-carbazono de etilo, que funde a 143-147°.

Ejemplo V

5-nitrofurfurilidenocarbazono de 2-hidroxietyl

A. Se añaden 900 g de carbonato de etileno, disueltos en 1 litro de metanol, a 500 g de hidrato de hidrazina (100%) con agitacion. Se refluye la mezcla durante 10 minutos. Al enfriarse, cristaliza el compuesto deseado, 2-hidroxi-etilcarbazono, que se filtra para dar el producto (84% de produccion) de un p.f. de 92-93° despues de su recristalizacion a partir de metanol.

B. Se añade una solución de 141 g de 5-nitro-2-furaldehído en 1 litro de alcohol a 120 g de carbazono de 2-hidroxietyl. Precipita un compuesto cristalino amarillo, que es filtrado. Despues de lavar con alcohol y agua, se seca el compuesto, obteniendose una produccion del 96 al 97% de la sustancia deseada, 5-nitrofurfurilidenocarbazono de 2-hidroxi-etilo, de un punto de fusion de 168°C.

Ejemplo VI

5-nitrofurfurilidenocarbazono de 2-cloroetyl

En un matraz de 250 cm³ provisto de un condensador de reflujo, se colocan 60 cm³ de cloruro de tionilo. A esto se añaden 6 g del compuesto preparado en el Ejemplo V. Se refluye la mezcla durante unos 30 minutos. Luego se enfría y el sólido que precipita es filtrado, lavado con benceno y alcohol y secado. Se obtienen 5,9 g de 5-nitrofurfurilidenocarbazono de 2-cloroetyl, con p.f. a 204°C.



26 806 8

Ejemplo VII

5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2-hidroxi-1-metiletilo

5 A. Se añade durante 8 minutos una solución de 102 g (1 molécula-gramo) de carbonato de propileno en 100 ml de metanol a 50 g (1 molécula-gramo) de hidrato de hidrazina al 100% y luego se calienta al reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar durante la noche, se filtra el sólido precipitado, se enjuaga con una mezcla de isopropanol y éter y se recristaliza dos veces a partir de cloroformo. La producción de carbamato de 2-hidroxi-1-metiletilo es de 22 g (16,5%) (p.f. 89-92°).

10 B. Se trata una solución de 27 g (0,2 molécula-gramo) del producto de A en 100 ml de alcohol con una solución de 28 g (0,2 molécula-gramo) de 5-nitro-2-furaldehído en 100 ml de etanol. Después de agitar durante 15 minutos y enfriar durante la noche, se filtra el precipitado y se recristaliza a partir de 550 ml de isopropanol. La producción de 5-nitrofurfurilideno-carbazato de 2-hidroxi-1-metiletilo es de 15 40,5 g (79%), (p.f. 155-175°).

Ejemplo VIII

5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2,3-dihidroxi-propilo

20 A. Se añade con vigorosa agitación una solución de 118 g (1 molécula-gramo) de carbonato de glicerina en 100 ml de metanol a 50 g (1 molécula-gramo) de hidrato de hidrazina al 100% durante 5 minutos y luego se calienta al reflujo durante 15 minutos. Al enfriarse la solución, precipitó un sólido blanco que se filtró, enjuagó con una mezcla de metanol y éter y recristalizó a partir de etanol. La producción de carbazato de 2,3-dihidroxi-propilo fue de 70 g (47%) (p.f. 106-110°).

25 B. El producto de A (50 g, 0,33 molécula-gramo) en una mezcla de 175 ml de alcohol y 120 ml de agua es añadido a 47 g (0,33 molécula-gramo) de 5-nitro-2-furaldehído en 175 ml de etanol. Después de calentar sobre el baño de vapor de agua, se concentra la solución al vacío en un aceite rojo que gradualmente cristaliza al reposar. Se tritura el sólido 30 con isopropanol y luego se recristaliza a partir de acetonitrilo. La

26 806 8^{24 AGO}

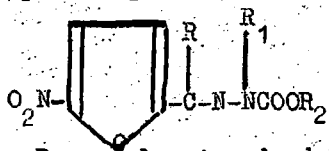


produccion de 5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2,3-dihidroxipropilo es de 38 g (42%) (p.f. 138-140°).

