

F.C. 21-11-75

19 FEB



P.- 56.631

PD-1501a

423394

Inv. No. CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANYY

entidad norteamericana

establecida en Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan 48232, Estados Unidos de América.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS SUSTITUIDOS CON 5-NITRO-2-TIAZOLILITIO"

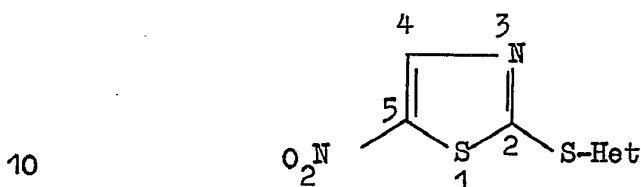
(Clase Internacional CO7d)

11-2-74.



423394

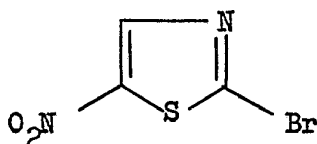
La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos que son útiles como agentes quimioterápicos, y a métodos para su producción. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos sustituidos con 5-nitro-2-tiazoliltio que se representan por la fórmula



I

en la que Het representa 4-metil-2-piridil, 1-óxido; 6-metil-2-piridil, 1-óxido; 3-cloro-2-piridil, 1-óxido; 5-cloro-2-piridil, 1-óxido; 5-bromo-2-piridil, 1-óxido; ó 3,5-dicloro-2-piridil, 1-óxido.

De acuerdo con la invención, los compuestos que tienen la fórmula I anterior se producen haciendo reaccionar 2-bromo-5-nitrotiazol, que tiene la fórmula



II

25 con un compuesto de tipo mercaptano heterocíclico que

11-2-74.

423394



tiene la fórmula

Het-SH

(III)

5 o una sal de metal alcalino del mismo, donde Het tiene el mismo significado que se ha dado antes. La reacción se efectúa mejor en un medio disolvente no reactivo. Los disolventes adecuados incluyen alcanoles inferiores y cetonas alifáticas inferiores. Los disolventes preferidos son metanol y acetona. Cuando se desea utilizar
10 una sal de metal alcalino del compuesto de tipo mercaptano de la fórmula III como una de las sustancias reaccionantes, la sal se forma por adición de una base, tal como un alcóxido de metal alcalino, a la mezcla de reacción. El metóxido de sodio es una base preferida para
15 este fin. La base sirve también para neutralizar la mezcla de los productos de la reacción. La temperatura y la duración de la reacción no son críticas y pueden modificarse, la temperatura dentro del intervalo de 10 a 75°C, y la duración entre 10-15 minutos y 18-20 horas.
20 Es sumamente conveniente llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente, y a dicha temperatura es usualmente completa al cabo de 4 a 6 horas. Normalmente se emplean cantidades equivalentes de las sustancias reaccionantes, aun cuando no es perjudicial un pequeño exceso
25 de cualquiera de ellas. Debe evitarse un gran exceso de

11-2-74.

423394



base.

Los compuestos de tipo mercaptano heterocíclico representados por la fórmula III antes indicada que se utilizan como materias de partida en el procedimiento que antecede, se preparan como se describe en de
5 talle más adelante en esta memoria. Por ejemplo, la 5-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido se obtiene haciendo reaccionar en primer lugar 2,5-dicloropiridina con ácido m-cloroperbenzoico para dar 2,5-dicloropiridina,
10 1-óxido, y haciendo reaccionar después la 2,5-dicloropiridina, 1-óxido con hidrogenosulfuro de sodio hidratado.

Los compuestos de la invención son compues
tos químicos nuevos que tienen utilidad como agentes
15 quimioterápicos que poseen actividad antifúngica y antibacteriana. Como agentes antifúngicos, son efectivos contra levaduras patógenas y no patógenas tales como Candida albicans y hongos patógenos filamentosos del hombre y de los animales, tales como Trichophyton mentagrophytes. La actividad antifúngica de los compuestos
20 de la invención puede demostrarse y determinarse cuantitativamente en un procedimiento de ensayo que se realiza como sigue.

