

P.- 33.054

B 358.542-C



331033

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 9 de Septiembre de 1.966, con el nº. 331.033

en

E S P A Ñ A

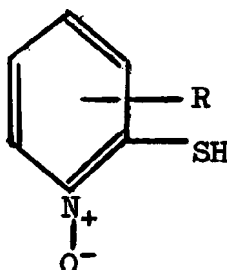
por DIEZ años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE METALES PESADOS DE 1-OXIDOS DE 2-MERCAPTOPIRIDINA"

=====

La presente invención se refiere a, y tiene por objeto proporcionar: (A) derivados de metales pesados de 1-óxidos de 2-mercaptopiridina, I, de fórmula general:





donde R es un miembro de la clase que consta de hidrógeno, alcohol inferior, alcoxi inferior y halógeno; y (B) métodos para prepararlos.

5 Los derivados de la presente invención son activos contra un amplio grupo de microorganismos, como lo indican los siguientes espectros "in vitro" (incluyéndose, para comparación, datos del agente antibacteriano ácido aspergílico):

.....
.....
.....
.....
.....

Tabla 2

Actividad fúngica

Concentración inhibidora de microorganismos, µg/ml												
Microorganismo	Control	Derivado de 1-óxido de 2-mercaptopiridina										
		Cúprico	de man- ganeso	ferro so	Férrico	mer- cúrico	de plata so	de anti- monio toso	cobal toso	de bis- plomo muto		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	12,5	3	1,6	3,1	1,5	1,6	0,8	0,8	0,8	1,6	3,1	0,8
<i>Aspergillus niger</i>	3,1	25	1,6	13	3,1	3,1	1,6	0,8	0,8	3,1	3,1	1,6
<i>Microsporium canis</i>	-	-	3,1	13	6,3	1,6	3,1	1,6	0,8	3,1	6,3	3,1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	-	-	0,8	6,3	1,5	1,6	1,6	0,8	0,8	0,8	3,1	0,8
<i>Candida albicans</i>	50	100+	3,1	13+	13	6,3	6,3	13	13	13+	13+	13+
<i>Microsporium audouini</i>	3,1	3	0,8	1,6	13	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	1,6	0,8
<i>Phodotricula glutinis</i>	3,1	6	1,6	13+	13+	6,3	1,6	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	1,6	3	0,8	3,1	6,3	3,1	1,6	0,8	0,8	0,8	1,6	13
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	3,1	3	0,8	3,1	1,5	1,6	0,8	0,8	0,8	0,8	1,6	0,8
<i>Fusarium bulbigenum</i>	50	25	3,1	13+	13	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	6,3
<i>Ceratostomella ulmi</i>	3,1	3	0,8	1,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
<i>Penicillium notatum</i>	12,5	3	1,6	13	6,3	3,1	1,6	0,8	0,8	3,1	3,1	1,6

+ 8-hidroxiquinolina





Ensayos adicionales "in vitro" muestran que una dosis de 10 ppm del derivado de hierro, cinc, cobalto, plomo o bismuto de la invención produce un 100% de inhibición de *Aspergillus niger*, y el derivado de manganeso, mercuríco, de plata o de antimonio es eficaz en concentraciones aún menores. Los ensayos de los derivados de la invención antes mencionados (y de la sal de cobre) muestran que se obtiene una inhibición total de *Chacetonium globosum*, *Myrothecium verrucaria* y *Aspergillus terreus*, cuando los derivados están presentes en concentraciones de 2,5 ppm o menos, 5,0 ppm o menos, y 10 ppm o menos, respectivamente.

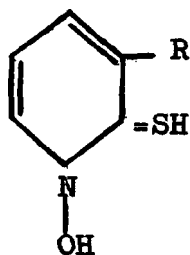
Dado que los derivados de la invención poseen amplios espectros antibacterianos y fungicidas, son utilizables en agricultura contra las enfermedades de las plantas (por ejemplo contra la *Peronospora* que crece en las vides), como conservadores (por ejemplo en cuero, papel e impresos), y (especialmente) en plásticos y telas, para dejarlos a prueba de ataque por el mildiú u otros hongos. En la protección de telas (por ejemplo) con los derivados de la invención, el derivado se puede aplicar a, y/o incorporar en, la tela, de un cierto número de formas, Por ejemplo, se puede impregnar la tela con los derivados, o con uno de sus restos o radicales (según se explica más adelante), entre otras formas por empapamiento o pulverización. Así, la tela se puede impregnar con un 1-óxido de 2-mercaptopiridina (I) o una sal soluble del mismo, empapándola en una solución del mismo; y la tela impregnada se trata luego con una solución de un compuesto soluble del metal pesado deseado; y también se puede usar la inversa de es-



te método. Sin embargo, preferiblemente, la tela se trata sucesivamente con una solución acuosa de una sal de metal alcalino de I, y con una sal de metal pesado sustancialmente soluble en agua.

