



6

PATENTE DE INVENCION

Cas D 48.

354732

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
NITROFURANICOS DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA".

Solicitante: ESTABLISSEMENTS CLIN-BYLA, entidad francesa,
residente en: 20, rue des Fossés Saint-Jacques,
PARIS, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una nueva serie de compuestos químicos que presentan una gran actividad antibacteriana frente a un número elevado de gérmenes Gram-positivos o Gram-negativos y poseen igualmente una actividad

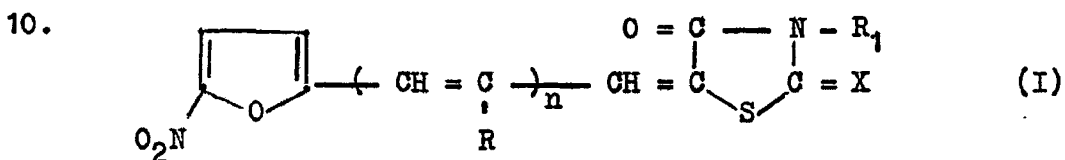
5.

21 NOV. 1954

antituberculosa notable; son igualmente capaces de inhibir el desarrollo de un gran número de hongos patógenos, tales como *Candida*, *epidermofitón* y *tricofitón*. Con tal fin estos productos son susceptibles de

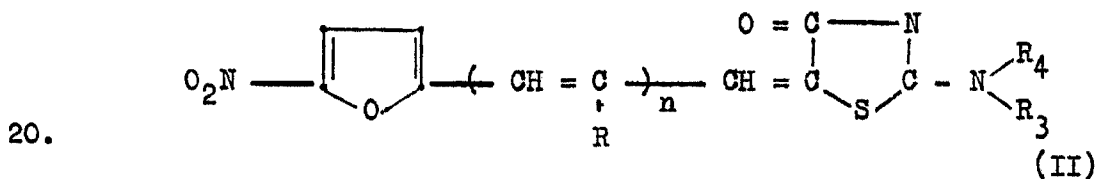
5. aplicaciones terapéuticas, tanto en medicina humana, como en el campo veterinario.

Estos productos son derivados nitrofuránicos que se les puede representar en general como ligados a la tiazolidona-4 y respondiendo entonces a la fórmula:



pero, en el caso particular en que X, cuyo significado será más explícitamente explicado a continuación, con-

15. tenga un átomo de nitrógeno unido al núcleo tiazólico, como ligados más bien a la tiazolidona-4, respondiendo entonces a la fórmula:



En las fórmulas que preceden:

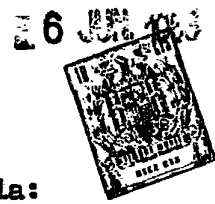
n es igual a 0 o 1

R designa un átomo de hidrógeno o de bromo,

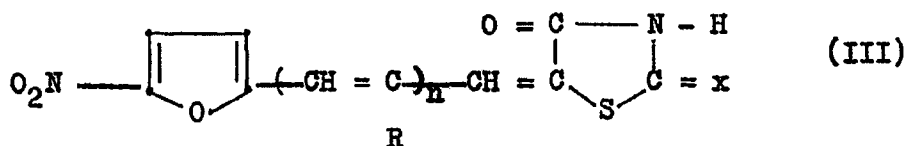
25. R₁ representa H o un radical alquilo o alquenilo, ramificado o no, sin sustituyente o portador, ya sea de un hidróxilo, de un halógeno o de una función ácida carboxílica libre, esterificada, amidificada o salificada por una base mineral u orgánica aceptable desde el punto



- de vista farmacéutico, o bien de una función amina primaria o secundaria libre o salificada por un ácido mineral u orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R_1 puede designar igualmente, ya sea un grupo alcóxicarbonilo directamente unido al átomo de nitrógeno o bien un radical azometino o incluso un radical cicloalquilo, arilo o aralquilo sin sustituyente o portador de uno o más sustituyentes del grupo del hidróxilo, de los halógenos de las funciones sulfemidas, nitro y ácidas carboxílicas salificadas o no, X designa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un radical imino = NR_2 , representando el símbolo R_2 un átomo de hidrógeno, un alquilo o alqueno ramificados o no, un cicloalquilo, un arilo, un aralquilo o un aril sulfonilo, con o sin sustituyentes o un resto semi-carbazonilo o guanidilo,
- R_3 y R_4 designan en la fórmula II, los representantes idénticos o diferentes del grupo constituido por el átomo de hidrógeno y los radicales alquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo con y sin sustituyentes, o incluso representan en conjunto un heterociclo.
- La invención comprende igualmente un procedimiento de preparación de los compuestos que responden a la fórmula I. Según este procedimiento se condensa un aldehído nitrofuránico, por ejemplo, el 5-nitro furfural, la β -(5-nitro-2-furil) acroleína o la α -bromo β -(5-nitro-2-furil) acroleína, ya sea con una tiazolidin-4-ona que porta un sustituyente en la posición 3 o bien con una tiazolin-4-ona que no lo lleva y, en este último caso, se hace si es preciso reaccionar el producto
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



de condensación que responde a la fórmula:



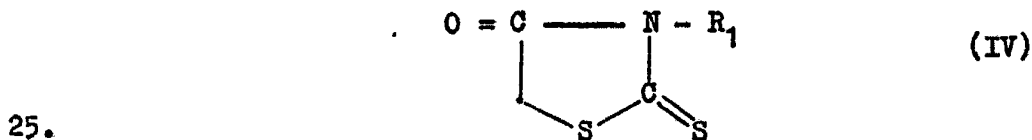
5. con uno o más compuestos propios para la introducción del sustituyente R_1 .

De este modo en particular, se puede, para introducir R_1 , hacer intervenir el formaldehído, eventualmente bajo la forma de un compuesto que allí da origen, ya sea solo, en vista de una hidroximetilación, o bien en compañía de una amina secundaria para una reacción de Mannich o incluso partir de un derivado halogenado $R_1\text{Hal}$, designando el símbolo Hal un átomo de halógeno, y hacerle reaccionar con una sal alcalina del compuesto III.

15. Ya es conocida la rodanina que tiene por fórmula:



así como la mayor parte de estos derivados que responden a la fórmula:



en la que R_1 tiene el significado diferente de H, indicado anteriormente. Los demás derivados IV pueden obtenerse por condensación de ácido monocloracético con un



ditiocarbamato alcalino, efectuándose el cierre del ciclo lactamo en caliente por un ácido mineral fuerte.

- La condensación de las rodaninas IV, con el aldehído nitrofuránico puede conducirse en presencia
5. de un agente deshidratante, tal como el acetato de sodio o el acetato de potasio anhidros en un diluyente único (por ejemplo, metanol, etanol o ácido acético) o, más corrientemente, en una mezcla de diluyentes (etanol y ácido acético por ejemplo). Se efectúa entonces por
10. calentamiento entre 60 y 100°C durante un espacio de tiempo variable, de 1 a 4 horas. Generalmente los productos de aldolización precipitan durante este espacio de tiempo; se aislan, después de refrigeración, por métodos habituales y eventualmente recristalizados en
15. los disolventes, tales como el nitrometano o la dimetilformamida.

- Quando los compuestos del tipo III para los que $R = H$, $n = 0$ o 1 y $X = S$ se ponen en presencia de formaldehído o de trioximetileno en solución en dimetilformamida y cuando se someten a un calentamiento moderado se obtienen, con buenos rendimientos, los derivados hidroximetilados correspondientes I ($R_1 = CH_2OH$). La presencia de un catalizador no es imprescindible; sin embargo, pueden añadirse trazas de bases orgánicas,
20. tal como la piperidina o la morfolina. El enlace que une el hidroximetilo con el nitrógeno cíclico no es muy estable y, cuando se calienta por encima de 120°C, se rompe liberando los productos de partida. Mediante tratamiento de los compuestos III ($X = S$) por cantidades
25. estequiométricas de formaldehído (o de trioximetileno)
- 30.

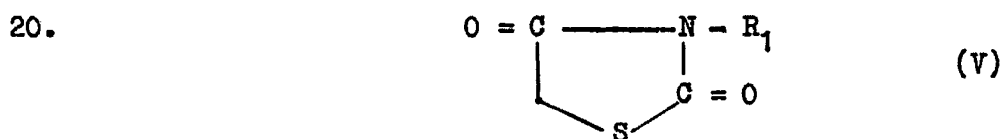


y, por ejemplo, de morfolina en suspensión en el etanol o en solución en la dimetilformamida, la base de Mannich se forma incluso a temperatura ambiente.

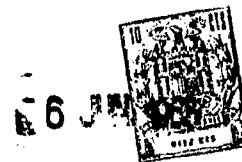
5. La tiazolidin-4-ona de partida puede también ser el producto que se obtiene tratando el ácido N-rodanil acético ($R_1 = -CH_2COOH$ en la fórmula IV) por cloruro de tionilo en solución bencénica y, después, haciendo reaccionar el cloruro de ácido así obtenido con amoníaco o una amina secundaria, tal como la pirrolidina o la morfolina o una hidrazida como la del ácido isonicotínico.
- 10.

15. La 3-amino rodanina ($R_1 = NH_2$ en la fórmula IV) permite fijar dos moléculas de aldehído nitrofuránico, una en posición 3 bajo forma de hidrazona en medio etanol-ácido mineral, la otra en posición 5 por una reacción de aldolización en el ácido acético en presencia de un acetato alcalino anhidro.

La tiazolidin-4-ona de partida, puede ser un derivado de la tiazolidina 2,4-diona.



25. En este caso si R_1 difiere de H, este sustituyente puede haber sido fijado sobre la tiazolidina 2,4-diona por mediación de una de sus sales alcalinas, generalmente la de potasio formada por tratamiento con potasa en solución en el etanol, a temperatura ambiente (la de sodio se obtiene de una forma análoga o por hidruro de sodio). Esta sal se condensa con un derivado halogenado

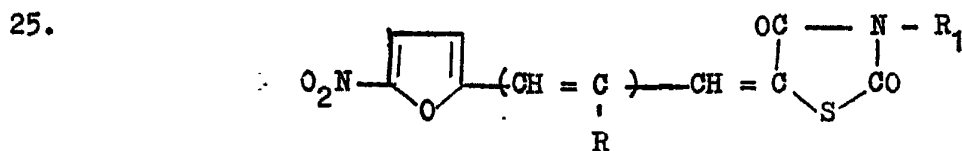
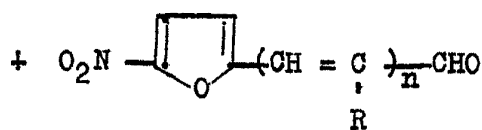
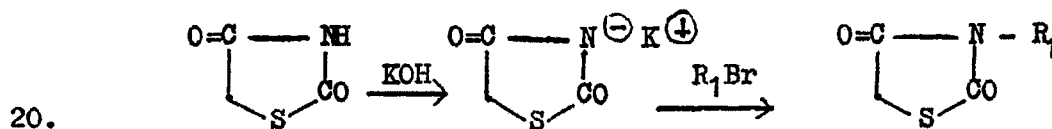


de R₁ con preferencia un bromuro o un ioduro, en solución, ya sea en el alcohol metílico o etílico a reflujo, o bien en la dimetil formamida a reflujo cuando estos halógenos son poco móviles. Los mismos derivados pueden obtenerse por otros medios, tales como la acción

5. del diazometano (si R₁ = CH₃) o de los sulfatos de dialquilo. La condensación con los aldehidos nitrofuránicos tiene lugar, generalmente, por calentamiento en

10. solución en el ácido acético, en presencia de acetato de sodio o de acetato de potasio anhidro a temperaturas próximas a 100°C hasta precipitación completa del producto de condensación. Después de refrigeración prolongada el sólido se aísla y se recristaliza en un disolvente elegido entre los siguientes: metanol, etanol,

15. ácido acético, dioxano o dimetilformamida. El esquema reaccional siguiente ilustra mejor la serie de las reacciones enumeradas:

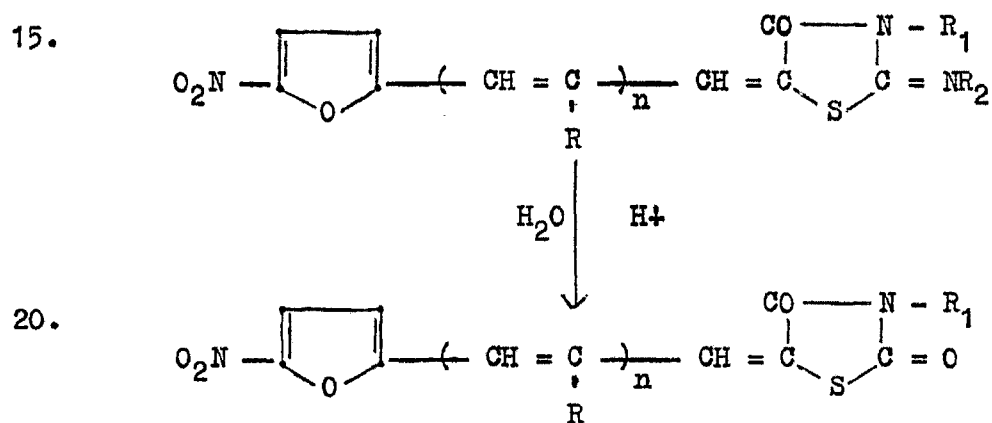


30. Cuando, en el producto final, R₁ debe ser diferente de H, es a veces preferible condensar la tiazol-

21 NOV. 1953



- lidina 2,4-diona sin sustituyentes en posición 3 con un aldehido nitrofuránico y transformar el producto, lo que se hace cuantitativamente, en una sal alcalina por una solución etanólica de potasa o de sosa a temperatura ambiente. La sal obtenida reacciona entonces rápidamente con los derivados halogenados de R₁ en solución en el metanol o el etanol a reflujo o mejor en la dimetilformamida próximo a 100°C. Después de la concentración del disolvente en vacío y del tratamiento con agua, los productos se obtienen con excelentes rendimientos. Otro procedimiento para obtener estos productos consiste en hidrolizar por un ácido mineral fuerte, durante varias horas, próximo a 100°C, los derivados 2-imino correspondientes según la ecuación:

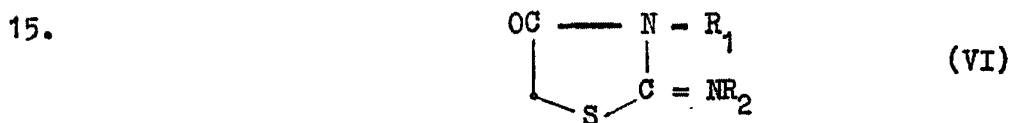


- Sin embargo, este método no da siempre resultados satisfactorios ya que, al lado del producto separado puede subsistir una proporción bastante importante de la materia primaria que no ha reaccionado. Como en la serie de las rodaminas los productos de condensación que conservan la posición 3 libre, son susceptibles de dar, en las mismas condiciones que sus homólogos, bases de



5. Mannich con aminas alifáticas, tales como la dimetilamina, la dietilamina y la dietanolamina o las ciclaminas como la pirrolidina, la piperidina, la morfolina, la piperazina o la 4-β-hidroxietil piperazina. Los diluyentes susceptibles de emplearse son el etanol (efectuándose la reacción en fase heterogénea), el dioxano o la dimetil formamida. El tratamiento con formaldehído conduce igualmente a los derivados hidroximetilados en posición 3, presentando estos productos la misma inestabilidad en caliente que sus homólogos derivados de la rodanina; en efecto, pierden un equivalente de formaldehído a partir de 120°C.
- 10.

Los derivados de la 2-imino tiazolidona-(4) o pseudo tichidantoina ($R_1 = R_2 = H$ en la fórmula VI):

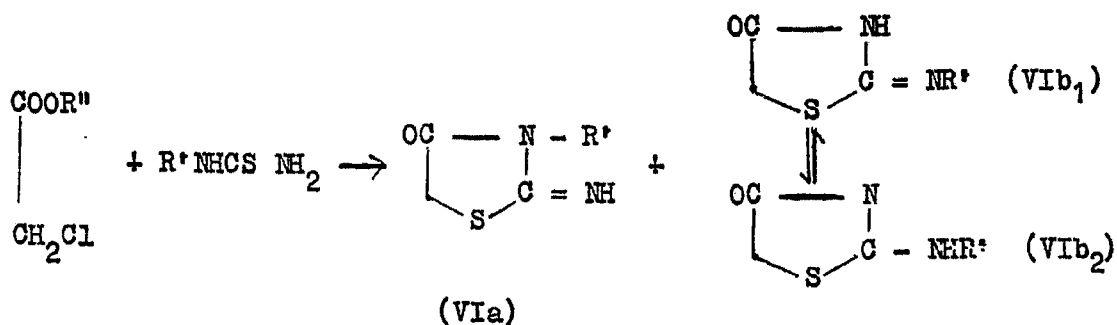


20. presenta la misma particularidad que los homólogos que acaban de ser descritos, a saber la reactividad nucleofila del metileno situado en posición 5 de donde procede la facilidad con la que dan la reacción de Knoevenagel con los aldehídos nitrofuránicos. Los compuestos del tipo VI anteriormente descritos se obtienen generalmente por condensación de las tioureas N,N'-disustituídas con el ácido monocloracético o uno de sus ésteres metílico y etílico. Por el contrario con una tiourea monosustituída puede obtenerse una mezcla de dos isómeros de posición VIa y VIb, pudiéndose encontrar este último en su giro en equilibrio entre dos formas tautómeras VIb₁
- 25.

24 NOV. 1960



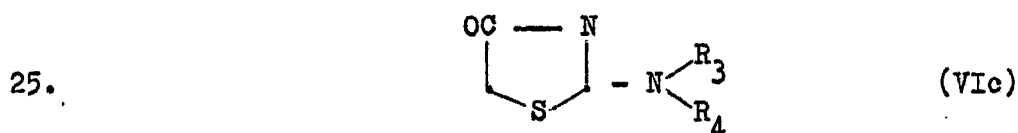
y VIb_2 , según la reacción:



10. Los resultados obtenidos concuerdan con aquéllos que ya han sido publicados y confirman el predominio de la forma 2-imino tiazolidona-(4) (VIb_1) cuando R' es un grupo arilo o acilo y la forma 2-amino 2-tiazolina-4-ona (VIb_2) cuando R' es un sustituyente alquilo, cicloalquilo o aralquilo. La metil tiourea conduce a cantidades generalmente comparables de los dos isómeros VIa y VIb_2 . Si se prolonga el tiempo de calentamiento para la heterociclización, el isómero VIa (forma lábil) puede transformarse en isómero VIb_2 , estable, que ha podido ser aislado con un buen rendimiento.