REIVINDICACIONES

En resumen: La Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Método para la preparacion de una composición dotada de propiedades anticoccídicas tras su administración a aves, que comprende la combinación del 0,0055 al 0,022% aproximadamente por peso de la misma de un compuesto químico representado por la fórmula



en la que R es seleccionado del grupo consistente en H- y -CH₃; R₁ es seleccionado del grupo consistente en -H, y -CH₃ y CH₂CH₂OH; y R₂ es seleccionado del grupo consistente en -C₂H₅, -CH₂CH₂OH, CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₂ y CH₂CH₂Cl y un vehículo comestible.

2ª.- Método según las reivindicacion 1, en el que el compuesto químico es 5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2-hidroxietilo.

3ª.- Método según la reivindicacion 1, en el que el compuesto químico es 5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2-hidroxi-1-metiletilo.

4ª.- Método según la reivindicacion 1, en el que el compuesto químico es 5-nitrofurfurilidenocarbazato de etilo.

5ª.- Método según la reivindicacion 1, en el que el compuesto químico es 5-nitrofurfurilidenocarbazato de 2-cloroetilo.

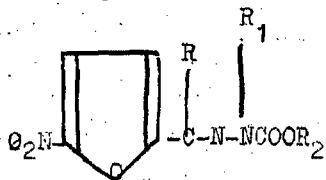
6ª.- Metodo según la reivindicacion 1, en el, que el compuesto químico es 1-metil-2-(5-nitrofurfurilideno)carbazato de etilo.

7ª.- Método para la preparacion de un concentrado adaptado para su combinacion con un alimento para aves que proporcione una composición dotada de propiedades anticoccídicas tras su administración a aquéllas, que comprende la combinación de un alimento para aves con el 1 al 50% aproximadamente por peso del mismo de un compuesto químico represen-



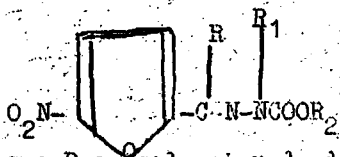
26 806 8

tado por la siguiente fórmula:



5 en la que R es seleccionado del grupo consistente en H- y -CH₃; R₁ es seleccionado del grupo consistente en -H, -CH₃ y CH₂CH₂OH; y R₂ es seleccionado del grupo consistente en -C₂H₅, -CH₂CH₂OH -CHCH₂OH, -CH₂CHOHCH₂OH y -CH₂CH₂OH.

10 8.- Método para combatir la coccidiosis, que comprende la administración a un huésped susceptible a tal enfermedad y sujeto a ella, de una composición consistente en un vehículo seleccionado del grupo consistente en alimento para ave y agua potable para las mismas, que lleva mezclado con él del 0,0055 al 0,022% aproximadamente por peso del mismo de un compuesto químico representado por la siguiente fórmula:



15 en la que R es seleccionado del grupo consistente en H- y -CH₃; R₁ es seleccionado del grupo consistente en -H, -CH₃ y -CH₂CH₂OH; y R₂ es seleccionado del grupo consistente en -C₂H₅, -CH₂CH₂OH, CH₃CH₂CHOHCH₂OH y -CH₂CH₂OH.

20 9.- Método según la reivindicación 8, en el que del 0,0075 al 0,0-11% aproximadamente por peso de dicho compuesto es combinado con la citada agua potable para las aves.

25 10.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION DOTADA DE PROPIEDADES ANTICOCIDICAS TRAS SU ADMINISTRACION A AVES.

30 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria que consta de once paginas mecanografiadas.

Madrid, 8 junio 1961
ALFONSO UNGRIA