5 Los derivados de la invención son también agentes quimioterapéuticos valiosos, entre otras cosas, como fungicidas en el tratamiento de la dermatofitosis pedis. Para este fin se emplearía, por ejemplo, un derivado cúprico de 1-óxido de 2-mercaptopiridina, con un vehículo, diluyente o base adecuado, por ejemplo almidón, talco, silicato de 10 magnesio u otro vehículo, para formar un polvo para espolvorear. Cuando se desee emplear los derivados en forma de ungüentos, el derivado (por ejemplo el derivado de cinc de 1-óxido de 2-mercaptopiridina) se incorpora en una base 15 adecuada para ungüento (por ejemplo una base hidrófila usual para ungüentos).

Los derivados de la invención se pueden preparar por un método que comprende someter a interacción un 20 1-óxido de 2-mercaptopiridina (I), preferiblemente una sal soluble del mismo (por ejemplo su sal sódica, potásica o amónica) con un compuesto soluble del metal pesado deseado (II), en un disolvente de los reaccionantes, y recuperar el producto de reacción. (El reaccionante I puede estar en 25 equilibrio tautómero con la N-hidroxi-2-piridinotona correspondiente, es decir:



30



Esta tautomería no se indicará en lo sucesivo, entendiéndose se que se incluye tal forma tautómera (por ejemplo N-hidroxi-2-piridinotona) cuando se alude a los compuestos de la invención, ya sea por una fórmula tal como I, o por un nombre tal como 1-óxido de 2-mercaptopiridina).

5

Entre los ejemplos de compuestos I utilizables se incluyen los siguientes (entre otros) y sus sales solubles: 1-óxido de 2-mercaptopiridina, 1-óxido de 3 (4, 5 ó 6)-etoxi-2-mercaptopiridina, 1-óxido de 2-mercapto-3 (4, 5 ó 6)-metilpiridina, 1-óxido de 2-mercapto-3 (4, 5 ó 6)-metoxipiridina, 1-óxido de 3 (o 5)-bromo-2-mercaptopiridina, 1-óxido de 2-mercapto-3 (4, 5 ó 6)-etilpiridina, 1-óxido de 3 (o 5)-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido de 3 (4, 5 ó 6)-butoxi-2-mercaptopiridina. (véase por ejemplo en JACS, 70, 4362, la preparación de 1-óxidos de 2-mercaptopiridina sustituidos; y la Patente EE.UU. nº. 2.686.786, de 17 de Agosto de 1954).

10

15

20

25

Entre los compuestos reaccionantes de metal pesado (II) utilizables en la práctica de la invención, se incluyen las sales en las que el grupo metal pesado es (entre otros) cobre, hierro, manganeso, estaño, mercurio, cobalto, cromo, arsénico, antimonio, plomo, oro, cadmio, níquel, plata, bismuto y cinc (incluyendo en el término metal pesado, tal como aquí se emplea, los no metales pesados de carácter metálico, tal como el arsénico). Los reaccionantes II pueden ser, entre otros, nitratos, acetatos, sulfatos y (preferiblemente) haluros.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de la invención.



Ejemplo 1

Preparación del derivado de manganeso de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

5 Una solución de 0,99 g (0,005 M) de cloruro de manganeso tetrahidratado en 50 cc de agua se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido amarillo, precipita inmediatamente, y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, 10 aproximadamente 1,3 g.

Ejemplo 2

Preparación del derivado de níquel de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

15 Una solución de 1,18 g (0,005 M) de cloruro de níquel hexahidratado en 50 cc de agua se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido marrón, precipita inmediatamente, y se filtra, se lava 20 con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 1,26 g.

Ejemplo 3

Preparación del derivado férrico de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

25 Una solución de 1,35 g (0,0033 M) de nitrato férrico en 50 cc de agua, que contiene aproximadamente 10 cc de HNO_3 al 10%, se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de NaOH N. 30 El producto, un sólido azul, precipita inmediatamente, y



se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 1,33 g.

Ejemplo 4

5 Preparación de los derivados ferrosos de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

Una solución de 0,85 g (0,005 M) de FeSO_4 (86%) en 50 cc de agua, que contiene 15 cc de H_2SO_4 al 10%, se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido verde, precipita y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 1,15 g.

Ejemplo 5

15

Preparación del derivado mercúrico de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

Una solución de 1,59 g (0,005 M) de acetato mercúrico en 50 cc de agua se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido blanco, precipita y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 2,13 g.