15. Las pruebas de estructura de los productos anteriores son proporcionados por estudios espectrograficos.

A partir de las tioureas disustituídas asimétricas solamente pueden existir la forma amina siguiente:



Igualmente pueden obtenerse los compuestos del tipo VIc tratando las sales de sodio o de potasio de los compuestos



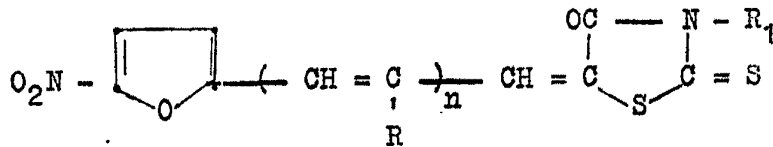
- monosustituídos ($-NH R_3$) por un agente de alquilación o mediante tratamiento de la rodanina por una amina secundaria (eventualmente una ciclamina secundaria). Todos estos tipos de productos se obtienen por condensación en caliente de las tioureas correspondientes con el ácido monocloracético o uno de sus ésteres metílico y etílico en un diluyente tal como etanol, propanol, butanol, ácido acético o incluso benceno. Según que se añada o no acetato de sodio o de potasio, el producto de ciclización se obtiene bajo la forma de base o de clorhidrato.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- Los derivados aril 2-sulfonilimino pueden obtenerse mediante tratamiento de la pseudo tiohidantoína por un cloruro de arilsulfonilo en la piridina. El derivado 2-semicarbazoniil se obtiene mediante tratamiento de la rodanina por la semicarbazida, según un procedimiento conocido. En cuanto al derivado 2-guanidil se le puede obtener por heterociclización del ácido tioglicólico con la cianoguanidina en solución acuosa en caliente. Las condensaciones de estos derivados son los aldehidos nitrofuránicos, pueden efectuarse en las condiciones ya citadas más arriba, a saber calentamiento en medio ácido acético en presencia de acetato de sodio o de acetato de potasio anhidros, hasta precipitación del producto esperado; el aislamiento y la purificación se efectúan igualmente según los mismos procedimientos. No es indispensable aislar las tiazolidin-4-onas antes de la condensación con el aldehido nitrofuránico, pudiendo efectuarse estas dos reacciones de heterociclización y condensación incluso simultáneamente. Estos productos



son susceptibles, cuando la posición 3 del ciclo es libre, de dar ciertas reacciones como las bases de Mannich, por ejemplo.

En las tablas siguientes se identifican los compuestos típicos que se obtienen mediante el procedimiento de la invención y cuya lista no es limitativa; los ejemplos a los que se refiere la primera columna son expuestos a continuación de las tablas.

TABLA I.



Ejemplo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
1	10290	0		-C ₂ H ₅	150 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-etil-2-tioxotiazolidin-4-ona.
	10289	0		-CH ₃	190 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-metil-2-tioxotiazolidin-4-ona.
	10291	0		-CH ₂ -CH=CH ₂	145 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-alil-2-tioxotiazolidin-4-ona.
	10292	0		n-C ₇ H ₁₅	124 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-heptil-2-tioxotiazolidin-4-ona.
	10293	0		n-C ₁₂ H ₂₅	104 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-dodecil-2-tioxotiazolidin-4-ona.
	10381	0		n-C ₁₆ H ₃₃	114 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-hexadecil-2-tioxotiazolidin-4-ona.



TABLA I (Continuación)

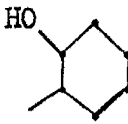
Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
1	10294	0		-CH ₂ CH ₂ OH	163 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-hidroxietil-2- tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10385	0		-CH $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix}$	154 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-ciclopropil-2- tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10387	0			203 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3- <i>o</i> -hidroxiciclo- hexil-2-tioxo-tiazoli- din-4-ona.
2	10453	1	Br	H	218- 220 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-2-bromo-etil- ideno/2-tioxo-tiazo- lidin-4-ona.
3	10452	1	H	H	235 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/2- tioxo-tiazolidin-4-ona.
4	10374	0		-CH ₂ COONH ₄	230 ^g (dec.)	Sal de amonio de la 5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-carboximetil)- 2-tioxo-tiazolidin-4- ona.
	10483	1	H	-CH ₂ COOH	230 ^g	5- $\sqrt{2}$ (5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- carboximetil-2-tioxo- tiazolidin-4-ona.
	10380	0		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{COONH}_4 \end{matrix}$	180 ^g (dec.)	Sal de amonio de la 5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-(1-carboxi- etil)-2-tioxo-tiazo- lidin-4-ona.
	10481	0		-CH ₂ COOC ₂ H ₅	206 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-etoxicarbonil- metil-2-tioxo-tiazoli- din-4-ona.
	10482	1	H	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	170 ^g	5- $\sqrt{2}$ (5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- etoxi-carbonilmetil-2- tioxo-tiazolidin-4-ona.



TABLA I (Continuación).








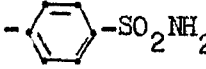
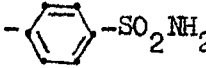
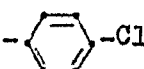
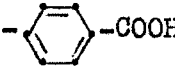

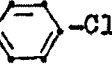
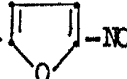
Ejem plo	Código	n	R	R _i	F	NOM
5	10580	0		-CH ₂ CON 	264 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-pirrolidino-carbamoil-metil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10581	1	H	-CH ₂ CON 	253 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/ -3-pirrolidinocarbamoil-metil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10578	0		-CH ₂ CONH ₂	265 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno-3-carbamoil-metil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10579	1	H	-CH ₂ CONH ₂	279 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/ -3-carbamoilmetil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10583	0		-CH ₂ CON 	188 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-morfolino-carbamoilmetil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10584	1	H	-CH ₂ CON 	260 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/ -3-morfolino carbamoilmetil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10586	0		-CH ₂ CO-NHNHCO 	272 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno-3-(N'-isonicotinoil hidrazino-N-carbonil-metil)-3-tioxo-2 tiazolidin-4-ona.
	10587	1	H	-CH ₂ CONHNHCO- 	274 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/ -3-(N'-isonicotinoil hidrazino-N-carbonil-metil)-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.



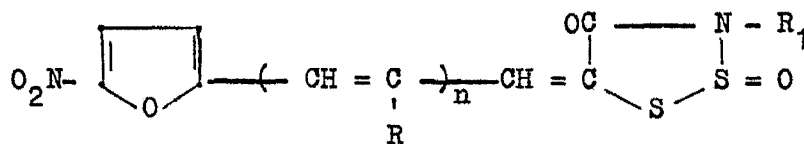
TABLA I (Continuación).

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
6	10683	1	H	-CH ₂ OH	192 ^g	5- $\sqrt{2}$ (5-nitro-furfurilideno)-etilideno/2-tioxo-3-hidroximetiltiazolidin-4-ona
	10682	0		-CH ₂ OH	174 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-tioxo-3-hidroxi-metil-tiazolidin-4-ona.
7	10540	0		-CH ₂ N 	156- 157 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-N-morfolino metil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
8	10535	0		-  -SO ₂ NH ₂	260 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-p-sulfamoil fenil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10536	1	H	-  -SO ₂ NH ₂	283 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-p-sulfamoil fenil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10382	0		-  -Cl	202 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-p-clorofenil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10432	0		-  -COOH	268 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-p-carboxifenil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10383	0		-CH ₂ 	215- 216 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-bencil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
	10384	0		-CH ₂ -  -Cl	225 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-p-clorobencil-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.
9	10430	0		-N=CH-  -NO	256- 258 ^g	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-(5-nitro-furfurilideno amino)-2-tioxo-tiazolidin-4-ona.

21 NOV



TABLA II.



Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
10	10743	0		-H	225 ^º	5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidina-2,4-diona.
11	10744	1	H	-H	260 ^º	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-7-tiazolidina-2,4-diona.
12	11137	1	Br	-H	260 ^º	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-2-bromo-etilideno-7-tiazolidina-2,4-diona.
13	10933	0		-CH ₃	211- 212 ^º	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-metil-tiazolidina-2,4-diona.
	10934	1	H	-CH ₃	229 ^º	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-7-3-metil-tiazolidina-2,4-diona.
	11064	0		-C ₂ H ₅	123 ^º	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-etil-tiazolidina-2,4-diona.
	11080	0		-CH ₂ CH ₂ Cl	127 ^º	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-cloroetil-tiazolidina-2,4-diona.
	11065	1	H	-C ₂ H ₅	204 ^º	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-7-3-etil-tiazolidina-2,4-diona.
	11071	0		-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	121 ^º	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-isopropil-tiazolidina-2,4-diona.
	11072	1	H	-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	240 ^º	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-7-3-isopropil-tiazolidina-2,4-diona.



24 10/10/59
TABLA II (continuación)

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
13	10829	0		-CH ₂ -CH=CH ₂	138 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-alil-tiazolidina-2,4-diona.
	10830	1	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	164 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-alil-tiazolidina-2,4-diona.
	11245	0		-CH ₂ -C \equiv CH	166 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-(2-propinil)-tiazolidina-2,4-diona.
	11246	0		- _n ^C ₅ H ₁₁	92 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-pentil-tiazolidina-2,4-diona.
	11247	1	H	- _n ^C ₅ H ₁₁	147 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-n-pentil-tiazolidina-2,4-diona.
	11076	0		- _n ^C ₆ H ₁₃	84 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-hexil-tiazolidina-2,4-diona.
	11077	1	H	- _n ^C ₆ H ₁₃	146 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-n-hexil-tiazolidina-2,4-diona.
	11248	0		- _n ^C ₇ H ₁₅	88 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-heptil-tiazolidina-2,4-diona.
	11249	1	H	- _n ^C ₇ H ₁₅	128 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-n-heptil-tiazolidina-2,4-diona.
	11250	0		- _n ^C ₈ H ₁₇	90 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-octil-tiazolidina-2,4-diona.
	11251	1	H	- _n ^C ₈ H ₁₇	135 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-n-octil-tiazolidina-2,4-diona.
	11252	0		- _n ^C ₁₆ H ₃₃	94 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-n-hexadecil-tiazolidina-2,4-diona.



TABLA II (continuación)

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
13	11253	1	H	-C _n H _{2n+3}	137 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/7-3-n-hexadecil-tiazolidina-2,4-diona.
14	11078	0		-COOC ₂ H ₅	123- 124 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-etoxicarbonil-tiazolidina-2,4-diona.
15	10827	0		-CH ₂ COOC ₂ H ₅	181- 182 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-etoxicarbonil-metil-tiazolidina-2,4-diona.
16	10828	1	H	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	150 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/7-3-etoxicarbonil-metil-tiazolidina-2,4-diona.
17	11067	0		-CH ₂ COOH	115 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-carboximetil-tiazolidina-2,4-diona.
18	11079	1	H	-CH ₂ COOH	245 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/7-3-carboxi-tiazolidina-2,4-diona.
19	10946	0		-CH ₂ -CH=CH-COOC ₂ H ₅	154 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-(3-etoxicarbonil-2-propenil)-tiazolidina-2,4-diona.
20	10947	1	H	-CH ₂ -CH=CH-COOC ₂ H ₅	173 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/7-3-(3-etoxicarbonil-2-propenil)-tiazolidina-2,4-diona.
21	10787	0		-CH ₂ OH	120 ^o (déc.)	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-hidroximetil-tiazolidina-2,4-diona.
22	10932	1	H	-CH ₂ OH	120 ^o (déc.)	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/7-3-hidroximetil-tiazolidina-2,4-diona.



24 NOV.

TABLA II (continuación)

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
23	10985	1	H	$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	175 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-dimetil amino metil-tiazolidina-2,4-diona.
	11001	0		$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	130 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-dimetil amino metil-tiazolidina-2,4-diona.
	11136	1	H	$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	160 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-dietil amino metil-tiazolidina-2,4-diona.
	10988	0		$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	86 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-bis-3-(2-hidroxi-etil)-aminometil-tiazolidina-2,4-diona.
	11003	1	H	$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	143 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-bis-3-(2-hidroxi-etil)-aminometil-tiazolidina-2,4-diona.
	10999	0		$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$	106 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-N-pirrolidinometil-tiazolidina-2,4-diona.
	11000	1	H	$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$	158 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-N-pirrolidinometil-tiazolidina-2,4-diona.
	10989	0		$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$	138 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-3-N-piperidinometil-tiazolidina-2,4-diona.
	11004	1	H	$-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$	192 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/3-N-piperidinometil-tiazolidina-2,4-diona.

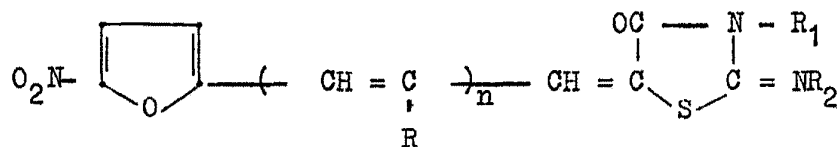


21 NO
TABLA II (continuación)

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	F	NOM
23	10888	0			174 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-4-N-morfolino- metil-tiazolidina-2,4- diona.
	10889	1	H		198 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- N-morfolinometil-tia- zolidina-2,4-diona.
	11075	1	H		250 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- N-piperazinometil-tia- zolidina-2,4-diona.
	11066	1	H		150 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- (N ^o - β -hidroxi-etil-N- piperazinometil)-tia- zolidina-2,4-diona.
24	10677	0		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{HCl}$	205 ^g (inst.)	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3- β -aminoetil- tiazolidina-2,4-diona, clorhidrato.
25	10741	1	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2\text{HCl}$	220 ^g (inst.)	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- β -aminoetil-tiazoli- dina-2,4-diona, clor- hidrato.
26	10831	0			201 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-bencil-tiazo- lidina-2,4-diona.
	10832	1	H		183 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- bencil-tiazolidina- -2,4-diona.
	10.833	0			230 ^g	5-(5-nitro-furfurili- deno)-3-p-nitrobencil- tiazolidina-2,4-diona.
	10834	1	H		233 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfuri- lideno)-etilideno/3- p-nitrobencil-tiazo- lidina-2,4-diona.



TABLA III.



Ejemplo	Código	n	R	R ₁	R ₂	F	NOM
27	10746	1	H	H	H	300 ^o (dec.)	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-furfurilideno)-etilideno-2-imino-tiazolidin-4-ona.
28	11141	0		CH ₃	H	260 ^o	5-(5-Nitro-furfurilideno)-3-metil-2-imino-tiazolidin-4-ona.
	11142	1	H	CH ₃	H	224- 225 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-furfurilideno)-etilideno-3-metil-2-imino-tiazolidin-4-ona.
29	11025	0		CH ₃	CH ₃	240 ^o	5-(5-Nitro-furfurilideno)-3-metil-2-metilimino-tiazolidin-4-ona.
	11026	1	H	CH ₃	CH ₃	256 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-furfurilideno)-etilideno-3-metil-2-metilimino-tiazolidin-4-ona.
	10983	0		-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	125 ^o	5-(5-Nitro-furfurilideno)-3-alil-2-alil-imino-tiazolidin-4-ona.
	10984	1	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	140 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-furfurilideno)-etilideno-3-alil-2-alil-imino-tiazolidin-4-ona.



21 NOV. 1959

TABLA III (continuación)

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	R ₂	F	NOM
29	10986	0				268 ^a	5-(5-Nitro-furfu- rilideno)-3-fenil -2-fenilimino-tia- zolidin-4-ona.
30	11002	0		H		315 ^a	5-(5-Nitro-furfu- rilideno)-2-fenil- imino-tiazolidin -4-ona.
	11019	1	H	H		280 ^a	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-fur- futilideno)-etil- ideno/2-fenil- imino-tiazolidin- -4-ona.
	11005	0		H		242 ^a	5-(5-Nitro-furfu- rilideno)-2-o-clo rofenil-imino-tia- zolidin-4-ona.
31	11022	0				225 ^a inst.	5-(5-Nitro-furfu- rilideno)-3-N-mor- folino-metil-2- fenilimino-tiazo- lidin-4-ona.
	11023	1	H			192 ^a inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-fur- futilideno)-etil- ideno/3-N-morfo- lino-metil-2-fe- nilimino-tiazoli- din-4-ona.
	11024	0				215 ^a inst.	5-(5-Nitro-furfu- rilideno)-3-morfo- lino-metil-2-o-clo rofenilimino-tia- zolidin-4-ona.
32	11058	0		H		267 ^a	5-(5-Nitro-furfu- rilideno)-2-p-to lueno sulfonilimi- no-tiazolidin-4- ona

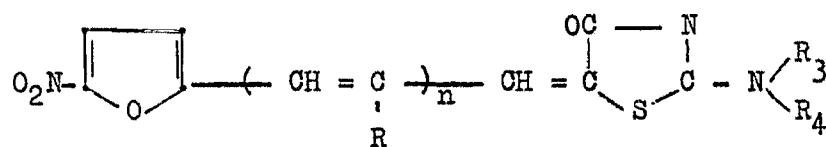


TABLA III (continuación)

Ejem plo	Código	n	R	R ₁	R ₂	F	NOM
32	11059	1	H	H	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	254 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-fur- furalideno)-etil- ideno/2-p-tolueno sulfonilimino-tia- zolidin-4-ona.
	11060	0		H	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	276 ^g	5-(5-Nitro-furfuri- lideno)-2-benceno sulfonilimino-tia- zolidin-4-ona.
	11061	1	H	H	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$	256 ^g	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-fur- furalideno)-etil- ideno/2-benceno sulfonilimino-tia- zolidin-4-ona.
33	11073	1	H	H	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$	248 ^g	5- $\sqrt{2}$ (5-Nitro-furfu- ruralideno)-etilideno/ 2-semicarbazono- tiazolidin-4-ona.
34	11074	0		H	$-\text{C}-\text{NH}_2$ " NH	366 ^g	5-(5-Nitro-furfuri- lideno)-2-guanidi- no-tiazolidin-4-ona.
35	11139	0		CH ₃	H	328 ^g	5-(5-Nitro-furfuri- lideno)-2-metil- amino-tiazolidin- 4-ona.
	11140	1	H	CH ₃	H	275 ^g inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-fur- furalideno)-etil- ideno/2-metilami- no-tiazolin-4-ona.
	11376	1	Br	-CH ₃	H	285 ^g inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-Nitro-fur- furalideno)-2-bro- mo-etilideno/2- metilamino-tiazolin- 4-ona.

21 NOV. 1966

TABLA IV.



Ejem plo	Código	n	R	R ₃	R ₄	F	NOM
35	11062	0		C ₂ H ₅	H	285 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-etilamino-tiazolin-4-ona.
	11063	1	H	C ₂ H ₅	H	265 ^o inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-2-etilamino-tiazolin-4-ona.
	11138	1	Br	C ₂ H ₅	H	278 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-2-bromo-etilideno-2-etilamino-tiazolin-4-ona.
	11171	0		-CH ₂ -CH=CH ₂	H	245- 248 ^o inst.	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-alilamino-tiazolin-4-ona.
	11172	1	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	210- 212 ^o inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-2-alilamino-tiazolin-4-ona.
	11143	0		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	252 ^o inst.	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-n-propil-amino-tiazolin-4-ona.
	11144	1	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	240 ^o inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-2-n-propil-amino-tiazolin-4-ona.
	11173	0		-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	280 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-isopropil-amino-tiazolin-4-ona.
	11174	1	H	-CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	252 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno-2-isopropil-amino-tiazolin-4-ona.