Un compuesto a ensayar se diluye en serie
25 en N,N-dimetilformamida pura para dar concentraciones
11-2-74.

19 FEB 1974

423394

de 20.000, 4.000, 800, 160, y 32 microgramos (μg)/ml. Se hace seguidamente una dilución adicional de 1:100 de cada una de estas diluciones en tubos duplicados que contienen 9,4 ml de Caldo de Dextrosa Bacto-Sabouraud, dando como resultado dos series de tubos de caldo de cultivo que tienen concentraciones finales de 200, 40, 8, 1,6, y 0,32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ del compuesto a ensayar en cada serie. Una serie de tubos del caldo de cultivo se inocula luego con 0,5 ml de una suspensión concentrada de Candida albicans, que contiene desde $2,0 \times 10^7$ a $6,0 \times 10^7$ unidades viables/ml, y la otra serie con 0,5 ml de una suspensión concentrada de Trichophyton mentagrophytes, que contiene desde 4×10^5 a 4×10^7 unidades viables/ml. A continuación de la inoculación, se incuban los tubos a 28°C durante 5 a 6 días y se examinan después subjetivamente en lo que se refiere a la evidencia de desarrollo o a la ausencia de desarrollo.

Los resultados obtenidos en el método de ensayo que antecede para los compuestos de la invención se resumen en la tabla que sigue, en la que los compuestos se identifican por referencia a los ejemplos que siguen y la actividad de cada uno de ellos se expresa en términos de la concentración inhibitoria mínima ("CIM"), esto es, la concentración más baja que inhibe el desarrollo del organismo que se ensaya.

11-2-74.

11-2-74.

ACTIVIDAD ANTIFUNGICA

Compuesto, Ejemplo Num.	C.I.M., $\mu\text{g/ml}$, contra	
1(a)	8	1,6
1(b)	40	1,6
2(a)	40	1,6
2(b)	1,6	1,6
3	40	1,6
4	200	40



423394



Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, o tópicamente. La vía tópica es el modo preferido de administración parenteral, dado que se ha encontrado que los compuestos son esencialmente no irritantes para la piel y las mucosas. Dos compuestos especialmente preferidos de la invención, debido a su alto grado de actividad antifúngica dentro un extenso intervalo de dosificaciones, son 5-cloro-2-[(nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido (A) y 5-bromo-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido (B).

Las dosis diarias de estos compuestos para el hombre varían naturalmente con el efecto antifúngico que se desee, así como con el paciente de que se trate, y se continúan hasta que los síntomas de la infección hayan desaparecido. Los compuestos se pueden administrar en una forma farmacéutica en la que la concentración del ingrediente activo sea de 0,5 a 10% en peso, preferiblemente de uno a dos por ciento.

Los compuestos heterocíclicos de la invención se pueden formular con el peso medicinal para uso médico en las formas farmacéuticas usuales para administración tópica. Como formas farmacéuticas, son adecuadas para la administración tópica suspensiones, soluciones, polvos y aerosoles.

Estas formas farmacéuticas se pueden preparar.

25
11-2-74.

423394



parar por los métodos corrientemente empleados en la industria farmacéutica utilizando los diluyentes, vehículos, agentes colorantes, y agentes de conservación farmacéuticos habituales, etcétera.

5 Como agentes antibacterianos, los compuestos de la invención exhiben actividad in vitro contra diversas cepas gram-negativas y gram-positivas de bacterias, con inclusión de una o más de las siguientes: Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Shigella sonnei, y Mycobacterium tuberculosis.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, o tópica. Dichos compuestos pueden combinarse con un vehículo o diluyente sólido o líquido, y pueden presentarse en el comercio en cantidades variables en formas farmacéuticas tales como unguentos, cremas, pulverizaciones de tipo aerosol, tabletas, cápsulas, polvos, y suspensiones y soluciones acuosas y no acuosas.

15 La invención se ilustra por los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1:

20 (a) A una mezcla constituida por 1,27 g de 6-mercapto-2-picolina, 1-óxido, 0,49 g de metóxido de sodio, y 25 ml de metanol, se añaden 1,88 g de 2-bro
25
11-2-74.