Ejemplo 6

25

Preparación de los derivados mercuriosos de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

Una solución de 2,8 g (0,01 M) de $\text{HgHO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en 50 cc de agua, que contiene aproximadamente 15 cc de HNO_3 al 10%, se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M)



de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido gris, precipita y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 2,67 g.

5

> Ejemplo 7

Preparación del derivado de plata de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

Una solución de 1,69 g (0,01 M) de nitrato de plata en 50 cc de agua se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico. El producto, un sólido blanco, se filtra y se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 2,41 g.

15

Ejemplo 8

Preparación del derivado áurico de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

Una solución de 3,03 g (0,01 M) de cloruro de oro en 50 cc de agua se añade a una solución de 3,81 g (0,03 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 30 cc de hidróxido sódico normal. El sólido que precipita se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire.

25

Ejemplo 9

Preparación del derivado de antimonio de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

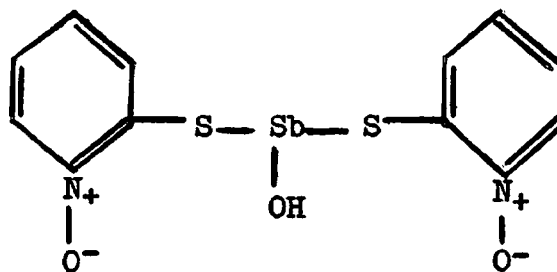
Una solución de 0,76 g (0,0033 M) de tricloruro de antimonio en 50 cc de agua, que contiene aproximadamente 15 cc de HCl al 20%, se añade a una solución de

30



1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido blanco, precipita inmediatamente, y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 1,3 g. (Por análisis, parece que 2 moles de 1-óxido de 2-mercaptopiridina reaccionan con 1 mol del compuesto de antimonio). Se cree que el producto tiene la fórmula siguiente:

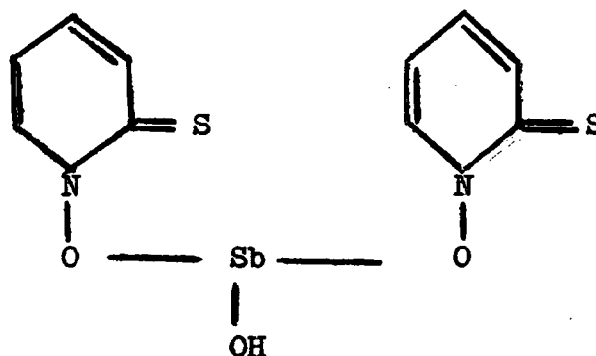
10



15

o bien

20



25

(Se cree que los derivados de bismuto y arsénico tienen una estructura correspondiente).

Ejemplo 10

Preparación del derivado de antimonio de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

30

Una solución de 2,99 g (0,01 M) de pentacloru



ro de antimonio en 100 cc de agua, que contiene aproxima-
 damente 50 cc de HCl al 20%, se añade a una solución de
 6,35 g (0,05 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 50 cc
 de hidróxido sódico normal. El sólido que precipita se
 5 filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al
 aire.

Ejemplo 11

10 Preparación del derivado cobaltoso de 1-óxido de 2-mer-
captopiridina

Una solución de 1,46 g (0,005 M) de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 50 cc de agua se añade a una solución de 1,27 g
 (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de hi-
 15 dróxido sódico normal. El producto, un sólido de color do-
 rado, precipita y se filtra, se lava con agua, alcohol y
 éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 1,35 g.

Ejemplo 12

20 Preparación del derivado de plomo de 1-óxido de 2-mercap-
topiridina

Una solución de 1,66 g (0,005 M) de nitrato
 de plomo en 50 cc de agua se añade a una solución de 1,27
 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 10 cc de
 hidróxido sódico normal. El producto, un sólido de color
 25 amarillo claro, precipita y se filtra, se lava con agua,
 alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente
 1,88 g.

Ejemplo 13

30 Preparación del derivado de bismuto de 1-óxido de 2-mer-



captopiridina

Una solución de 1,62 g (0,0033 M) de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en 50 cc de agua, que contiene 15 cc de HNO_3 al 10%, se añade a una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopyridina en 10 cc de hidróxido sódico normal. El producto, un sólido amarillo claro, precipita y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Peso, aproximadamente 1,69 g.

Ejemplo 14

Preparación del derivado arsénico de 1-óxido de 2-mercaptopyridina

Una solución de 1,81 g (0,01 M) de tricloruro arsénico en 50 cc de agua, que contiene aproximadamente 20 cc de HCl al 20%, se añade a una solución de 3,81 g (0,03 M) de 1-óxido de 2-mercaptopyridina en 30 cc de hidróxido sódico normal. El sólido que precipita se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire.