21 NOV



TABLA IV (continuación)







Ejem plo	Código	n	R	R ₃	R ₄	F	NOM
35	11377	1	Br	$-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	H	300 ^o inst.	5- $\sqrt{2}$ -5-nitro-furfu- lideno)-2-bromo- etilideno/ $\sqrt{2}$ -2-iso- propilaminc-tiazo- lin-4-ona.
	11175	0		$-\text{C}_4\text{H}_9$	H	228 ^o	5-(5-nitro-furfuri- lideno)-2-n-butil- amino-tiazolin-4- ona.
	11176	1	H	$-\text{C}_4\text{H}_9$	H	232 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furiideno)-etili- deno/ $\sqrt{2}$ -2-n-butilami- no-tiazolin-4-ona.
	11177	0			H	295 ^o	5-(5-nitro-furfuri- lideno)-2-ciclohe- xilamino-tiazolin- -4-ona.
	11178	1	H		H	268 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furiideno)-etili- deno/ $\sqrt{2}$ -2-ciclohexil- amino-tiazolin-4- ona.
	11378	1	Br		H	312 ^o inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furiideno)-2-bro- mo-etilideno/ $\sqrt{2}$ -2- ciclohexilamino- tiazolin-4-ona.
36	11020	0		$-\text{CH}_2-$ 	H	254 ^o	5-(5-nitro-furfuri- lideno)-2-bencil- amino-tiazolin-4- ona.
	11021	1	H	$-\text{CH}_2-$ 	H	242 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furiideno)-etili- deno/ $\sqrt{2}$ -2-bencilami- no-tiazolin-4-ona.
	11379	1	Br	$-\text{CH}_2-$ 	H	286 ^o inst.	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furiideno)-2-bro- mo-etilideno/ $\sqrt{2}$ -2- bencilamino-tiazo- lin-4-ona.



TABLA IV (continuación)









Ejem plo	Código	n	R	R ₃	R ₄	F	NOM
36	11254	0		$-\text{CH}_2-$  $-\text{Cl}$	H	271 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-p-clorobencilamino-tiazolin-4-ona.
	11255	1	H	$-\text{CH}_2-$  $-\text{Cl}$	H	247 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/2-p-clorobencilamino-tiazolin-4-ona.
	11262	0		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	270 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-dimetilamino-tiazolin-4-ona.
	11263	1	H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	218 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/2-dimetilamino-tiazolin-4-ona.
	11389	1	Br	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	256 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-2-bromo-etilideno/2-dimetilamino-tiazolin-4-ona.
	11273	0		$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	200 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-dietilamino-tiazolin-4-ona.
	11390	1	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	228 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno/2-dietilamino-tiazolin-4-ona.
	11391	1	Br	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	211 ^o	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-2-bromo-etilideno/2-dietilamino-tiazolin-4-ona.
	11274	0		$-\text{CH}_2-$  $-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	224 ^o	5-(5-nitro-furfurilideno)-2-metilbencilamino-tiazolin-4-ona.



TABLA IV (continuación) 1 NOV 1969

Ejem plo	Código	n	R	R ₃	R ₄	F	NOM
36	11275	1	H	-CH ₂ - 	-CH ₃	209 ²	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furalideno)-etili- deno/2-metil-ben- cilamino-tiazolin- 4-ona.
	11276	0		- 	-CH ₃	240 ²	5-(5-nitro-furfu- rilideno)-2-metil- fenilamino-tiazo- lin-4-ona.
	11291	1	H	- 	-CH ₃	233 ²	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furalideno)-etili- deno/2-metil-fe- nilamino-tiazolin- 4-ona.
	11292	0				278 ²	5-(5-nitro-furfu- rilideno)-2-N-mor- folino-tiazolin- 4-ona.
	11293	1	H			238 ²	5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-fur- furalideno)-etili- deno/2-N-morfoli- no-tiazolin-4-ona.



EJEMPLO 1 -

Compuesto 10.290.

- Se añaden 0,705 g (0,05 moles) de 5-nitro furfural en solución en 5 ml de etanol absoluto a
5. 0,80 g (0,05 moles) de 3-etil rodanina en solución en 5 ml de etanol y 1,5 g de acetato de potasio anhidro en solución en 5 ml de ácido acético. El conjunto se lleva al baño maría a 65°C durante 1 hora y 30 minutos; después de la refrigeración el precipitado se escurre, se lava en agua y después en alcohol,
10. en éter y se seca.

F = 150° 1,1 g (rdt : 77 %)

- De igual forma pueden obtenerse los derivados que tienen en posición 3 un grupo metilo (10.289),
15. alilo (10.291), heptilo (10.292), dodecilo (10.293), hexadecilo (10.381), β -hidroxietilo (10.294), ciclopropilo (10.385) o 2-hidroxi ciclohexilo (10.387).

EJEMPLO 2 -

Compuesto 10.453.

20. Se disuelve 1 g (0,004 moles) de α -bromo β -(5-nitro-2-furil) acroleina en 5 ml de etanol y se trata por 0,53 g (0,004 moles) de rodanina en solución en 5 ml de etanol caliente y después por 1,32 g de acetato de potasio anhidro en solución en 6 ml de
25. ácido acético. Después de calentamiento al baño maría a 60°C durante 4 horas, se forma un precipitado; se escurre después de la refrigeración, se lava en agua y en etanol y, por último se recristaliza en nitrometano. Es un polvo rojo que funde a 218-220°C y pesa
30. 0,7 g (rdt : 49 %).



EJEMPLO 3 -

Compuesto 10.452.

5. A 1,26 g (0,0075 moles) de β -(5-nitro-2-furil) acroleína en solución en 8 ml de etanol absoluto, se añade 1 g (0,0075 moles) de rodanina en solución en 12 ml de etanol absoluto y 2,2 g de acetato de potasio anhidro en 10 ml de ácido acético puro.

10. Después del calentamiento al baño maría a 75°C durante 2 horas y refrigeración, se escurre el precipitado, se lava abundantemente en alcohol, y se seca. El producto se presenta bajo la forma de agujas rojas que resultan amarillas mediante lavado con un poco de dimetilformamida. Se recogen 1,52 g (rdt : 72 %). F = 235°C.

15. EJEMPLO 4 -

Compuesto 10.374.

20. Se disuelven sucesivamente 2,82 g (0,02 moles) de 5-nitro furfural en 20 ml de etanol, 3,82 g (0,02 moles) de ácido rodanina N acético en 40 ml de etanol y 5,5 g de acetato de potasio anhidro en 35 ml de ácido acético.

25. Estas soluciones se mezclan y se llevan al baño maría a 70°C durante 4 horas; después de la concentración de la mayor parte de alcohol en vacío, el precipitado así obtenido se lava en agua y después en alcohol y se recristaliza en nitrometano. Funde a 218°C. 4,2 g (rdt : 67 %).

30. El ácido es puesto en suspensión en un poco de agua destilada y neutralizada hasta un pH = 7,0 por una solución de amoníaco 0,1 N. Mediante liofilización

21 NOV 1964



de la solución se obtiene la sal de amonio que funde con descomposición a 230°C.

De una forma análoga a la que ha sido descrita anteriormente se obtienen los compuestos similares que, en la posición 3, comprenden un grupo carboximetilo (10.483), 1-carboxi- etilo (10.380) o etoxycarbonilmetilo (10.481) así como el compuesto que tiene en 5 un grupo 2-(5-nitro furfurilideno)- etilideno y en 3 un grupo etoxycarbonilmetilo (10.482).

10. EJEMPLO 5 -

Compuesto 10.580.

3,84 g (0,02 moles) de 3-carboximetil-roda-
nina se ponen en suspensión en 80 ml de benceno anhí-
dro y se tratan al baño maría a 80°C por 4,8 g (0,04
15. moles) de cloruro de tionilo durante 30 minutos apro-
ximadamente con agitación. Después de este período de
tiempo, la disolución es total, evaporándose el ben-
ceno y el exceso de cloruro de tionilo bajo vacío; el
residuo procede del cloruro de ácido bruto.

20. Este aceite se disuelve en 50 ml de éter an-
hidro y se trata con refrigeración por 2,84 g (0,04 mo-
les) de pirrolidina en 20 ml de éter. El precipitado
de amida se escurre y se recristaliza en metanol. Se-
cado pesa 3,2 g (rdt : 62 %) y funde a 212°C.

25. 1,22 g (0,005 moles) de esta amida, en solu-
ción en 10 ml de ácido acético, y 0,705 g (0,005 moles)
de 5-nitro furfural, en solución en 5 ml de etanol, se
añaden a 1,5 g de acetato de potasio disuelto en 8 ml
de ácido acético. Después de calentamiento durante 3
30. horas al baño maría a 65°C el precipitado se escurre



21 113

se lava en etanol y se recristaliza en un poco de ácido acético. El producto seco pesa 1,3 g (rdt : 65 %) y funde a 264°C.

- De una forma análoga se obtienen los derivados de función amida que, en posición 3, llevan un grupo carbamoilmetilo (10.578), morfolino carbamoil metilo (10.583) o N'-isonicotinoil-hidrazino-N-carbonil-metilo (10.586), así como los que, en posición 5, tienen un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y, en posición 3, un grupo pirrolidino-carbamoil metil (10.581), carbamoil metilo (10.579), morfolino-carbamoil metilo (10.584) o N'-isonicotinoil-hidrazino-N-carbonil-metilo (10.587).

EJEMPLO 6 -

15. Compuesto 10.683.
13 g (0,0046 moles) de 5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno $\sqrt{2}$ -2-tioxo-tiazolidin-4-ona se disuelven a 70°C en 200 ml de dimetilformamida; se añaden a continuación, en el siguiente orden, 0,5 ml de piperidina y después 8,6 ml (0,1 mol) de formol al 35 %. Después de 2 minutos al baño maría a esta temperatura, la solución límpida se conserva 5 horas a temperatura ambiente, después que ha sido vertida en una mezcla de agua y de hielo (500 ml aproximadamente) que encierra 5 ml de formol al 35%. El precipitado se filtra, se lava en agua formolada al 1 % y se seca bajo vacío sobre anhídrido fosfórico a 50°C hasta peso constante. De este modo pesa 13 g (rdt : 90 %) - F instantánea : 192°C. Por calentamiento progresivo pierde un equivalente de formol a partir de los 120°C.
- 20.
- 25.
- 30.



De igual forma se obtiene el homólogo inferior que tiene un grupo 5-nitro-furfurilideno en posición 5 (10.682).

EJEMPLO 7 -

5. Compuesto 10.540.

Se ponen en suspensión 1,28 g (0,005 moles) de 5-(5-nitro-furfurilideno)-2-tioxo-tiazolidin-4-ona, en 30 ml de etanol y se añaden gota a gota 0,45 ml (ligero exceso) de formaldehído acuoso al 35 % y después, refrigerando en un baño de hielo, 0,44 g de morfolina destilada. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, el precipitado se escurre y se seca. Por concentración del etanol se obtiene aún un poco de producto idéntico al anterior.

15. 1,7 g (rdt : 96 %) - F = 156-157°C.

EJEMPLO 8 -

Compuesto 10.535.

Una solución de 0,705 g (0,005 moles) de 5-nitro-furfural en 5 ml de etanol se añade a 1,44 g (0,005 moles) de 3-p-sulfonamido fenil rodanina en solución en el mínimo de ácido acético hirviente y 1,4 g de acetato de potasio anhidro en solución en 8 ml de ácido acético. Después de un calentamiento al baño maría hirviente durante 4 horas, la mayor parte del disolvente se evapora bajo vacío, el precipitado se escurre, se lava con un poco de etanol y se seca.

20. 1,4 g (rdt : 68 %) - F. déc. = 260°C.

Según este procedimiento se pueden obtener los derivados análogos que, en posición 3, tienen un grupo p-cloro fenilo (10.382), p-carboxi fenilo (10.432),

30.



bencilo (10.383) o p-cloro bencilo (10.384), así como el que, en la posición 5, comprende un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y, en la posición 3, un grupo p-sulfamoil fenilo (10.536).

5. EJEMPLO 9 -

Compuesto 10.430.

Una solución de 0,85 g (0,006 moles) de 5-nitro-furfural en 5 ml de etanol, se añada gota a gota a 0,89 g (0,006 moles) de 3-amino rodanina en solución, en una mezcla de 15 ml de etanol y 0,5 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se mantiene al baño maría a 60°C durante 20 minutos y luego, después de una noche a temperatura ambiente, el precipitado se escurre y se seca; pesa 1,5g.

10. La hidrazona anterior (1,5 g - 0,0055 moles) se disuelve en 20 ml de ácido acético a ebullición y se trata por 0,85 g (0,006 moles) de 5-nitro-furfural en 3 ml de ácido acético y 2,5 g de acetato de potasio anhidro en 15 ml de ácido acético. Después de 3 horas de calentamiento al baño maría a 90°C y refrigeración, el precipitado se aísla y se recristaliza en nitrometano.

20. F = 256 - 258°C 1,6 g (rdt global : 68 %).

EJEMPLO 10 -

Compuesto 10.743 y su sal de potasio.

25. - A) 118 g (1,2 moles) de acetato de potasio anhidro y 234 g (2,0 moles) de tiazolidina-2,4-diona se disuelven a 100°C, en 15 minutos aproximadamente, en 750 ml de ácido acético glacial. Se deja entonces refrigerar hasta 75°C y se añaden, de una vez, 126 g (0,9 moles) de 5-nitro-furfural en solución en 250 ml

30. de ácido acético y después se lleva el conjunto a 115°C



5. durante 45 minutos. Después de la refrigeración completa la solución se vierte en 4 kg de hielo y se deja una noche a temperatura ambiente, el precipitado se escurre, se lava en etanol y se seca a 100°C bajo vacío hasta peso constante, ya que el producto fija una molécula de disolvente de cristalización. De este modo, se obtienen 165 g (rdt : 76,5 %) F = 225°C.

10. El mismo producto puede obtenerse igualmente cuantitativamente a partir de la 5-(5-nitro-furfurilideno)seudotiohidantoina preparada, según el ejemplo 27 (que se verá más adelante), por tratamiento de un gramo de este producto al baño maría hirviente, durante 4 horas, con agitación, con 20 ml de ácido clorhídrico 6 N.

15. - B) 12 g (0,05 moles) de la 5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidina-2,4-diona, se ponen en suspensión en 75 ml de etanol puro y se tratan a 0°C por una solución de 2,8 g (0,05 moles) de potasa pura en 50 ml de etanol puro. Se deja revenir a la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 2 horas. El precipitado de sal de potasio se escurre, se lava por un poco de etanol y se seca.

13,6 g (rdt : 98 %) - F desc. = 290°C.

EJEMPLO 11 -

25. Compuesto 10.744 y su sal de potasio.

30. - A) 234 g (2 moles) de tiazolidina-2,4-diona se añaden a una solución de 196 g (2 moles) de acetato de potasio en 800 ml de ácido acético a 90°C. Esta temperatura se mantiene hasta la disolución del producto; a continuación se añaden 167 g (1 mol) de β (5-nitro-2-

24 NOV. 1968



- furyl) acroleina en solución en 400 ml de ácido acético. La temperatura se lleva a 120°C y se mantiene durante 1 hora. El precipitado, abundante en caliente, se completa mediante refrigeración. El precipitado se escurre y se lava por un poco de ácido acético y después en agua y en alcohol y, por último se recristaliza en 700 ml, aproximadamente, de dimetilformamida. Después del secado prolongado en una estufa a 100°C bajo vacío, funde a 260°C; se recuperan 146 g (rdt : 55 %).
- 5.
10. - B) 106 g (0,4 moles) de este producto se ponen en suspensión en 500 ml de etanol puro y se tratan a 0°C por 22,4 g (0,4 moles) de potasa pura en solución en 500 ml de etanol. Después de la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente el precipitado de la sal de potasio se escurre y se seca.
- 15.

120 g (rdt : 99 %) - F desc. = 325°C.

EJEMPLO 12 -

Compuesto 11.137.

20. 2,34 g (0,02 moles) de tiazolidina-2,4-diona se disuelven en una solución de ácido acético que contiene 2 g de acetato de potasio en 8 ml de ácido acético próximo a 90°C. Cuando la disolución se completa, se añaden 2,46 g (0,01 mol) de 2-bromo-3-(5-nitro-2-furyl)-acroleina en solución en 6 ml de ácido acético y se calienta a reflujo el ácido acético durante 1 hora. Después de una noche a la temperatura ambiente el precipitado se escurre, se lava por un poco de dimetilformamida y después en etanol y se seca. Se recuperan 1,2 g (rdt : 35 %) - F = 260°C.
- 25.

24 NOV



EJEMPLO 13 -

Compuesto 10.933.

5. - A) 3,93 g (0,03 moles) de 3-metil tiazolidina-2,4-diona en solución en 4 ml de ácido acético se añaden a 4,23 g (0,03 moles de 5-nitro-furfural en 4 ml de ácido acético y 5,9 g (0,06 moles) de acetato de potasio anhidro en 12 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a 125°C durante 1 hora y se deja en reposo durante una noche. El precipitado así obtenido se escurre, se lava en ácido acético, en agua y después en etanol y se recristaliza en dioxano. De este modo, se obtienen 2,33 g (rdt : 31 %) de polvo amarillo oscuro que funde a 208°C.
- 10.
15. - B) 1 g (0,036 moles) de la sal de potasio de la 5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidina-2,4-diona descrita en el ejemplo 10, se trata por 0,85 g (0,06 moles) de yoduro de metilo en 10 ml de dimetilformamida al baño maría hasta la disolución de los reactivos y precipitación completa del yoduro de potasio; después de esto,
20. la dimetilformamida se evapora en vacío, el residuo se trata en agua y se escurre y el precipitado se recristaliza en dioxano. De este modo, se obtienen 0,86 g (rdt : 94 %) de un producto amarillo que funde a 211-212°C.
25. - C) 2,7 g (0,01 moles) de 2-metilimino-3-metil-5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidin-4-ona cuya preparación se describe en el ejemplo 29, son tratados por 50 ml de ácido clorhídrico concentrado a reflujo durante 7 horas. La parte insoluble se elimina por escurrimiento en caliente, se lava en agua y se seca; pesa 0,8 g



24 NOV 1968

y funde a 210°C, en cuanto a la solución ácida encierra el producto de partida no hidrolizado bajo forma de clorhidrato. El producto que funde a 210°C es idéntico al producto obtenido según A y B.