423394

19
FEB 1974

5 mo-5-nitrotiazol, y la mezcla resultante se agita duran
te una hora para dar un precipitado sólido de 6-[(5-ni-
tro-2-tiazolil)tio]-2-picolina, 1-óxido, que se aísla y
se purifica por cristalización en metanol; p.f. 135°C
(con descomposición).

10 (b) Utilizando el procedimiento descrito
antes en (a), con empleo de 2-mercapto-4-picolina,
1-óxido, en sustitución de la 6-mercapto-2-picolina,
1-óxido, se obtiene 2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]-4-pico-
lina, 1-óxido; p.f. 134°C (con descomposición), después
de cristalización en metanol.

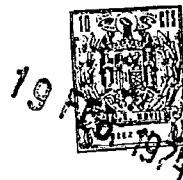
Ejemplo 2:

15 (a) A una mezcla constituida por 6,79 g
de 5-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido, 2,27 g de metó-
xido de sodio, y 200 ml de metanol, se añaden 8,68 g de
2-bromo-5-nitrotiazol, y la mezcla resultante se agita
a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Después
de enfriar, se obtiene a partir de la mezcla un preci-
pitado sólido de 5-cloro-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]pi-
ridina, 1-óxido, que se aísla y se purifica por crista-
lización en acetonitrilo; p.f. 138°C (con descomposi-
ción).

25 (b) Utilizando el procedimiento descrito
antes en (a), con empleo de 5-bromo-2-mercaptopiridina,
1-óxido, en sustitución de la 5-cloro-2-mercaptopiridi-

11-2-74.

423394



na, 1-óxido, se obtiene 5-bromo-2-[(5-nitro-2-tiazolil) tio]piridina, 1-óxido; p.f. 137°C (con descomposición).

La 5-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido utilizada como material de partida antes en (a), se prepara como sigue.

Una solución de 14,8 g de 2,5-dicloropiridina en 400 ml de cloroformo se trata con carbón vegetal activado y se filtra. Se añaden al filtrado 23,7 g de ácido m-cloroperbenzoico, y la solución resultante se mantiene a la temperatura ambiente durante 5 días. Se lava después con cuatro porciones de 400 ml de carbonato de sodio acuoso al 10% y con 100 ml de cloruro de sodio acuoso saturado, se seca, y se evapora a sequedad para dar un residuo sólido de 2,5-dicloropiridina, 1-óxido; p.f. 75-83°C, después de varias cristalizaciones en benceno-ciclohexano.

Una mezcla constituida por 8,20 g de 2,5-dicloropiridina, 1-óxido, 10 g de hidrogenosulfuro de sodio hidratado, y 120 ml de 2-metoxietanol, se calienta a reflujo durante una hora y se concentra. El residuo se disuelve en agua y se filtra la solución. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado sólido de 5-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido que se obtiene se aísla, se lava con agua fría, y se seca; p.f. 129 a 135°C, después de cristalización

11-2-74.

423394



en 2-propanol.

Ejemplo 3:

Utilizando el procedimiento descrito antes en el Ejemplo 2(a), con empleo de 3-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido en sustitución de la 5-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido, se obtiene 3-cloro-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido; p.f. 120°C (con descomposición), después de cristalización en 2-propanol.

La 3-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido que constituye el material de partida, se prepara como sigue:

Una mezcla constituida por 14,8 g de 2,3-dicloropiridina, 23,7 g de ácido m-cloroperbenzoico, y 400 ml de cloroformo, se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 días, y se filtra. El filtrado se lava con cuatro porciones de 200 ml de carbonato de sodio acuoso al 10% y con 100 ml de agua. Se extrae después con ocho porciones de 100 ml de ácido clorhídrico al 20%, y los extractos de ácido clorhídrico combinados se concentran a un volumen pequeño. El residuo se mezcla bien con 80 ml de carbonato de sodio acuoso al 10%, y la mezcla se extrae con cuatro porciones de 80 ml de cloroformo. Los extractos clorofórmicos combinados se secan después y se evaporan a sequedad para dar un residuo sólido de 2,3-dicloropiridina, 1-óxido, adecuado

25
11-2-74.