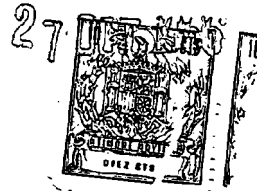
Ejemplo 15

Preparación del derivado cúprico de 1-óxido de 2-mercaptopyridina

Una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopyridina en 15 cc de alcohol se añade a una solución de 1,25 g (0,005 M) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en 100 cc de agua. El producto, un precipitado verde oscuro, se forma inmediatamente, y se filtra y se lava con agua, alcohol y éter. Peso, aproximadamente 1,3 g.

Ejemplo 16

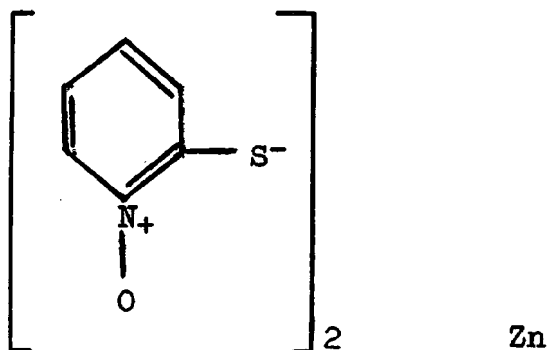
Preparación del derivado de cinc de 1-óxido de 2-mercapto-



piridina

Una solución de 1,27 g (0,01 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 15 cc de alcohol se añade a una solución de 1,44 g (0,005 M) de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ en 150 cc de agua. El producto, un precipitado blanco, se forma inmediatamente, y se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire. Pesa aproximadamente 1,3 g, y tiene la fórmula siguiente:

10



15

Usando los equivalentes molares de 1-óxido de 2-mercapto-6-metilpiridina o 1-óxido de 5-bromo-2-mercaptopiridina, en vez del 1-óxido de 2-mercaptopiridina del Ejemplo 13, se producen los derivados de cinc de los compuestos correspondientes, 6-metil y 5-bromo-sustituídos.

20

Ejemplo 17

Preparación del derivado de cadmio de 1-óxido de 2-mercaptopiridina

25

Una solución de 1,83 g (0,01 M) de cloruro de cadmio en 50 cc de agua se añade a una solución de 2,54 g (0,02 M) de 1-óxido de 2-mercaptopiridina en 20 cc de hidróxido sódico normal. El sólido que precipita se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca al aire.

30

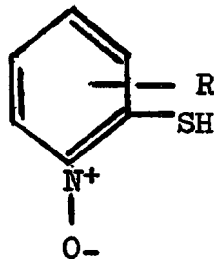


La invención se puede realizar de otras varias formas diversas, dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

N O T A

5 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

10 1.- Método que comprende someter a interacción un miembro de la clase que consta de un 1-óxido de 2-mercaptopiridina, de fórmula general:

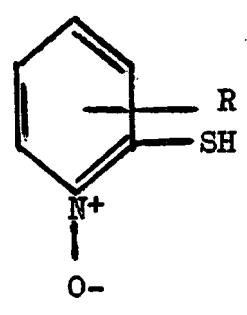


15 y sus sales solubles en álcali, donde R es un miembro de la clase que consta de hidrógeno, alcohol inferior, alcoxido inferior y halógeno, con un compuesto que contiene el metal pesado deseado, en un disolvente de los reaccionantes, y recuperar el producto de reacción, un derivado de metal pesado de un 1-óxido de 2-mercaptopiridina.

17 2.- Método según el punto 1, donde el 1-óxido



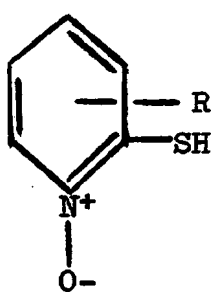
de 2-mercaptopiridina es una sal de metal alcalino de un 1-óxido de 2-mercaptopiridina, de fórmula general:



donde R es un miembro de la clase que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

5

3.- Método según el punto 2, que comprende so meter a interacción una solución acuosa de una sal de metal alcalino de un 1-óxido de 2-mercaptopiridina, de fórmula general:



donde R es un miembro de la clase que consta de hidrógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior y halógeno, con una so lución acuosa de una sal de metal alcalino, y recuperar el producto de reacción.

10

4.- Un método de preparación de derivados de metales pesados de 1-óxidos de 2-mercaptopiridina.

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an

27 OCT



tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

27 OCT. 1909

P. A.

Alberto de Eizaburu
Por Poder