5. Siguiendo los mismos procedimientos se obtienen productos análogos que, en posición 3, contienen un grupo etilo (11.064), β -cloroetilo (11.080), isopropilo (11.071), alilo (10.829), n-hexilo (11.076), 2-propinilo (11.245), n-pentilo (11.246), n-heptilo (11.248),
10. n-octilo (11.250) o n-hexadecilo (11.252), así como los que tienen, en posición 5, un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y, en posición 3, un grupo metilo (10.934), etilo (11.065), isopropilo (11.072), alilo (10.830), n-hexilo (11.077), n-pentilo (11.247), n-heptilo (11.249), n-octilo (11.251) o n-hexadecilo (11.253).
- 15.

EJEMPLO 14 -

Compuesto 11.078.

A una suspensión de 2,78 g (0,01 moles) de la sal de potasio, preparada según el ejemplo 10, en 25 ml de dimetil formamida, se añaden al baño de hielo, 1,3 g (0,012 moles) de cloroformiato de etilo. Después de una hora en frío, el disolvente se evapora en vacío a 70°C y el residuo se trata por agua y se recristaliza en etanol.

20.

25. El producto así obtenido funde a 123-124°C y después del secado pesa 1,67 g (red : 51%).

EJEMPLO 15 -

Compuesto 10.827.

- A) A una solución de 13,2 g (0,06 moles) de 3-etoxicarbonil-metileno-tiazolidina-2,4-diona en 20 ml

30.



- de ácido acético se añaden 8,4 g (0,06 moles) de 5-nitro-furfural y después, próximo a los 60°C, 15 g de acetato de potasio anhidro en solución en 30 ml de ácido acético. Después de algunos minutos de calentamiento al baño maría a 90°C se produce una precipitación exotérmica abundante. Después de refrigeración prolongada la masa se trata por agua y el sólido se escurre, se lava por etanol y después se recristaliza en 7 ml de dimetilformamida, se escurre, se lava en alcohol y se seca bajo vacío.
- 5.
- 10.
- 8,5 g (rdt : 43 %) - F = 180-181°C.
- B) 7 g (0,025 moles) de la sal de potasio de la 5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidina-2,4-diona obtenida en el ejemplo 10 se tratan por 6,12 g (0,05 moles) de cloracetato de etilo en 40 ml de dimetilformamida al baño maría hirviente, durante 1 hora. Después de la concentración de la dimetilformamida bajo vacío y tratamiento en agua, el precipitado obtenido se escurre, se lava en etanol y se recristaliza en ácido acético.
- 15.
- 20.
- De este modo, se obtienen 7 g de producto (rdt : 86 %) F = 181-182°C.

EJEMPLO 16 -

Compuesto 10.828.

- Se obtiene este producto por uno u otro de los dos métodos descritos en el ejemplo anterior, substituyendo la β -(5-nitro-2-furil) acroleína en el 5-nitro-furfural en la parte A o la sal de potasio descrita en el ejemplo 11 en la del ejemplo 10 en la parte B. Las dos muestras así obtenidas funden cada una a 150°C.
- 25.



EJEMPLO 17 -

Compuesto 11.067.

5. 2,78 g (0,01 moles) de la sal de potasio cuya preparación se describe en el ejemplo 10 y 1 g (0,0105 de ácido monocloracético, acompañado de 25 ml de dimetilformamida, se calientan próximo a 90°C durante 3 horas. Después de la concentración del disolvente en vacío y tratamiento en agua, el residuo se escurre y se recrystaliza en 250 ml de agua. De este modo, se obtienen 1,5 g (rdt : 50 %) de un producto que funde a 115°C.

EJEMPLO 18 -

Compuesto 11.079.

15. Aplicando el método descrito en el ejemplo anterior a la sal de potasio del ejemplo 11, se obtiene el producto indicado con un rendimiento del 66%. Funde a 245°C.

EJEMPLO 19 -

Compuesto 10.946.

20. 6,4 g (0,028 moles) de 3-(3-etoxicarbonil-2-propenil)-tiazolidina-2,4-diona y 4 g de 5-nitro-furfural (0,028 moles) en solución en 6 ml de ácido acético puro, son tratados por 5,5 g (0,056 moles) de acetato de potasio en solución en 11 ml de ácido acético próximo a 95°C. Después de 2 horas a temperatura ambiente y tratamiento en agua, el precipitado se aísla y se recrystaliza en ácido acético. F = 154°C, 2,36 g (rdt : 24 %).

30. Igualmente puede obtenerse este producto tratando la sal de potasio descrita en el ejemplo 10 por

21 NOV



γ -bromo-crotonato de etilo en caliente.

EJEMPLO 20 -

Compuesto 10.947.

5. Reemplazando en el ejemplo anterior el 5-nitro-furfural por un equivalente de β -(5-nitro-2-furil) acroleina se obtiene el producto indicado con un escaso rendimiento. Por el contrario, el rendimiento es casi cuantitativo cuando se trata la sal de potasio descrita en el ejemplo 11, por γ -bromocrotonato
10. de etilo en caliente en la dimetilformamida, según el método descrito en el ejemplo 15 B. Este producto funde a 173°C.

EJEMPLO 21 -

Compuesto 10.787.

15. 18 g (0,075 moles) de 5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidina-2,4-diona preparada según el ejemplo 10 se disuelven en 75 ml de dimetil formamida a 70°C. A continuación se añaden 0,5 ml de piperidina y después 13 ml de formol al 37 % (0,15 moles). Después de
20. 2 minutos suplementarios a 70°C y reposo durante 12 horas a temperatura ambiente, la solución se vierte en 300 ml de una mezcla de agua y hielo que contiene 10 ml de formol al 37%. El precipitado se escurre, se lava por agua formolada al 1 %, se escurre y seca en presencia de anhídrido fosfórico bajo vacío a 100°C. El
25. producto seco pesa 15 g (rét : 74 %). Por calentamiento progresivo pierde un equivalente de formaldehído a partir de los 120°C para dar de nuevo el producto de partida.



24

EJEMPLO 22 -

Compuesto 10.932.

5. A 1,33 g (0,005 moles) de 5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno $\sqrt{7}$ -tiazolidina-2,4-diona en solución en 12 ml de dimetilformamida a 80°C, se añaden 0,86 ml (0,01 moles) de formil al 35 %. Después de 10 minutos a 75°C la solución se deja una noche a temperatura ambiente y después se trata por 3 volúmenes de mezcla hielo-agua; el sólido se escurre, se lava por un poco de agua formolada al 1 % y después se seca en vacío en presencia de anhídrido fosfórico.

El producto así obtenido pesa 1 g (rdt : 68%).

Pierde formaldehído por calentamiento más allá de 120°C.

15. EJEMPLO 23 -

Compuesto 10.985.

20. 1,33 g (0,005 moles) de 5- $\sqrt{2}$ -(5-nitro-furfurilideno)-etilideno $\sqrt{7}$ -tiazolidina-2,4-diona en suspensión en 25 ml de etanol se tratan por 0,45 ml (ligero exceso) de formaldehído en solución acuosa al 35% y por 0,055 moles de dimetilamina etanólica al 15%. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente el precipitado se escurre, se lava por un poco de etanol y se seca a 100°C bajo vacío. Pesa 1,2 g y funde a 175°C.

25. Operando de una forma análoga en el dioxano o la dimetilformamida como disolventes, se obtienen a partir de los dos productos descritos en los ejemplos 10 y 11 y diversas aminas secundarias, los compuestos similares que, en posición 3, contienen un grupo dietilamino metilo (11.136), bis (β -hidroxi etil)-amino
- 30.



21 NOV. 1968

- metilo (11.003), pirrolidino metilo (11.000), piperidino metilo (11.004), morfolino metilo (10.889), piperazino metilo (11.075) o 4- β -hidroxi-etil-piperazino metilo (11.066), así como los que en posición 5 contienen un grupo 5-nitro furfurilideno y, en posición 3, un grupo dimetilamino metilo (11.001), bis-(β -hidroxi etil)-amino metilo (10.966), pirrolidino metilo (10.999) piperidino metilo (10.989) o morfolino metilo (10.888).
- 5.
10. EJEMPLO 24 -
Compuesto 10.677.
9,8 g (0,05 moles) del clorhidrato de 3- β -amino etil- tiazolidina-2,4-diona en solución en 50 ml de anhídrido acético se calientan a 140°C durante 3 horas; el disolvente se evapora a continuación bajo vacío y el derivado acetilado así obtenido se recristaliza en agua. Se recuperan 6,35 g. F = 116°C.
15. 2,02 g (0,01 mol) de este derivado y 1,41 g (0,01 mol) de 5-nitro furfural en solución en 10 ml de etanol puro se tratan por 2,94 g (0,03 moles) de acetato de potasio en solución en 10 ml de ácido acético puro y el conjunto se lleva al baño maría a ebullición durante 4 horas. El sólido que ha precipitado se filtra en frío y se recristaliza en etanol. Este es
20. un producto amarillo que funde a 182°C y pesa 0,9 g.
25. 0,8 g de este producto de condensación y 20 ml de ácido clorhídrico 4 N se calientan a reflujo durante 4 horas, después de una noche en el refrigerador el clorhidrato se escurre, se lava con un poco de agua helada y se seca. Pesa 0,6 g F instantánea : 205°C.
- 30.



21 NOV 1959

EJEMPLO 25 -

Compuesto 10.741.

5. Este producto se obtiene a partir del clorhidrato de 3- β -aminoetil-tiazolidina-2,4-diona y de la β -(5-nitro-2-furil) acroleina según el procedimiento descrito en el ejemplo 24. Es soluble en agua fría a razón de 4 g por litro. Su punto de fusión instantáneo es de 220°C.

EJEMPLO 26 -

10. Compuesto 10.831.

15. 5,56 g (0,02 moles) de la sal de potasio de la 5-(5-nitro-furfurilideno)-tiazolidina-2,4-diona cuya preparación se describe en el ejemplo 10 y 3,16 g (0,025 moles) de cloruro de bencilo en 50 ml de dimetilformamida, se calientan al baño maría hirviente durante 3 horas. Después de evaporación del disolvente bajo vacío y tratamiento en agua, el residuo se escurre y se recristaliza en ácido acético. Se obtienen de este modo 5 g (rdt : 76 %) de producto que funde a
20. 201°C.

25. A partir de las sales de potasio descritas en los ejemplos 10 y 11 se obtienen de la misma forma el compuesto similar que, en posición 3, contiene un grupo p-nitro bencilo (10.833) y los que, en posición 5, comprenden un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y, en posición 3, un grupo bencilo (10.832) o p-nitro bencilo (10.834).

EJEMPLO 27 -

Compuesto 10.746.

30. 1,67 g (0,01 moles de β -(5-nitro-2-furil)-



24 NOV. 1968

5. acroleína en solución en 4 ml de ácido acético se añaden a una solución de 2,44 g (0,025 moles) de acetato de potasio anhidro y 1,16 g (0,01 moles) de pseudo-tiohidantoina en 10 ml de ácido acético a 70°C. El conjunto se mantiene al baño maría a esta temperatura durante 6 horas. Después de refrigeración prolongada, el precipitado se escurre se lava en ácido acético y después en agua y, por último en etanol y se seca; el sólido de color pardo oscuro así obtenido pesa 1,52 g
10. (rdt : 57 %); se recristaliza en dimetilformamida. En estado puro, es amarillo anaranjado y funde con descomposición próximo a los 300°C.

EJEMPLO 28 -

Compuesto 11.141.

15. 2 g de acetato de potasio anhidro se disuelven en 8 ml de ácido acético puro; a continuación se disuelven 1,3 g (0,01 moles) de 3-metil-2-imino-tiazolidin-4-ona y luego, después de haber añadido 1,41 g (0,01 moles) de 5-nitro-furfural en solución en 2 ml de
20. ácido acético, esta solución se calienta al baño maría a 60°C durante 15 minutos. Después de refrigeración, el sólido se escurre, se lava por un poco de ácido acético y después en agua y, por último, en etanol y se seca. Puede recristalizarse en dimetil formamida.

25. 2,45 g (rdt : 97 %) - F = 259-260°C.

Reemplazando en el ejemplo indicado el 5-nitro-furfural por la β -(5-nitro-2-furil) acroleína, se obtiene el compuesto 11.142 que funde a 224-225°C.

EJEMPLO 29 -

30. Compuesto 11.025.



Una solución de 1,41 g (0,01 moles) de 5-nitro-furfural, 1,44 g (0,01 moles) de 2-metilimino-3-metil-tiazolidin-4-ona y 1,9 g (0,02 moles) de acetato de potasio anhidro en 9 ml de ácido acético se calienta a 60°C durante 7 minutos. El precipitado amarillo anaranjado que se forma, se separa por filtración en vacío a la trompa, se lava en agua y en etanol. De este modo, se obtienen 2,08 g (rdt : 75 %). F = 238°C.

Este producto puede recristalizarse en dimetilformamida; el producto así obtenido es amarillo verdoso. F = 240°C.

En condiciones similares (siendo el espacio de tiempo de calentamiento, sin embargo, mayor), se obtienen los compuestos análogos que tienen, en posición 3, un grupo alilo y, en posición 2, un grupo alilimino (10.983) o, en posición 3, un grupo fenilo y, en posición 2, un grupo fenilimino (10.986), así como los que, en posición 5, tienen un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y, en las posiciones 3 y 2, grupos metilo y metilimino, respectivamente, (11.026 o alilo y alilimino (10.984)).

EJEMPLO 30 -

Compuesto 11.002.

A 1,92 g (0,01 moles) de 2-fenilimino-tiazolidin-4-ona en solución en 3 ml de ácido acético se añaden 1,96 g (0,02 moles) de acetato de potasio anhidro en 4 ml de ácido acético y, después, 1,41 g (0,01 moles) de nitro-5 furfural en solución en 3 ml de ácido acético. La solución se calienta al baño maría a 75°C durante 2 horas y 30 minutos. Después de refrigeración completa,



el sólido se aísla por escurrimiento, lavado en agua y después al alcohol y recristalización en dimetilformamida. Este producto seco pesa 1,3 g (rdt : 41 %) y funde a 315°C.

5. Según esta misma técnica se obtiene el compuesto correspondiente del grupo o-cloro fenilimino en posición 2 (11.005) o el que tiene en 5 un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y en 2 un grupo fenilimino (11.019).

10. EJEMPLO 31 -

Compuesto 11.022.

15. A 1,57 g (0,005 moles) de 5-(5-nitro-furfurilideno)-2-fenilimino-tiazolidin-4-ona (cuya preparación se describe en el ejemplo 30) en suspensión en 10 ml de dimetilformamida, se añade sucesivamente 0,5 ml de formaldehído al 35 % (ligero exceso) y 0,44 g (0,005 moles) de morfolina destilada.

20. Por calentamiento durante 1/2 hora al baño maría a 85°C la disolución es casi completa y está seguida de una precipitación abundante. Después de una noche a temperatura ambiente, el sólido se escurre, se lava en alcohol y después se seca a 100°C en vacío. Pesa 1,8 g (rdt : 87 %) y tiene un punto de fusión instantáneo de 225°C.

25. Aplicando la misma técnica, se obtiene el compuesto correspondiente del grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno en 5 (11.023) o el compuesto correspondiente del grupo o-cloro fenilimino en 2 y del grupo 5-nitro-furfurilideno en 5 (11.024).



EJEMPLO 32 -

Compuesto 11.058.

5. 1,19 g (0,005 moles) de p-tolueno-2-sulfonil imino-tiazolidin-4-ona, 0,705 g (0,005 moles) de 5-nitro-furfural y 0,98 g (0,01 mol) de acetato de potasio se disuelven en 6 ml de ácido acético y se calientan al baño maría a 60°C durante 20 minutos. Después de refrigeración el producto se escurre, se lava en ácido acético, en agua y después en etanol y se seca.
10. Pesa 1,3 g (rdt : 66 %) y funde a 267°C.

15. De la misma forma puede obtenerse el compuesto correspondiente del grupo benceno sulfonilimino en 2 (11.060) o los compuestos del grupo 2-(5-nitro-furilideno)-etilideno en 5 y del grupo p-tolueno sulfonilimino en 2 (11.059) o del grupo benceno sulfonilimino en 2 (11.061).

EJEMPLO 33 -

Compuesto 11.073.

20. Se tratan 0,87 g (0,005 moles) de la semicarbazona de la tiazolidin-2,4-diona en suspensión en una solución de 15 ml de ácido acético que contiene un gramo de acetato de potasio por 0,84 g (0,005 moles) de β -(5-nitro-2-furil) acroleína durante 30 minutos a reflujo del ácido acético, con agitación.
25. Después de refrigeración, el precipitado se filtra, se lava por ácido acético y etanol y se seca en vacío. Este producto funde a 248°C.

EJEMPLO 34 -

Compuesto 11.074.

30. 3,28 g (0,02 moles) de 2-guanidino-tiazoli-



21

5. din-4-ona, 2,82 g (0,02 moles) de 5-nitro-furfural y 3,92 g (0,04 moles) de acetato de potasio anhidro, se disuelven en 60 ml de ácido acético puro. Por calentamiento al baño maría a 65°C durante 1 hora, se forma un precipitado. Se escurre después de refrigeración, se lava en etanol y se seca. De este modo se obtienen 4,18 g (rdt : 71 %) de producto que funde a 366°C.

EJEMPLO 35 -

Compuesto 11.139.

10. 4 g de acetato de potasio anhidro se disuelven en 16 ml de ácido acético; a continuación se añaden 2,6 g (0,02 moles) de 2-metilamino-tiazolin-4-ona y 2,84 g (0,02 moles) de 5-nitro-furfural. La solución así obtenida se calienta durante 2 horas a 80°C
15. al baño maría. Después de refrigeración el sólido se aísla y se recristaliza en un poco de dimetilformamida; pesa 1,2 g y funde a 328°C.
20. Reemplazando el derivado metilamino por otro derivado alquilamino o un derivado ciclo-alquilamino, se obtienen los productos que tienen, en 2, un grupo etilamino (11.062), alilamino (11.171), n-propilamino (11.143), isopropilamino (11.173), n-butilamino (11.175) o ciclohexilamino (11.177) y reemplazando el 5-nitro-furfural por la β -(5-nitro-2-furil) acroleína, se obtienen
25. los compuestos 11.140 (metilamino en 2), 11.063 (etilamino en 2), 11.172 (alilamino en 2), 11.144 (n-propilamino en 2), 11.174 (isopropilamino en 2), 11.176 (n-butilamino en 2) u 11.178 (ciclohexilamino en 2). A partir de los 2-metilamino, 2-etilamino, 2-isopropilamino,
30. 2-ciclohexilamino, tiazolin-4-ona y de la β -(5-ni-



- tro-2-furil) α -bromo acroleina, se obtienen, respectivamente, los compuestos 11.376, 11.138, 11.377 y 11.378; a partir del 2-etilamino tiazolin-4-ona y de la β -(-5-nitro-2-furil) α -bromo acroleina, se obtiene el compuesto 11.138.
- 5.

EJEMPLO 36 -

Compuesto 11.020.

- Se disuelven sucesivamente 1,1 g (0,0078 moles de 5-nitro-furfural, 1,6 g (0,0078 moles) de 2-bencilamino-tiazolin-4-ona y 1,5 g de acetato de potasio anhidro en 5 ml de ácido acético en caliente, y el calentamiento se continúa a 65°C durante 2 horas al baño maría. Después de refrigeración prolongada y tratamiento en agua, el precipitado se escurre, se lava en etanol y se recristaliza en un poco de dimetilformamida. Pesa 1 g (rdt : 39 %), y funde a 254°C.
- 10.
- 15.

- La aplicación de este procedimiento permite obtener los compuestos correspondientes al grupo p-cloro bencilamino (11.254), dimetilamino (11.262), dietilamino (11.273, 11.390 y 11.391), metil bencil amino (11.274), metil fenilamino (11.276) o morfolino (11.292) en posición 2, así como los que, en posición 5, tienen un grupo 2-(5-nitro-furfurilideno)-etilideno y, en posición 2, un grupo bencilamino (11.021), p-cloro bencilamino (11.255), dimetilamino (11.263 y 11.389), metil bencil amino (11.275), metil fenil amino (11.291) o morfolino (11.293). A partir de la β -(-5-nitro-2-furil) α -bromo acroleina y de la 2-bencilamino-tiazolin-4-ona, se obtiene el compuesto homólogo (11.379).
- 20.
- 25.

- Los compuestos preparados, según los ejemplos,
- 30.



han sido sometidos a pruebas biológicas de desgrossado parte de cuyos resultados van a ser expuestos a continuación.

1. Acción anti-bacteriana in vitro.

5. La técnica empleada en el estudio de los productos es la inhibición del desarrollo por diluciones ordenadas en cajas de Pétri, que contienen un medio gelosado.

10. Cada caja de Pétri recibe 2 ml de la gama intermedia de los productos y 18 ml de gelosa fundida y llevada a 50°C. Después de la solidificación de la gelosa, se seca la superficie a 37°C. Los cultivos, según el caso, de las 21 cepas de gérmenes o de las 44 cepas de 18 horas en ebullición ordinaria se diluyen al 1/100 en agua destilada y se siembran. Las cajas invertidas se llevan a una estufa a 37°C durante 24 horas y se hace la lectura.

2. Acción contra el bacilo de Koch in vitro.

20. El medio líquido empleado para las titulaciones, ha sido el medio de Youmans al suero, repartido en tubos de 22 mm, a razón de 5 ml por tubo. Se reparte la sustancia a ensayar en los tubos, realizando una escala de concentraciones que va desde 10 mcg a 0,05 mg por ml. Se siembra con la cepa de Mycobacterium tuberculosis H 37 R V, a partir de un cultivo de medio de Dubos que ha permanecido de 7 a 9 días, practicando dos siembras (0,01 mg de bacilos y 0,1 ml para 5 ml de medio).

30. Se titula el cultivo por nefelometría comparando el cultivo en medio de Dubos al de una gama que comprende una serie de suspensiones de 3.G.G.



Se efectúan las lecturas al 6º, 12º y 18º días. Se designa la concentración bacteriostática que impide la aplicación de un cultivo visible con la vista originado al 6º día, después de una siembra de 0,01 mg.

5.

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

3. Actividad anti-fúngica in vitro.

10.

El estudio de las propiedades anti-fúngicas de los productos objeto de la presente solicitud, ha sido realizado por la técnica de la siembra de las diferentes setas y levaduras sobre un medio de Sabouraud gelosado, que contiene diluciones de los productos según una gama que va desde 0,5 a 30 mcg por ml de medio solidificado. La lectura ha sido efectuada después del paso a una estufa a 27°C, durante 5 días.

15.

4. Acción anti-parasitaria, in vivo.

Hymenolepis nana var. *Fraterna*.

20.

Los ratones de 8 semanas de edad, reciben 100 huevos por vía oral. Cuatro semanas después, los animales son tratados durante 3 días. Veinticuatro horas después del último tratamiento, los ratones son sacrificados y se observa el porcentaje de desaparición.

25.

Syphacia obvelata.

Unos ratones de 4 semanas se dejan en contacto durante 8 días con ratones fuertemente contagiados. Los animales son a continuación tratados durante 4 días, con los productos, por vía oral.

30.

Cuarenta y ocho horas después del último



tratamiento, los ratones son sacrificados y se observa su porcentaje de desaparición.

Nippostrongylus muris.

5. Unas ratas de 3 a 4 semanas reciben, por vía sub-cutánea, 200 larvas de *Nippostrongylus*. A los 10^o, 11^o y 12^o días después de la inoculación, los animales son tratados por vía oral.

10. Al 14^o día después de la inoculación, se les sacrifica y se tiene en cuenta el número de parásitos adultos. Una fórmula da el porcentaje de desparasización:

$$\frac{N - n}{N} \times 100$$

15. siendo N y n los números medios próximamente hallados en los animales examinados y los animales tratados, respectivamente.

5. Excreción urinaria de los productos en la rata.

20. El método de Hartley, modificado por Chabbert (1957), ha sido empleado para la dosis biológica. Consiste en una difusión horizontal, a partir de discos impregnados de la orina sobre un medio geloso sembrado con un germen de prueba.

25. El cálculo del porcentaje de excreción se efectúa después de la lectura de la zona de inhibición del brote del germen, con respecto a una gama del producto. En abscisas se llevan las concentraciones y en ordenadas los diámetros de la gama. La actividad de la muestra a estudiar se lee directamente en la curva así establecida. Las tomas de orina se efectúan 1, 2, 4, 6, 30. 8 y 24 horas después de una toma única del producto.



6. Acción antiséptica intestinal en la rata sana.

5. Los excrementos de los animales examinados y tratados son mezclados por agitación a un volumen conocido de agua destilada.

10. A partir de esta solución, considerada como solución madre, las diluciones se realizan entre 10^{-3} y 10^{-8} . Un mililitro de cada dilución se filtra por medio de un filtro milíporo de 0,45 y el filtro se pone en un medio gelosado. Después de 24 horas a 37°C , se cuenta el número de colonias por filtro. Las tomas de los excrementos a analizar, se efectúan 24 horas antes del primer tratamiento, 24 horas después al tercer tratamiento, al séptimo y 3 días después del tratamiento.

15. Se expresa el número de colonias en cada dilución, después de la administración del producto a examinar, en porcentaje del número correspondiente, antes de la administración.

20. 7. Acción antiséptica intestinal en la rata infectada por Salmonella typhimurium.

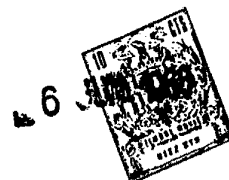
25. El protocolo es idéntico al anterior, pero los animales han recibido por vía oral, 1 ml de un cultivo de Salmonella typhimurium, de 18 horas, mezclado en 1 ml de yema de huevo.

Los filtros se sitúan en un medio especial Salmonella Shigella (S.S.). Las diluciones de los excrementos son 10^{-2} , 5×10^{-2} y 10^{-3} .



8. Determinación de la toxicidad aguda
en el ratón, por vía intra-peritoneal
u oral.

Los resultados obtenidos sobre las pruebas biológicas descritas anteriormente, son citadas en las tablas siguientes, enumeradas de 1 a 8.



T A B L A 1.

ACCION ANTI-BACTERIANA IN VITRO

Concentraciones mínimas inhibidoras en mcg/ml

	10743	10744	10137	10933	10934	11064	11080	11065
Staphylococcus Londres	≤ 0,05	≤ 0,05	1,56	0,4	0,8	0,4	0,8	0,8
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,2	0,2				1,56	1,56	1,56
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	3,12	1,56			50	25	3,12	> 50
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	3,12	3,12		25	50	25	3,12	> 50
Streptococcus Faecalis gr. D A 23	3,12	1,56	1,56			12,5	6,25	50
Sarcina Lutea ATCC 9 341	1,56	3,12		6,25	50	12,5	12,5	50
Bacillus Cereus ATCC 9 634	1,56	0,4		3,12	1,56	1,56	1,56	1,56
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,4	0,8				0,8	0,8	6,24
Listeria Monocytogenes 5 734	1,56	1,56		6,25	12,5	12,5	6,25	25
Corynebacterium Abbott						12,5	12,5	50
Past. Septica Type O 5621	0,1	0,1		0,4	0,1	1,56	1,56	25
Past. Pseudo tuberculosis C 114	0,4	3,12		3,12	1,56	25	12,5	50
Esch. Coli A 223 IP	3,12	6,25		12,5	3,12	25	25	50



T A B L A 1 (continuación)

	10743	10744	10137	10933	10934	11064	11080	11065
Esch. Coli F 260	0,1	1,56				50	50	50
Esch. Coli monod D 198	1,56	0,8		6,25	1,56	25	25	50
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	3,12	6,25		6,25	0,4	1,56	3,12	0,8
Klebsiella Mistral E 156						50	50	> 50
Salmonella Typhimurium A 222 IP	6,25	6,25	6,25	50	6,25	50	50	> 50
Salmonella Para B E 118	3,12	3,12				50	50	> 50
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	3,12		6,25	1,56	25	12,5	50
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50		> 50	25	50	50	> 50



T A B L A 1 (continuación)

	11071	11072	10829	10830	11076	11077	11078	10827
Staphylococcus Londres	0,2	3,12	0,2	≤0,05	0,2	0,1	0,1	0,4
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,8	25			0,4	0,4	0,8	
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	6,25	> 50			0,2	12,5	12,5	
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	6,25	> 50			0,2	12,5	12,5	
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	6,25	> 50			0,8	6,25	12,5	
Sarcina Lutea ATCC 9 341	12,5	> 50			0,8	50	> 50	
Bacillus Cereus ATCC 9 634	0,8	25	3,12	25	0,4	0,4	0,4	12,5
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,2	12,5			0,2	0,1	0,1	
Listeria Monocytogenes 5 734	3,12	50			0,8	3,12	12,5	
Corynebacterium Abbott	25	> 50			0,4	50	50	
Past. Septica Type C 5621	1,56	50	0,4	1,56	50	0,8	1,56	1,56



T A B L A 1 (continuación)

	11071	11072	10829	10830	11076	11077	11078	10827
Past. Pseudo tuberculosis C 114	12,5	50			50	12,5	3,12	
Esch. Coli A 223 IP	50	50	> 50	> 50	> 50	1,56	12,5	> 50
Esch. Coli F 260	50	> 50			> 50	3,12	12,5	
Esch. Coli monod D 198	25	> 50			> 50	3,12	12,5	
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	6,25	> 50	6,25	3,12	50	12,5	12,5	> 50
Klebsiella Mistral E 156								
Salmonella Typhimurium A 222 IP	50	> 50	> 50	> 50	> 50	12,5	50	> 50
Salmonella Para BE 118	50	> 50			> 50	12,5	12,5	
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	12,5	50	12,5	25	50	25	12,5	> 50
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50			> 50	> 50	> 50	



6 JUL 1968

T A B L A 1 (continuación)

	10828	11067	11079	10946	10947	10787	10932	10985
Staphylococcus Londres	0,4	0,2	≤0,05	0,8	0,4	0,1	≤0,05	≤0,05
Staphylococcus Aureus 521 IP		0,8	0,1			0,4		0,2
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP		6,25	0,8			3,12	1,56	1,56
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP		6,25	1,56			3,12	1,56	1,56
Streptococcus Faecalis gr. DA 23		12,5	0,8			0,2	1,56	1,56
Sarcina Lutea ATCC 9 341		50	12,5			3,12	12,5	6,25
Bacillus Cereus ATCC 9 634	3,12	6,25	≤0,05	50	50	1,56	0,2	≤0,05
Bacillus Subtilis ATCC 6 633		0,8	≤0,05			0,1	1,56	≤0,05
Listeria Monocytogenes 5 734		3,12	0,4			1,56	0,8	0,4
Corynebacterium Abbott		25	12,5					25
Past. Septica Type C 5621	3,12	1,56	0,2	12,5	6,25	0,1	≤0,05	0,4



T A B L A 1 (continuación)

	10828	11067	11079	10946	10947	10787	10932	10985
Past. Pseudo tuberculosis C 114		25	1,56			1,56	3,12	1,56
Esch. Coli A 223 IP	>50	6,25	0,4	>50	>50	3,12	0,8	0,8
Esch. Coli F 260		12,5	0,8			3,12		1,56
Esch. Coli monod D 198		6,25	0,8			3,12	0,8	0,8
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	3,12	12,5	1,56	50	50	3,12	6,25	1,56
Klebsiella Mistral E 156		50	3,12					6,25
Salmonella Typhimurium A 222 IP	>50	25	1,56	>50	>50	6,25	1,56	3,12
Salmonella Para BE 118		12,5	1,56			3,12	6,25	3,12
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	50	6,25	1,56	50	50	1,56	0,4	3,12
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP		>50	>50			>50	50	>50



6

T A B L A 1 (continuación)

	11001	11136	10988	11003	10999	11000	10989	11004
Staphylococcus Londres	0,1	0,05	0,1	0,05	0,4	0,05	0,2	0,05
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,4	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	3,12	1,56	3,12	1,56	6,25	3,12	6,25	3,12
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	3,12	1,56	3,12	1,56	6,25	1,56	6,25	3,12
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	3,12	1,56	3,12	1,56	12,5	1,56	12,5	1,56
Sarcina Lutea ATCC 9 341	50	12,5	25	25	50	50	50	50
Bacillus Cereus ATCC 9 634	0,4	0,05	0,2	0,2	0,8	0,1	3,12	0,1
Bacillus Subtilis ATCC 6633	0,1	0,05	0,4	0,05	0,4	0,05	0,2	0,05
Listeria Monocytogenes 5 734	0,8	0,4	1,56	0,4	3,12	0,4	1,56	0,4
Corynebacterium Abbot	50	3,12	50	50	50	50	50	50
Past. Septica Type C 5621	1,56	0,2	0,4	0,8	3,12	0,8	1,56	1,56



T A B L A 1 (continuación)

	11001	11136	10988	11003	10999	11000	10989	11004
Past. Pseudo tuberculosis C 114	1,56	3,12	1,56	3,12	6,25	3,12	3,12	0,8
Esch. Coli A 223 IP	1,56	1,56	1,56	0,4	6,25	0,8	3,12	1,56
Esch. Coli F 260	1,56	1,56	3,12	0,8	6,25	0,8	6,25	0,8
Esch. Coli monod D 198	1,56	0,8	3,12	0,8	6,25	0,8	6,25	1,56
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10031	3,12	1,56	3,12	1,56	12,5	0,8	6,25	1,56
Klebsiella Mistral E 156	25	6,25	25	12,5	50	6,25	50	12,5
Salmonella Typhimurium A 222 IP	3,12	3,12	6,25	3,12	12,5	1,56	12,5	3,12
Salmonella Para BE 118	3,12	1,56	3,12	1,56	6,25	1,56	6,25	3,12
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	0,8	1,56	1,56	3,12	1,56	3,12	3,12
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50	50	> 50	> 50	50	50	> 50



T A B L A 1 (continuación)

	10888	10889	11075	11066	10746	11141	11142	11025
Staphylococcus Londres	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,4	0,1	0,2
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,8	0,4	0,8
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	1,56	0,4	1,56	0,8	6,25	> 50	0,8	25
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	1,56	0,8	1,56	0,8	6,25	> 50	0,8	25
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	1,56	0,8	1,56	0,8	12,5	> 50	3,12	25
Sarcina Lutea ATCC 9 341	6,25	6,25	25	12,5	3,12	25	12,5	25
Bacillus Cereus ATCC 9 634	1,56	0,4	0,1	≤ 0,05	0,8	3,12	0,1	1,56
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,8	0,2	≤ 0,05	0,4
Listeria Monocytogenes 5 734	0,4	0,4	0,8	0,4	1,56	12,5	0,8	1,56
Corynebacterium Abbott	12,5	6,25	12,5	12,5		6,25	12,5	12,5
Past. Septica Type C 5621	≤ 0,05	≤ 0,05	0,4	0,4	0,1	0,8	0,8	1,56

T A B L A 1 (continuación)



	11026	10983	10984	10986	11002	11019	11005	11022
Staphylococcus Londres	0,05	0,8	1,56	1,56	0,2	0,05	0,2	0,2
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,4	3,12	6,25	50	3,12	1,56	0,2	0,8
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	0,8	> 50	> 50	50	50	50	50	50
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	0,8	> 50	> 50	50	50	50	50	50
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	0,8	> 50	12,5	> 50	50	25	6,25	50
Sarcina Lutea ATCC 9 341	> 50	25	25	> 50	50	> 50	12,5	> 50
Bacillus Cereus ATCC 9 634	0,1	3,12	0,8	50	50	0,8	0,8	3,12
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,1	3,12	0,8	1,56	0,4	0,8	0,2	1,56
Listeria Monocytogenes 5 734	0,4	6,25	3,12	50	25	0,8	0,8	25
Corynebacterium Abbot	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	50	> 50
Past. Septica Type C 5621	0,8	25	25	50	50	50	3,12	50

T A B L A 1 (continuación)



	11026	10983	10984	10986	11002	11019	11005	11022
Past. Pseudo tuberculosis C 114	0,4	50	50	50	50	50	12,5	50
Esch. Coli A 223 IP	1,56	> 50	50	50	> 50	50	25	50
Esch. Coli F 260	50	> 50	> 50	50	> 50	50	50	50
Esch. Coli mond D 198	0,8	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	50
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	50	12,5	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50
Klebsiella Mistral E 156	50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50
Salmonella Typhimurium A 222 IP	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	50	> 50
Salmonella Para BE 118	50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	50	50
Shigella Dysenteriae	1,56	> 50	> 50	25	50	50	12,5	50
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50



T A B L A 1 (continuación)

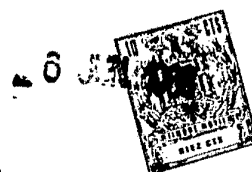
	11023	11024	11058	11059	11060	11061	11073	11074
Staphylococcus Londres	≤ 0,05	0,1	3,12	0,2	6,25	0,4	0,1	0,1
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,8	0,2	3,12	0,2	6,25	0,4	0,2	0,1
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	50	> 50	1,56	12,5	1,56	12,5	50	0,8
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	50	50	1,56	12,5	1,56	12,5	50	0,8
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	25	50	25	12,5	25	25	50	0,8
Sarcina Lutea ATCC 9 341	> 50	50	> 50	25	> 50	50	> 50	50
Bacillus Cereus ATCC 9 634	0,4	0,8	25	0,8	25	1,56	0,4	0,2
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,4	0,4	50	3,12	25	1,56	0,2	0,1
Listeria Monocytogenes 5 734	3,12	1,56	25	0,8	25	3,12	3,12	25
Corynebacterium Abbott	50	50	50	12,5	50	6,25	50	50
Past. Septica Type C 5621	50	3,12	3,12	0,8	6,25	0,4	1,56	0,1

6 JUN 1966



T A B L A 1 (continuación)

	11139	11140	11062	11063	11138	11171	11172	11143
Staphylococcus Londres	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Staphylococcus Aureus 521 IP	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	0,2	0,4	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	0,2	0,4	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	0,8	0,4	0,4	0,2	0,2	0,4	0,1	0,8
Sarcina Lutea ATCC 9 341	1,56	1,56	3,12	1,56	0,2	1,56	1,56	12,5
Bacillus Cereus ATCC 9 634	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	0,1	≤ 0,05	0,1
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
Listeria Monocytogenes 5 734	0,8	0,2	0,8	0,2	≤ 0,05	0,4	0,1	0,8
Corynebacterium Abbott	0,8	1,56	3,12	1,56	0,2	3,12	3,12	3,12
Past. Septica Type 0 5621	0,4	0,2	0,8	0,4	0,2	0,4	0,4	0,8



T A B L A 1 (continuación)

	11139	11140	11062	11063	11138	11171	11172	11143
Past. Pseudo tuberculosis C 114	≤ 0,05	0,4	0,8	1,56	0,1	0,4	0,4	0,8
Esch. Coli A 223 IP	0,2	0,2	0,8	0,4	0,05	0,8	0,4	3,12
Esch. Coli F 260	0,4	0,4	0,8	0,8	0,4	1,56	0,8	3,12
Esch. Coli monod D 198	0,4	0,2	0,8	0,4	0,2	1,56	0,8	3,12
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4
Klebsiella Mistral E 156	0,8	0,8	3,12	1,56	0,4	12,5	3,12	12,5
Salmonella Typhimurium A 222 IP	0,4	0,4	0,8	0,8	0,4	3,12	0,8	6,25
Salmonella Para BE 118	0,4	0,4	1,56	0,8	0,8	1,56	0,8	6,25
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	0,4	0,2	0,8	0,4	0,2	1,56	0,8	3,12
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	50	50	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50



T A B L A 1 (continuación)

	11144	11173	11174	11175	11176	11177	11178	11020
Staphylococcus Londres	≤ 0,05	1,56	≤ 0,05	0,1	0,05	0,8	≤ 0,05	≤ 0,05
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,1	6,25	0,1	0,4	0,2	6,25	0,8	0,2
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	0,2	12,5	0,4	0,8	0,8	25	0,8	0,4
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	0,4	6,25	0,4	0,8	0,8	25	0,8	0,4
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	0,2	12,5	0,4	1,56	0,8	25	3,12	0,4
Sarcina Lutea ATCC 9 341	25	50	6,25	12,5	3,12	50	3,12	25
Bacillus Cereus ATCC 9 634	≤ 0,05	3,12	≤ 0,05	0,4	≤ 0,05	3,12	0,1	0,8
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	≤ 0,05	1,56	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	1,56	≤ 0,05	0,4
Listeria Monocytogenes 5 734	0,4	6,25	0,2	0,8	0,2	12,5	0,8	0,4
Corynebacterium Abbott	1,56	50	3,12	6,25	6,25	50	1,56	> 50
Past. Septica Type C 5621	0,4	1,56	0,4	1,56	0,8	1,56	1,56	6,25



T A B L A 1 (continuación)

	11021	11245	11246	11247	11248	11249	11250	11251
Staphylococcus Londres	< 0,05	1,56	0,4	1,56	0,2	12,5	0,4	12,5
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,2	6,25	0,8	25	6,25	50	25	50
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	0,2	50	3,12	50	50	> 50	> 50	> 50
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	0,2	50	0,8	50	25	> 50	0,8	> 50
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	0,2	50	3,12	50	50	> 50	> 50	> 50
Sarcina Lutea ATCC 9341	3,12	50	50	> 50	1,56	> 50	> 50	> 50
Bacillus Cereus ATCC 9 634	0,2	6,25	0,8	6,25	0,2	25	3,12	25
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	0,1	1,56	0,2	0,4	0,2	3,12	0,2	3,12
Listeria Monocytogenes 5 734	0,4	25	0,8	12,5	0,8	50	25	50
Corynebacterium Abbott	12,5	25	3,12	> 50	1,56	> 50	50	> 50
Past. Septica Type C 5621	1,56	6,25	1,56	25	6,25	50	25	50



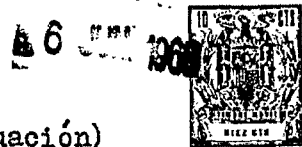
T A B L A 1 (continuación)

	11021	11245	11246	11247	11248	11249	11250	11251
Past. Pseudo tuberculosis C 114	50	12,5	50	50	50	50	50	50
Esch. Coli A 223 IP	1,56	50	> 50	50	> 50	> 50	25	50
Esch. Coli F 260	50	50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	50
Esch. Coli monod D 198	3,12	50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	0,8	12,5	3,12	> 50	> 50	50	50	> 50
Klebsiella Mistral E 156	50	50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Salmonella Typhimurium A 222 IP	> 50	50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
Salmonella Para BE 118	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	50	25	50	50	50	50	50	50
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50



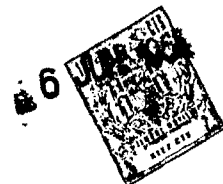
T A B L A 1 (continuación)

	11252	11254	11255	11262	11263	11273	11274	11275
Staphylococcus Londres	50	0,1	0,4	≤ 0,05	≤ 0,05	0,4	0,8	0,2
Staphylococcus Aureus 521 IP	> 50	0,4	1,56	0,1	0,1	0,8	6,25	0,8
Streptococcus Pyogenes gr. A 561 IP	> 50	12,5	3,12	0,4	0,8	6,25	> 50	3,12
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	> 50	0,8	1,56	0,2	0,2	6,25	> 50	1,56
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	> 50	25	1,56	0,8	0,2	6,25	> 50	1,56
Sarcina Lutea ATCC 9341	> 50	> 50	50	3,12	3,12	12,5	> 50	25
Bacillus Cereus ATCC 9 634	> 50	0,8	0,8	≤ 0,05	≤ 0,05	0,8	6,25	0,4
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	> 50	0,8	0,8	≤ 0,05	≤ 0,05	1,56	12,5	0,8
Listeria Monocytogenes 5 734	> 50	25	1,56	0,2	0,1	3,12	25	1,56
Corynebacterium Abbott	> 50	> 50	> 50	3,12	3,12	25	> 50	25
Past. Septica Type C 5621	> 50	0,8	0,8	0,05	0,05	0,8	6,25	0,8



T A B L A 1 (continuación)

	11252	11254	11255	11262	11263	11273	11274	11275
Past. Pseudo tuberculosis C 114	> 50	50	50	0,4	0,2	12,5	50	25
Esch. Coli A 223 IP	> 50	> 50	> 50	0,8	0,4	50	> 50	50
Esch. Coli F 260	> 50	> 50	> 50	0,8	0,8	50	> 50	> 50
Esch. Coli monod D 198	> 50	> 50	> 50	0,8	0,8	50	> 50	> 50
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	> 50	> 50	50	0,2	0,1	50	> 50	> 50
Klebsiella Mistral E 156	> 50	> 50	> 50	0,8	0,8	50	> 50	> 50
Salmonella Typhimurium A 222 IP	> 50	> 50	> 50	0,8	0,8	> 50	> 50	> 50
Salmonella Para BE 118	> 50	> 50	> 50	1,56	0,8	50	> 50	> 50
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	50	50	50	0,8	0,8	25	> 50	50
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50	> 50	> 50



T A B L A 1 (continuación)

	11276	11291	11292	11293	10453	10579	10682	10741
Staphylococcus Londres	0,4	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05	0,4	0,2	0,2	≤ 0,05
Staphylococcus Aureus 521 IP	0,8	0,4	0,2	0,1				
Streptococcus Pyrogenes gr. A 561 IP	25	1,56	1,56	1,56				
Streptococcus Agalactiae gr. B 55 118 IP	25	1,56	0,4	0,4				
Streptococcus Faecalis gr. DA 23	25	1,56	1,56	0,4				
Sarcina Lutea ATCC 9 341	25	50	6,25	3,12				
Bacillus Cereus ATCC 9634	1,56	0,4	0,2	0,1	0,4	1,56	≤ 0,05	3,12
Bacillus Subtilis ATCC 6 633	3,12	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05				
Listeria Monocytogenes 5 734	6,25	0,8	0,8	0,2				
Corynebacterium Abbott	12,5	50	12,5	3,12				
Past. Septica Type C 5 621	1,56	0,4	0,1	≥ 0,05	0,4	0,8	0,1	0,2



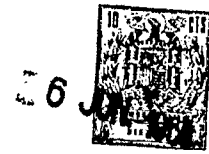
T A B L A 1 (continuación)

	11276	11291	11292	11293	10453	10579	10682	10741
Past. Pseudo tuberculosis C 114	50	50	0,8	0,8				
Esch. Coli A 223 IP	50	> 50	6,25	1,56	6,25	> 50	50	12,5
Esch. Coli F 260	50	> 50	12,5	3,12				
Esch. Coli monod D 198	> 50	> 50	6,25	3,12				
Klebsiella Pneumoniae ATCC 10 031	> 50	6,25	1,56	0,8	6,25	50	50	1,56
Klebsiella Mistral E 156	> 50	50	50	6,25				
Salmonella Typhimurium A 222 IP	> 50	> 50	12,5	3,12	25	6,25	6,25	12,5
Salmonella Para BE 118	> 50	> 50	12,5	3,12				
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	25	50	3,12	3,12	12,5	6,25	3,12	1,56
Pseudomonas Aeruginosa A 22 IP	> 50	> 50	> 50	50				



T A B L A 1 (continuación)

	10290	10291	10452	10683	10743
Staphylococcus Londres	0,2	0,2	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05
" 209 IP	3,12	> 50	0,1	0,4	0,2
" Aureus Gervais D 319	> 50	> 50	0,1	0,8	0,8
" " E 120	> 50	> 50	0,1	0,4	0,4
" Albus P C 1 200	0,2	3,12	≤ 0,05	0,1	0,2
Streptococcus pyogenes gr A 561 IP	3,12	6,25	0,1	0,1	3,12
" " gr A D 313	3,12	6,25	0,1	0,4	3,12
" Agalactiae gr B	12,5	12,5	0,2	0,8	3,12
" pyogenes gr C	12,5	12,5	0,2	1,56	3,12
" Faecalis var. Zymogenes	> 50	> 50	0,8	0,8	3,12
" " gr D 5 434 IP	> 50	> 50	0,2	3,12	3,12
" " gr D F 262	> 50	> 50	1,56	0,8	3,12
Sarcina Lutea ATCC 9341	> 50	> 50	0,4	0,8	1,56
Listeria Monocytógenes 5 844 IP	> 50	> 50	0,4	0,4	1,56
" " Ramisse type IV					
" " Joubert E 102					
Erysipelothrix insidiosa E 159					
" " A 27					
Bacillus Cereus ATCC 10702	0,8	0,8	≤ 0,05	0,1	0,4
" " ATCC 9634	6,25	3,12	0,1	0,1	0,4
Bacillus Subtilis Leugar A 156	1,56	3,12	0,1	0,8	1,56
" " Searle	12,5	25	0,4	0,1	1,56
Pasteurella Septica type B 55 129			≤ 0,05	≤ 0,05	0,4
" " type C 5 621			≤ 0,05	≤ 0,05	0,4
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114			1,56	0,8	0,4
Pasteurella Joubert E 99			1,56	1,56	0,8



T A B L A 1 (continuación)

	10290	10291	10452	10683	10743
Escherichia Coli A 223 IP			3,12	3,12	3,12
" " Monod D 198			1,56	3,12	1,56
" " 111 B4 A			1,56	3,12	1,56
" " 26 B6 A			1,56	1,56	3,12
" " 55 B5 A			6,25	3,12	1,56
" " ATCC 10 536			1,56	3,12	1,56
<hr/>					
Klebsiella Pneumoniae E 155			3,12	3,12	3,12
<hr/>					
Aerobacter Aerógenes E 115			3,12	6,25	6,25
Citrobacter Vi ++			3,12	6,25	3,12
<hr/>					
Salmonella Typhi O 901			3,12	6,25	3,12
" Para A A 220 IP			12,5	12,5	1,56
" Para B A 214 IP			1,56	3,12	3,12
" Pullorum gallinarum 465			0,8	0,2	3,12
<hr/>					
Shigella Dysenteriae 5 728 IP			3,12	3,12	1,56
" Sonnei D 374			0,8	1,56	1,56
<hr/>					
Moraxella Lwoffii D			50	> 50	> 50
<hr/>					
Pseudomonas Aeruginosa B 74			50	> 50	50
<hr/>					
Bordetella Bronchiseptica					
<hr/>					



T A B L A 1 (continuación)

	10744	10933	10934	11076	11079
Staphylococcus Londres	0,2	0,8	0,4	0,4	≤ 0,05
" 20 IP	0,2	6,25	12,5	0,8	0,2
" Aureus Gervais D 319	0,4	3,12	12,5	0,8	0,2
" " E 120	0,4	1,56	1,56	0,8	0,1
" Albus P C 1 200	0,1	1,56	0,4	0,4	≤ 0,05
Streptococcus pyogenes gr A 561 IP	1,56	1,56	50	0,2	≤ 0,05
" " gr A D 313	1,56	1,56	6,25	0,8	0,2
" Agalactiae gr B	3,12	25	50	0,2	1,56
" Pyogenes gr C	3,12	> 50	50	0,8	0,2
" Faecalis var. Zymogenes	1,56	> 50	50	0,8	0,2
" " gr D 5 434 IP	1,56	25	50	0,4	0,8
" " gr D F 262	1,56	> 50	50	25	0,8
Sarcina Lutea ATCC 9341	3,12	6,25	50	1,56	12,5
Listeria Monocytogenes 5 844 IP	1,56	6,25	12,5	0,8	0,4
" " Ramisse type IV		6,25	25	0,8	0,4
" " Joubert E 102		6,25	25	0,8	0,4
Erysipelothrix insidiosa E 159		0,4	1,56	0,4	≤ 0,05
" " " A 27		0,2	25	0,4	≤ 0,05
Bacillus Cereus ATCC 10 702	≥ 0,4	3,12	3,12	0,4	≤ 0,05
" " ATCC 9 634	0,8	3,12	1,56	0,4	0,2
Bacillus Subtilis Leugar A 156	0,05	6,25	3,12	0,4	≤ 0,05
" " Searle	0,8	6,25	3,12	0,4	≤ 0,05



T A B L A 1 (continuación)

	10744	10933	10934	11076	11079
Pasteurella Septica type B 55 129	1,56	0,2	≤ 0,05		≤ 0,05
" " type C 5 621	0,2	0,8	0,8		0,1
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114	3,12	3,12	1,56		1,56
Pasteurella Joubert E 99	1,56	3,12	1,56		3,12
Escherichia Coli A 223 IP	6,25	3,12	1,56		0,8
" " Monod D 198	0,8	6,25	1,56		0,8
" " 111 B4 A	0,8	6,25	6,25		1,56
" " 26 B6 A	1,56	6,25	1,56		3,12
" " 55 B5 A	1,56	6,25	1,56		1,56
" " ATCC 10 536	1,56	6,25	3,12		0,8
Klebsiella Pneumoniae E 155	6,25	50	50		12,5
Aerobacter Aerogenes E 115	6,25	6,25	1,56		1,56
Citrobacter Vi ++	1,56	12,5	3,12		3,12
Salmonella Typhi O 901	3,12	6,25	3,12		6,25
" Para A A 220 IP	3,12	25	25		12,5
" Para B A 214 IP	3,12	25	25		3,12
" Pullorum gallinarum 465	6,25	6,25	3,12		3,12
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	0,4	3,12	0,8		0,8
" Sonnei D 374	1,56	6,25	3,12		1,56
Moraxella Lwoffii D	50	50	50		50
Pseudomonas Aeruginosa B 74	> 50	> 50	25		> 50
Bordetella Bronchiseptica		25	3,12		25



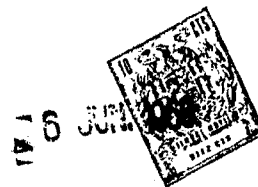
T A B L A 1 (continuación)

		10787	10932	10985	11001	11003
Staphylococcus	Londres	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	0,2	≤ 0,05
"	209 IP	0,8	0,8	0,8	0,4	0,4
"	Aureus Gervais D 319	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
"	" E 120	0,4	0,2	0,2	0,4	0,2
"	Albus P C 1 200	3,12	0,1	0,1	0,2	0,1
<hr/>						
Streptococcus	Pyogenes gr A 561 IP	3,12	1,56	1,56	3,12	1,56
"	" gr A D 313	1,56	0,2	0,4	1,56	0,4
"	Agalactiae gr B	3,12	1,56	1,56	3,12	1,56
"	Pyogenes gr C	3,12	0,4	0,4	1,56	0,8
"	Faecalis Var. Zymogenes	3,12	1,56	1,56	3,12	1,56
"	" gr D 5 434 IP	3,12	1,56	1,56	3,12	1,56
"	" gr D F 262	3,12	1,56	1,56	3,12	1,56
<hr/>						
Sarcina	Lutea ATCC 9341	3,12	12,5	50	50	25
<hr/>						
Listeria	Monocytogenes 5 844 IP	1,56	0,8	1,56	3,12	0,8
"	" Ramisse type IV		0,8	1,56	3,12	0,8
"	" Joubert E 102		0,8	1,56	3,12	0,8
<hr/>						
Erysipelothrix	insidiosa E 159		0,1	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05
"	" A 27		0,1	1,56	12,5	3,12
<hr/>						
Bacillus	Cereus ATCC 10 702	0,2	≤ 0,05	0,1	0,2	0,1
"	" ATCC 9 634	0,8	≤ 0,05	0,4	0,4	0,1
<hr/>						
Bacillus	Subtilis Leugar A 156	0,4	1,56	≤ 0,05	0,4	0,1
"	" Searle	0,1	1,56	≤ 0,05	0,2	0,1



T A B L A 1 (continuación)

	10787	10932	10985	11001	11003
Pasteurella Septica type B 55 129	1,56	≤0,05	0,2	0,4	0,1
" " type C 5 621	≤0,05	≤0,05	0,4	0,8	0,8
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114	1,56	3,12	3,12	3,12	3,12
Pasteurella Joubert E 99	6,25	6,25	6,25	6,25	3,12
Escherichia Coli A 223 IP	3,12	0,4	0,8	1,56	0,8
" " Monod D 198	3,12	0,8	0,8	1,56	0,8
" " 111 B4 A	3,12	1,56	0,8	3,12	1,56
" " 26 B6 A	3,12	0,8	1,56	1,56	1,56
" " 55 B5 A	3,12	1,56	1,56	3,12	3,12
" " ATCC 10 536	3,12	0,8	0,8	1,56	0,8
Klebsiella Pneumoniae E 155	1,56	6,25	12,5	25	12,5
Aerobacter aerogenes E 115	12,5	0,8	1,56	3,12	0,8
Citrobacter Vi ++	3,12	1,56	3,12	6,25	3,12
Salmonella Typhi O 901	1,56	6,25	6,25	6,25	12,5
" Para A A 220 IP	3,12	12,5	25	6,25	25
" Para B A 214 IP	3,12	6,25	3,12	12,5	6,25
" Pullorum gallinarum 465	3,12	6,25	6,25	3,12	12,5
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	0,8	3,12	1,56	3,12
" Sonne D 374	1,56	1,56	1,56	1,56	3,12
Moraxella Lwoffii D	50	50	50	50	50
Pseudomonas Aeruginosa B 74	>50	50	50	>50	50
Bordetella Bronchiseptica		1,56	50	25	25



T A B L A 1 (continuación)

	11000	11004	10888	10889	11075
Staphylococcus Londres	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
" 209 IP	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4
" Aureus Gervais D 319	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4
" " E 120	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2
" Albus P C 1 200	0,1	0,1	1,56	0,8	0,2
<hr/>					
Streptococcus pyogenes gr A 561 IP	1,56	1,56	1,56	0,4	0,2
" " gr A D 313	0,4	0,4	0,4	0,1	0,2
" Agalactiae gr B	3,12	1,56	1,56	0,8	1,56
" Pyogenes gr C	0,8	0,8	1,56	0,8	0,4
" Faecalis var. Zymogenes	1,56	3,12	1,56	0,8	1,56
" " gr D 5 434 IP	1,56	1,56	1,56	0,8	1,56
" " gr D F 262	1,56	1,56	3,12	1,56	1,56
<hr/>					
Sarcina Lutea ATCC 9341	25	50	6,25	6,25	12,5
<hr/>					
Listeria Monocytogenes 5 844 IP	0,8	1,56	0,4	0,4	1,56
" " Ramisse Type IV	0,8	1,56	0,4	0,4	0,8
" " Joubert E 102	0,8	1,56	0,4	0,4	0,8
<hr/>					
Erysipelothrix insidiosa E 159	≤ 0,05	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
" " A 27	3,12	3,12	0,2	0,1	≤ 0,05
<hr/>					
Bacillus Cereus ATCC 10 702	0,1	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
" " ATCC 9 634	≤ 0,05	0,2	0,4	≤ 0,05	0,1
<hr/>					
Bacillus Subtilis Leugar A 156	0,1	0,1	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
" " Searle	0,1	0,1	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05



T A B L A 1 (continuación)

	11000	11104	10888	10889	11075
Pasteurella septica type B 55 129	0,2	0,8	1,56	1,56	≤ 0,05
" " type C 5 621	0,8	0,8	0,1	≤ 0,05	0,2
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114	6,25	6,25	1,56	1,56	3,12
Pasteurella Joubert E 99	6,25	6,25	6,25	3,12	6,25
Escherichia Coli A 223 IP	1,56	1,56	1,56	0,8	0,8
" " Monod D 198	0,8	1,56	1,56	0,8	1,56
" " 111 B4 A	1,56	1,56	3,12	1,56	3,12
" " 26 B6 A	1,56	1,56	3,12	1,56	3,12
" " 55 B5 A	1,56	1,56	3,12	1,56	3,12
" " ATCC 10 536	1,56	0,8	1,56	0,8	0,8
Klebsiella Pneumoniae E 155	25	12,5	1,56	1,56	12,5
Aerobacter Aerogenes E 115	0,8	0,8	12,5	3,12	3,12
Citrobacter Vi ++	1,56	6,25	3,12	1,56	6,25
Salmonella Typhi O 901	6,25	6,25	3,12	3,12	6,25
" Para A A 220 IP	12,5	25	6,25	6,25	3,12
" Para B A 214 IP	3,12	3,12	1,56	1,56	3,12
" Pullorum gallinarum	6,25	25	3,12	1,56	1,56
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	3,12	1,56	1,56	3,12
" Sonnei D 374	1,56	3,12	1,56	0,8	0,8
Moraxella Lwoffii D	50	50	50	50	50
Pseudomonas Aeruginosa B 74	50	50	> 50	50	> 50
Bordetella Bronchiseptica	25	25			50



T A B L A 1 (continuación)

	11066	10746	11026	11062	11063
Staphylococcus Londres	≤ 0,05	0,2	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
" 209 IP	0,4	0,8	1,56	0,2	0,2
" Aureus Gervais D 319	0,4	0,8	1,56	0,2	≤ 0,05
" " E 120	0,2	0,8	0,8	≤ 0,05	≤ 0,05
" Albus P C 1 200	0,1	0,2	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
<hr/>					
Streptococcus pyogenes gr A 561 IP	1,56	6,25	1,56	0,4	0,2
" " gr A D 313	0,2	6,25	0,8	0,4	≤ 0,05
" Agalactiae gr B	1,56	6,25	1,56	0,4	0,2
" Pyogenes gr C	0,4	6,25	1,56	0,4	0,2
" Faecalis var. Zymogenes	1,56	12,5	0,8	0,4	0,2
" " gr D 5 434 IP	1,56	3,12	1,56	0,4	0,2
" " gr D F 262	1,56	12,5	1,56	0,2	0,2
<hr/>					
Sarcina Lutea ATCC 9341	12,5	3,12	50	1,56	0,8
<hr/>					
Listeria Monocytogenes 5 844 IP	1,56	1,56	1,56	0,4	0,2
" " Ramisse type IV	1,56		0,4	0,2	0,2
" " Joubert E 102	0,4		1,56	0,4	0,2
<hr/>					
Erysipelothrix insidiosa E 159	≤ 0,05		0,2	0,2	≤ 0,05
" " A 27	≤ 0,05		0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
<hr/>					
Bacillus Cereus ATCC 10 702	0,4	0,4	0,2	0,1	≤ 0,05
" " ATCC 9 634	0,4	0,2	0,2	0,2	≤ 0,05
<hr/>					
Bacillus Subtilis Leugar A 156	0,4	3,12	0,8	0,1	≤ 0,05
" " Searle	0,4	0,8	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05



T A B L A 1 (continuación)

	11066	10746	11026	11062	11063
Pasteurella Septica type B 55 129	≤ 0,05	0,8		0,1	≤ 0,05
" " type C 5 621	0,4	≤ 0,05		0,4	0,4
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114	3,12	0,8		0,4	0,4
Pasteurella Joubert E 99	6,25	0,8		0,4	0,4
Escherichia Coli A 223 IP	0,8	0,8		0,4	0,2
" " Monod D 198	0,8	1,56		0,4	0,4
" " 111 B4 A	1,56	0,8		0,8	0,4
" " 26 B6 A	1,56	1,56		0,4	0,4
" " 55 B5 A	1,56	0,8		0,8	0,4
" " ATCC 10 536	0,8	1,56		0,4	0,4
Klebsiella Pneumoniae E 155	12,5	0,8		3,12	1,56
Aerobacter Aerogenes E 115	1,56	12,5		0,4	0,4
Citrobacter Vi ++	1,56	12,5		0,4	0,4
Salmonella Typhi O 901	6,25	1,56		0,4	0,4
" Para A A 220 IP	12,5	3,12		3,12	3,12
" Para B A 214 IP	6,25	1,56		1,56	0,4
" Pullorum gallinarum 465	6,25	3,12		0,4	0,4
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	3,12	0,4		0,4	0,4
" Sonnei D 374	3,12	0,8		0,4	0,2
Moraxella Iwoffii D	> 50	> 50		25	> 50
Pseudomonas Aeruginosa B 74	> 50	> 50		50	> 50
Bordetella Bronchiseptica	50			25	50



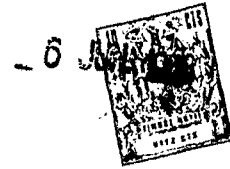
T A B L A 1 (continuación)

	11020	11021	11139	11140	11144
<i>Staphylococcus</i> Londres	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
" 209 IP	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2
" Aureus Gervais D 319	0,4	0,2	0,2	0,1	0,2
" " E 120	0,4	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
" Albus P C 1 200	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1
<i>Streptococcus</i> pyogenes gr A 561 IP	0,4	0,2	0,4	0,4	0,2
" " gr A D 313	0,8	≤ 0,05	0,4	0,1	0,1
" Agalactiae gr B	0,4	0,2	0,2	0,4	0,2
" Pyogenes gr C	0,4	0,2	0,8	0,4	0,2
" Faecalis var. Zymogenes	0,4	0,2	0,4	0,4	0,2
" " gr D 5 434 IP	0,4	0,2	0,2	0,4	0,2
" " gr D F 262	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4
<i>Sarcina Lutea</i> ATTC 9341	25	12,5	3,12	3,12	3,12
<i>Listeria Monocytogenes</i> 5 844 IP	0,8	0,2	0,8	0,2	0,2
" " Ramisse type IV	0,8	0,2	0,8	0,4	0,2
" " Joubert E 102	0,8	0,4	0,8	0,4	0,2
<i>Erysipelothrix insidiosa</i> E 159	0,8	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	0,1
" " " A 27	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>Bacillus Cereus</i> ATCC 10 702	0,2	0,2	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
" " ATCC 9 634	0,1	0,4	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
<i>Bacillus Subtilis</i> Leugar A 156	0,8	0,4	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
" " Searle	0,4	0,2	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05



T A B L A 1 (continuación)

	11020	11021	11139	11140	11144
Pasteurella Septica type B 55 129	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05		
" " " C 5 621	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05		
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114	0,1	0,2	0,8		
Pasteurella Joubert E 99	0,2	0,4	1,56		
Escherichia Coli A 223 IP	0,4	0,2	0,8		
" " Monod D 198	0,4	0,4	1,56		
" " 111 B4 A	0,8	0,4	1,56		
" " 26 B6 A	0,4	0,4	1,56		
" " 55 B5 A	0,4	0,4	1,56		
" " ATCC 10 536	0,4	0,4	1,56		
Klebsiella Pneumoniae E 155	0,8	0,8	3,12		
Aerobacter Aerogenes E 115	0,4	0,4	1,56		
Citrobacter Vi -++	0,4	0,8	1,56		
Salmonella Typhi O 901	0,4	0,8	3,12		
" Para A A 220 IP	1,56	1,56	6,25		
" Para B A 214 IP	0,8	0,8	3,12		
" Pullorum gallinarum 465	0,4	0,8	3,12		
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	0,2	0,4	1,56		
" Sonnei D 374	0,4	0,4	1,56		
Moraxella Lwoffii D	6,25	25	25		
Pseudomonas Aeruginosa B 74	25	50	>50		
Bordetella Bronchiseptica	3,12	25	25		



T A B L A 1 (Continuación)

	11171	11172	11262	12263	11293
Staphylococcus Londres	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
" 209 IP	0,4	0,2	0,4	0,2	0,2
" Aureus Gervais D 319	0,2	0,2	0,4	0,2	0,2
" " E 120	0,2	0,1	0,1	≤ 0,05	0,1
" Albus P C 1 200	0,1	0,1	≤ 0,05	0,1	0,1
<hr/>					
Streptococcus pyogenes gr A 561 IP	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
" " gr A D 313	0,4	0,1	0,8	0,2	0,1
" Agalactiae gr B	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
" Pyogenes gr C	0,8	0,4	0,4	0,2	0,4
" Faecalis var. Zymogenes	0,8	0,4	0,4	0,4	0,4
" " gr D 5 434 IP	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
" " gr D F 262	0,8	0,4	0,8	0,4	0,4
<hr/>					
Sarcina Lutea ATCC 9341	3,12	3,12	3,12	3,12	6,25
<hr/>					
Listeria Monocytogenes 5 844 IP	1,56	0,4	3,12	3,12	3,12
" " Ramisse type IV	1,56	0,4	0,4	0,4	0,4
" " Joubert E 102	1,56	0,4	0,2	0,4	0,4
<hr/>					
Erysipelothrix insidiosa E 159	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1
" " A 27	0,2	≤ 0,05	0,1	0,1	0,1
<hr/>					
Bacillus Cereus ATCC 10 702	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	≤ 0,05
" " ATCC 9 634	0,2	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	0,1
<hr/>					
Bacillus Subtilis Leugar A 156	0,2	0,1	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05
" " Searle	0,2	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05



T A B L A 1 (continuación)

	11171	11172	11262	12263	11293
Pasteurella Septica type B 55 129	1,56	1,56	0,4	0,4	0,8
" " type C 5 621	0,1	0,1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Pasteurella Pseudotuberculosis C 114	0,4	0,4	0,4	0,4	0,8
Pasteurella Joubert E 99	3,12	0,8	0,8	1,56	1,56
Escherichia Coli A 223 IP	3,12	0,8	0,4	0,4	3,12
" " Monod D 198	3,12	0,8	0,8	0,8	3,12
" " 111 B4 A	3,12	1,56	1,56	1,56	3,12
" " 26 B6 A	3,12	1,56	1,56	0,8	3,12
" " 55 B5 A	3,12	0,8	1,56	0,8	3,12
" " ATCC 10 536	3,12	0,8	1,56	1,56	3,12
Klebsiella Pneumoniae E 155	6,25	1,56	1,56	0,4	6,25
Aerobacter Aerogenes E 1 15	3,11	0,8	0,8	0,8	3,12
Citrobacter Vi ++	3,12	1,56	1,56	1,56	3,12
Salmonella Typhi O 901	3,12	1,56	1,56	1,56	3,12
" Para A A 220 IP	6,25	6,25	3,12	3,12	12,5
" Para B A 214 IP	3,12	1,56	3,12	0,8	3,12
" Pullorum gallinarum 465	3,12	1,56	0,8	0,4	3,12
Shigella Dysenteriae 5 728 IP	1,56	0,4	0,5	0,4	3,12
" Sonnei D 374	1,56	0,4	0,8	0,8	3,12
Moraxella Lwoffii D	25	50	25	50	50
Pseudomonas Aeruginisa B 74	50	>50	50	50	>50
Bordetella Bronchiseptica	25	25	25	25	25



T A B L A 2

ACCION ANTI-BK. IN VITRO, sobre MYC. TUBERCULOSIS H 37 RV.
 (Concentraciones mínimas inhibitoras expresadas en mcg/ml).

5.	Productos	<u>Siembra 0,1 mg</u>			<u>Siembra 0,01 mg</u>		
		6º día	12º día	18º día	6º día	12º día	18º día
	10.289	2,5	5	5			
	10.290	0,75	0,75	0,75			
10.	10.291	0,75	0,75	0,75			
	10.385	≤ 0,05	0,75	5			
	10.387	0,1	0,75	1,25			
	10.580	10	10	10	1,25	1,25	2,5
	10.581	1,25	1,25	5	0,75	1,25	2,5
15.	10.584	1,25	10	> 10	0,25	1,25	1,25
	10.683	2,5	2,5	5	0,1	2,5	2,5
	10.743	5	10	10	0,75	2,5	5
	10.744	10	10	10	2,5	2,5	5
	10.933	0,25	0,75	1,25	0,15	0,15	0,25
20.	10.934	0,75	0,75	2,5	0,15	0,75	1,25
	11.064	0,75	1,25	1,25	0,25	0,75	0,75
	11.080	0,75	1,25	1,25	1,25	2,5	2,5
	11.065	2,5	2,5	2,5	0,25	0,75	0,75
	11.071	2,5	5	5	0,75	1,25	2,5
25.	10.829	0,75	0,75	0,75	0,25	0,75	0,75
	10.830	0,75	1,25	1,25	0,75	0,75	0,75
	10.827	1,25	2,5	2,5	0,75	1,25	2,5
	10.828	1,25	1,25	1,25	0,75	0,75	0,75
	11.171	0,75	2,5	2,5	0,75	1,25	1,25
30.	11.172	0,75	1,25	1,25	0,25	0,75	0,75



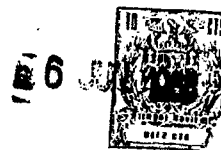
T A B L A 2 (continuación)

Productos	<u>Siembra 0,1 mg</u>			<u>Siembra 0,01 mg</u>			
	6º día	12º día	18º día	6º día	12º día	18º día	
5.							
	11.143	1,25	1,25	1,25	0,15	0,15	0,15
	11.144	0,75	0,75	0,75	0,25	0,75	0,75
	11.174	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
	11.175	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
10.	11.176	0,1	0,25	0,25	≤ 0,05	0,15	0,15
	11.178	≤ 0,05	≤ 0,05	0,15	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1
	11.020	0,75	0,75	1,25	0,75	0,75	0,75
	11.021	0,75	0,75	1,25	0,25	0,75	0,75
	10.946	1,25	2,5	2,5	≤ 0,05	0,15	1,25
15.	10.787	2,5	10	10	2,5	5	10
	11.000	5	5	10	2,5	5	5
	10.889	5	5	5	0,75	2,5	5
	10.831	0,75	0,75	0,75	0,25	0,75	0,75
	10.832	1,25	5	5	0,75	1,25	1,25
20.	10.833	2,5	2,5	2,5	0,75	2,5	2,5
	10.834	1,25	5	5	0,75	1,25	2,5
	10.746	10	10	10	0,75	0,75	5
	11.141	0,75	1,25	1,25	0,15	0,25	0,75
	11.142	0,75	0,75	0,75	≤ 0,05	0,1	0,1
25.	11.025	0,15	0,25	0,75	0,1	0,25	0,25
	11.026	0,15	0,75	0,75	0,15	0,25	0,75
	10.983	2,5	2,5	2,5	1,25	2,5	2,5
	11.005	2,5	5	5	0,75	0,75	5
	11.024	2,5	5	10	2,5	2,5	5
30.	11.139	5	5	5	0,25	0,25	0,25



T A B L A 2 (continuación)

5.	Productos	<u>Siembra 0,1 mg</u>			<u>Siembra 0,01 mg</u>		
		6º día	12º día	18º día	6º día	12º día	18º día
	11.140	1,25	1,25	1,25	0,25	0,75	0,75
	11.062	5	> 10	> 10	0,75	1,25	2,5
	11.063	2,5	2,5	2,5	0,75	0,75	0,75
	11.138	0,25	0,75	0,75	≤ 0,05	0,1	0,15
10.	11.254	0,75	0,75	1,25	0,15	0,75	0,75
	11.255	1,25	2,5	2,5	0,75	1,25	1,25
	11.262	0,1	0,25	0,75	≤ 0,05	0,25	0,75
	11.263	0,25	0,25	0,75	≤ 0,05	0,15	0,15
	11.273	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
15.	11.274	0,25	0,25	0,75	0,1	0,25	0,75
	11.275	5	10	10	5	5	5
	11.276	0,75	0,75	0,75	0,15	0,15	0,15
	11.245	0,25	2,5	2,5	0,1	0,75	0,75
	11.246	2,5	2,5	5	1,25	2,5	2,5
20.	11.247	2,5	2,5	2,5	0,25	2,5	2,5
	11.248	2,5	2,5	2,5	0,25	0,75	1,25
	11.249	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
	11250	2,5	5	5	2,5	2,5	2,5
	11251	5	5	5	1,25	2,5	5
25	11.252	>10	> 10	>10	5	>10	>10



T A B L A 3.

ACCION ANTI-FUNGICA IN VITRO.

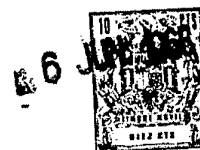
(Concentraciones mínimas inhibidoras en mcg/ml)

	10290	10289	10291	10385	10387	10453
Trich. Mentagrophytes 403	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30	> 30
Trich. Mentagrophytes G 51						
Trich. Mentagrop. (souris)						
Epiderm. Flocossum E 24						
Cryptococcus neoformans						
Epiderm. Flocossum 193 IP	10	10	10	2,5	20	≤ 0,5
Candida Albicans 200 IP	1,25	20	5	5	5	10
Candida Albicans Nº 2				≤ 0,5	≤ 0,5	
Candida Tropicalis Nº 1						
Candida Pseudotropicalis 2						
Candida Krusei						
Candida Para-Krusei						
Microsporium Gypseum D						
Microsporium Cenis E 25						



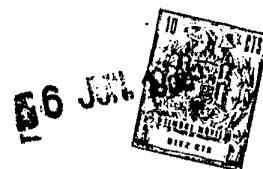
T A B L A 3 (continuación)

	10452	10383	10384	10743	10744	10137
Trich. Mentagrophytes 403	>30	20	>30	>30	5	>30
Trich. Mentagrophytes G 51						
Trich. Mentagrop. (souris)						
Epiderm. Flocossum E 24				>30	20	>30
Cryptococcus neoformans						
Epiderm. Flocossum 193 IP	25	5	5			
Candida Albicans 200 IP	>30	2,5	5	>30	>30	>30
Candida Albicans Nº 2						
Candida Tropicalis Nº 1						
Candida Pseudotropicalis 2						
Candida Krusei						
Candida Para-Krusei						
Microsporium Gypseum D						
Microsporium Canis E 25						



T A B L A 3 (continuación)

	10933	10934	11064	11071	10829	10827
Trich. Mentagrophytes 403	5	20	1,25	2,5	5	2,5
Trich. Mentagrophytes G 51	1,25		2,5	10		
Trich. Mentagrop. (souris)	1,25		2,5	10		
Epiderm. Flocossum E 24	10	>30	10	5	10	5
Cryptococcus neoformans	10		20	2,5		
Epiderm. Flocossum 193 IP	5		2,5	5		
Candida Albicans 200 IP	2,5	≤ 0,5	5	2,5	1,25	1,25
Candida Albicans N° 2	5		5	10		20
Candida Tropicalis N° 1	10		20	30		25
Candida Pseudotropicalis 2	1,25		1,25	5		1,25
Candida Krusei	5		10	30		20
Candida Para-Krusei	10		20	20		25
Microsporum Gypseum D	5		5	5		
Microsporum Canis E 25	5		30	10		



T A B L A 3 (continuación)

	10946	10746	11141	11142	11025	11026
Trich. Mentagrophytes 403	20	>30	2,5	2,5	5	20
Trich. Mentagrophytes G 51			1,25	5	10	30
Trich. Mentagrop. (souris)			10	5	10	30
Epiderm. Flocossum E 24	20	>30	1,25	1,25	1,25	30
Cryptococcus neoformans	30		1,25	≤ 0,5	20	10
Epiderm. Flocossum 193 IP			1,25	5	1,25	30
Candida Albicans 200 IP	1,25	>30	1,25	≤ 0,5	1,25	1,25
Candida Albicans Nº 2	30	>30	30	25	20	>30
Candida Tropicalis Nº 1	>30	>30	>30	30	30	>30
Candida Pseudotropicalis 2	5	>30	1,25	≤ 0,5	1,25	2,5
Candida Krusei	30	>30	>30	>30	>30	>30
Candida Para-Krusei	>30	>30	25	20	10	>30
Microsporium Gypseum D			2,5	2,5	10	25
Microsporium Canis E 25			5	5	1,25	25



T A B L A 3 (continuación)

	11245	11246	11262	11263	11273
Trich. Mentagrophytes 403	5	20	5	5	10
Trich. Mentagrophytes G 51	5	> 30	10	10	10
Trich. Mentagrop. (ratón)	5	> 30	10	10	20
Epiderm. Flocossum E 24	5	5	1,25	5	20
Cryptococcus neoformans	10	> 30	1,25	≤ 0,5	20
Epiderm. Flocossum 193 IP	5	5	5	5	20
Candida Albicans 200 IP	1,25	1,25	10	2,5	10
Candida Albicans Nº 2	5	> 30	> 30	> 30	20
Candida Tropicalis Nº 1	10	> 30	> 30	> 30	25
Candida Pseudotropicalis 2	0,5	1,25	5	1,25	5
Candida Krusei	30	> 30	> 30	> 30	> 30
Candida Para-Krusei	2,5	> 30	> 30	30	25
Microsporum Gypseum D	5	> 30	25	10	20
Microsporum Canis E 25	5	5	1,25	10	20



TABLA 4.

ACCION ANTI-PARASITARIA IN-VIVO

Porcentaje de desparasización

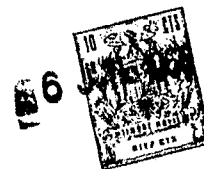
Productos	Syphacia obvelata	Productos	Syphacia obvelata
10.452	10	10.983	42
10.579	44	10.984	42
10.683	0	10.986	80
10.682	60	11.002	16
10.430	43	11.005	10
10.934	25	11.059	35
11.064	20	11.073	16
11.071	33	11.062	66
11.072	100	11.063	50
10.830	25	11.144	50
11.076	22		
11.077	22		
10828	45	11.246	55
11.067	50	11.247	70
10.932	25	11.248	70
10.988	37	11.250	25
11.001	37	11.251	55
11.004	37	11.254	30
11.075	20	11.255	10
10.832	25		



T A B L A 4 (continuación)

ACCION ANTI-PARASITARIA IN-VIVO

Productos	<u>Nippostrongylus muris</u>		<u>Hymenolepis nana</u>	
	Larvas strongyloides	Adultos jóvenes	Adultos	Cysticercoides Adultos
10.542			76	0
10.683			0	15
10.934				25
11.076			40	
11.077			52	
10.932	72	81	80	90 100
10.985				87
10.983				0
10.984				0
11.144				0



T A B L A 5.

EXCRECION URINARIA EN LA RATA

Administración por vía oral.

Produc- to	Dosis mg/kg	<u>Principio bacteriológico activo en las orinas</u>						
		Tiempo después de la administración.						
			0-1 h	1-2 h	2-4 h	4-6 h	6-8 h	8-24 h
10.743	100	mcg/ml orina	1,5	1,3	0	0	0,29	
		mcg totales	1,2	1,56	0	0	0,17	
10.744	100	mcg/ml orina	0,1	0	0	0	0	
		mcg totales	0,3	0	0	0	0	
10.933	100	mcg/ml orina	0	0	0	0	0	
		mcg totales	0	0	0	0	0	
10.932	100	mcg/ml orina	0	0,34	0,12	0,15	0,05	
		mcg totales	0	0,37	0,23	0,39	0,71	
11.079	100	mcg/ml orina	0,35	0,27	0,23	0,8	0,38	0,076
		mcg totales	5,7	0,82	0,84	3,92	2,05	0,98
10.452	100	mcg/ml orina	0	0,28	2,6	3,4	0	0
		mcg totales	0	1,85	3,12	3,74	0	0
10.683	100	mcg/ml orina	0	0,58	4,1	0	0	0
		mcg totales	0	0,46	1,5	0	0	0



T A B L A 6

ANTI-SEPSIA INTESTINAL.

Modificación de la flora de animales sanos.

Produce to	Dosis mg/kg administra- da en una vez durante 7 días per os	Dilución de las materias fecales	Porcentaje de variación del número de gérmenes fecales				
			Antes de la admi- nistra- ción	Durante la administración			3 días después de la adminis- tración
				1er día	3er día	7º día	
10.452	100	10 ⁻³	100	12	38,2	50	80
		10 ⁻⁴	100	25	20	20	70
		10 ⁻⁵	100	30	10	10	85
		10 ⁻⁶	100	0	0	0	100
10.683	100	10 ⁻³	100	43	50	12	56
		10 ⁻⁴	100	30	45	10	40
		10 ⁻⁵	100	0	0	0	30
		10 ⁻⁶	100	0	0	0	100
Testigo	-	10 ⁻³	100	92	95	92	76
		10 ⁻⁴	100	80	85	80	92
		10 ⁻⁵	100	70	70	100	100
		10 ⁻⁶	100				
10746	100	10 ⁻³	100	4	25,2	20	42
		10 ⁻⁴	100	10	30	30	50
		10 ⁻⁵	100	0	10	20	50
		10 ⁻⁶	0	0	0	0	0
11.139	50	10 ⁻³	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁴	100	14	50	90	45
		10 ⁻⁵	100	8	100	100	50
		10 ⁻⁶	0	0	0	0	0



T A B L A 6 (continuación)

Produc	Dosis mg/kg administra- da en una vez durante 7 días per os	Dilución de las materias fecales	Porcentaje de variación del número de gérmenes fecales				
			Antes de la admi- nistra- ción	Durante la administración			3 días después de la adminis- tración
				1 ^{er} día	3 ^{er} día	7 ^o día	
11.140	50	10 ⁻³	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁴	100	100	80	40	37
		10 ⁻⁵	100	30	100	40	20
		10 ⁻⁶	100	25	25	60	60
11.062	50	10 ⁻³	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁴	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁵	100	0	10	70	35
		10 ⁻⁶	100	0	5	70	100
Testigo		10 ⁻³	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁴	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁵	100	25	50	50	50
		10 ⁻⁶	100	10	50	50	50
11.262	50	10 ⁻³	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁴	100	100	80	50	100
		10 ⁻⁵	100	80	40	10	100
		10 ⁻⁶	100	40	10	0	100
11.263	50	10 ⁻³	100	100	100	100	100
		10 ⁻⁴	100	100	100	40	100
		10 ⁻⁵	100	70	30	0	40
		10 ⁻⁶	100	60	30	0	10



T A B L A 7.

Animales infectados por *S. Typhimurium*

Produc to	Dosis mg/kg administra- da en una vez durante 7 días per os	Dilución de las materias fecales	Porcentaje de variación del número de gérmenes fecales				
			Antes de la admi- nistra- ción	Durante la administración			3 días después de la adminis- tración
				1er día	3er día	7º día	
11.139	50	10 ⁻²	100	100	100	100	100
		5 x 10 ⁻²	100	100	100	100	100
		10 ⁻³	100	100	100	100	100
11.140	50	10 ⁻²	100	100	100	100	100
		5 x 10 ⁻²	100	100	100	40	100
		10 ⁻³	100	100	100	10	100
11.062	50	10 ⁻²	100	3	20	5	1
		5 x 10 ⁻²	100	1	10	0	0
		10 ⁻³	100	0	0	0	0
11.262	50	10 ⁻²	100	100	100	100	100
		1/500	100	100	50	100	100
		10 ⁻³	100	60	40	100	100
11.263	50	10 ⁻²	100	100	100	100	100
		1/500	100	100	100	50	30
		10 ⁻³	100	95	80	20	15



T A B L A 8

TOXICIDAD EN EL RATON.

Productos	DL ₀		DL ₅₀		Observaciones
	Vía I.P.	Vía oral	Vía I.P.	Vía oral	
10.452		> 2 g/kg			
10.933		> 1 g/kg	> 1 g/kg		
11.062			> 1 g/kg	> 5 g/kg	
11.063			> 800 mg/kg	> 800 mg/kg	
11.139		> 1 g/kg			
11.140		> 1 g/kg			



Entre los productos estudiados, los compuestos siguientes, entre otros se muestran particularmente interesados:

5. - Como productos de fabricación antiséptica intestinal: los 11.062 C.B., 11262 C.B., 11.263 C.B., 11.139 C.B., 11.140 C.B. y 10.746 C.B.;

10. - Como sustancias de acción anti-fúngica, empleados en especial por vía externa en las micosis de origen variado: los 10.933 C.B., 11.064 C.B., 11.071 C.B. y 11.245 C.B.;

- Como sustancias de acción anti-tuberculosas: los 10.290 C.B., 11.262 C.B., 11.263 C.B., 11.273 C.B. y 11.274 C.B.

15. Entre los productos obtenidos por el proceso de la presente invención y sin que ello sea limitativo, los compuestos 11.062 C.B., 11.262 C.B., 11.263 C.B., 10.933 C.B. y 11.071 C.B., pueden emplearse en medicina humana o en medicina veterinaria por vía local o general, en los estados infecciosos en donde los gérmenes responsables son sensibles a la actividad de estos productos (diarreas infecciosas o micosis de origen diversos).

20. La posología puede variar entre 5 mg a 3 g aproximadamente por día.

25. Sin que sea limitativo de la invención, pueden emplearse las formas siguientes:

Comprimidos.

EJEMPLO 1 -

30. 2-etilamino-5-(5-nitro-furfurilideno)-
tiazolin-4-ona (11.062 C.B.) 200 mg



- Lactosa 30 mg
- Almidón 30 mg
- Estearato de magnesio 6 mg
- Talco 6 mg

5. EJEMPLO 2 -

- 5- $\overline{2}$ -(5-Nitro-furfurilideno)-etilideno $\overline{7}$ -2-
dimetilamino-tiazolin-4-ona (11.263 C.B.).... 100 mg
- Almidón 100 mg
- Sílice coloidal 50 mg
- 10. Estearato de magnesio 10 mg

Pomada.

EJEMPLO 1 -

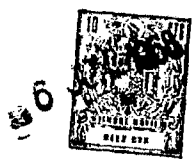
- 5-(5-Nitro-furfurilideno)-3-metil-tiazoli-
dina-2,4-diona (10.933 C.B.) 2 g
- 15. Acido salicílico 2 g
- Lanolina 5 g
- Vaselina q.s. para 100 g.

EJEMPLO 2 -

- 5-(5-Nitro-furfurilideno)-3-isopropil-
20. tiazolidina-2,4-diona (11.071 C.B.) 2 g
- Eter de polietileno glicol y de alcohol
tetra-hidrofurfurílico q.s. para 100 g.

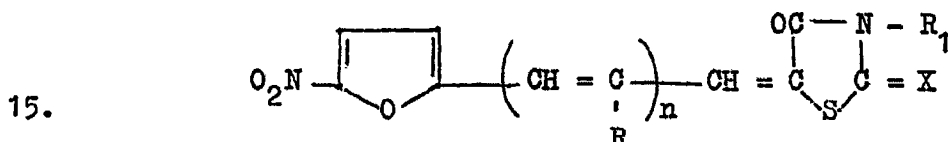
- N O T A -

- 25. Descrita suficientemente la naturaleza del
invento, así como la manera de realizarlo en la prác-
tica, debe hacerse constar que las disposiciones an-
teriormente indicadas, son susceptibles de modifica-
ciones de detalle en cuanto no alteren su principio
fundamental. También se hace constar que el invento
- 30. corresponde a una solicitud de patente presentada en



Francia, con fecha 6 de junio de 1967, bajo el número 109.263, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS NITROFURANICOS DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA"; caracterizándose por lo siguiente:

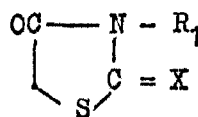
10. 1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados nitrofuránicos de actividad antibacteriana, de fórmula general:



20. en la que n es igual a 0 o 1, R designa un átomo de hidrógeno o de bromo, R₁ representa H o un radical alquilo o alquenilo ramificado o no, pudiendo ser portador, ya sea de un hidroxilo, de un halógeno o de una función ácida carboxílica libre, esterificada, amidificada o salificada por una base mineral u orgánica farmacéuticamente aceptable, o bien de una función amina primaria o secundaria libre o salificada, por un
25. ácido mineral u orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, R₁ puede designar igualmente, ya sea un grupo alcóxicarbonilo directamente ligado al

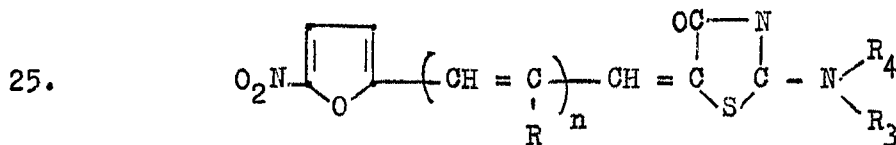


- átomo de nitrógeno, o bien un radical azometino o incluso un radical ciclo-alquilo, arilo o aralquilo sin sustituyente o portador de uno o más sustituyentes del grupo del hidroxilo, halógenos, funciones sulfamidas, nitro y ácidos carboxílicos salificados o no, X designa un átomo de azufre, un átomo de oxígeno o un radical imino =NR₂, representando el símbolo R₂ un átomo de hidrógeno, un alquilo o alquenoilo, ramificados o no, un ciclo-alquilo, un arilo, un aralquilo o un aril sulfonilo sustituidos o no, o incluso un resto semicarbazono o guanidilo, caracterizado porque un compuesto elegido del grupo consistente en nitro-5 furfural, β-(nitro-5 furil-2) acroleina y α-bromo β-(nitro-5 furil-2) acroleina, se condensa con un derivado de la tiazolidona-4 de fórmula general:



- en la que R₁ y X tienen los significados indicados anteriormente.

20. 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque para la preparación de los derivados nitrofuránicos de fórmula general:

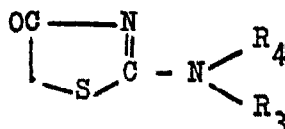


en la que n y R se definen como anteriormente y R₃ y R₄ designan representantes idénticos o diferentes del grupo formado por hidrógeno y los radicales alquilo,

16 JUN 1969



cicloalquilo, arilo y aralquilo, sustituidos o no e incluso representan en conjunto un heterociclo, un compuesto elegido del grupo consistente en 5-nitro-furfural, β -(5-nitro-2-furil) acroleina y α -bromo β -(5-nitro-2-furil) acroleina, se condensa con un derivado de 2-tiazolin-4-ona de fórmula general:



10. en la que R_3 y R_4 se definen como anteriormente.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la duración de la reacción de condensación es del orden de 10 minutos a 4 horas y la temperatura de la misma se encuentra comprendida entre 50 y 130°C.

15.

4.- Procedimiento para la obtención de derivados nitrofuránicos de actividad antibacteriana, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20.

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

Madrid, 16 JUN. 1969

ETABLISSEMENTS CLIN-BYLA.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEJ
p. p. Firmado: A. GARCIA BRANG