423394



para ser utilizado sin purificación ulterior.

Una mezcla constituida por 5,0 g de 2,3-di
cloropiridina, 1-óxido, 3,1 g de hidrogenosulfuro de so
dio hidratado, y 50 ml de agua se calienta en un baño
5 de vapor de agua durante 2 horas, se enfría, y se fil-
tra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico con-
centrado, y el precipitado sólido resultante se aisla
y se seca. Se mezcla luego bien con hidróxido de sodio
1 N, se filtra la mezcla, y se acidifica el filtrado
10 con ácido clorhídrico concentrado para dar de nuevo un
precipitado sólido que es el material de partida de
3-cloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido deseado; p.f. 102 a
106°C, después de cristalización en 2-propanol.

Ejemplo 4:

15 A una mezcla constituida por 0,196 g de
3,5-dicloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido, 0,054 g de me-
tóxido de sodio, y 15 ml de metanol, se añaden 0,209 g
de 2-bromo-5-nitrotiazol, y la mezcla resultante se agi-
ta a la temperatura ambiente durante una hora para dar
20 un producto de reacción sólido insoluble, que se aisla.
Dicho producto es 3,5-dicloro-2-[(5-nitro-2-tiazolil)
tio]piridina, 1-óxido, p.f. 121°C (con descomposición),
después de cristalización en 2-propanol.

25 El material de partida de 3,5-dicloro-2-
-mercaptopiridina, 1-óxido, se prepara como sigue.

11-2-74.

423394



Una mezcla constituida por 11,3 g de 2-bromo-3,5-dicloropiridina, 11,8 g de ácido m-cloroperbenzoico, y 200 ml de cloroformo, se mantiene a la temperatura ambiente durante 8 días. Se lava después con 200 ml de carbonato de sodio acuoso al 10% y con 100 ml de cloruro de sodio acuoso saturado, y se seca. La solución secada se vierte en una columna preparada con 600 g de alúmina, y la columna se eluye con cuarenta porciones (de 100 a 150 ml cada una) de cloroformo. Se desechan las primeras fracciones, y las fracciones intermedias (19 a 31) se combinan y se evaporan para dar 2-bromo-3,5-dicloropiridina, 1-óxido; p.f. 115 a 116°C.

Una mezcla constituida por 2,48 g de 2-bromo-3,5-dicloropiridina, 1-óxido, 2 g de hidrogenosulfuro de sodio hidratado, y 25 ml de 2-metoxietanol, se calienta a reflujo durante 90 minutos y se concentra. El residuo se disuelve en agua, y se filtra la solución acuosa. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, y el precipitado sólido de 3,5-dicloro-2-mercaptopiridina, 1-óxido que se obtiene se aísla y se seca; p.f. 104 a 107°C, después de cristalización en 2-propanol.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 20 de Febrero de 1973, bajo el N^o 333.667, se acoge a los

11-2-74.

423394

19 F

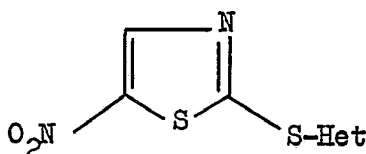


beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

1a.- Procedimiento para la producción de compuestos heterocíclicos sustituidos con 5-nitro-2-tiazoliltio que se representan por la fórmula:



10 en la que Het representa un miembro de la clase constituida por 4-metil-2-piridil, 1-óxido; 6-metil-2-piridil, 1-óxido; 3-cloro-2-piridil, 1-óxido; 5-cloro-2-piridil, 1-óxido; 5-bromo-2-piridil, 1-óxido; y 3,5 dicloro-2-piridil, 1-óxido, que comprende hacer reaccionar 2-bromo-

15 -5-nitrotiazol con un elemento de la clase constituida

11-2-74.

423394



por un compuesto de mercaptano heterocíclico que tiene la fórmula

Het-SH

5 y sales de metal alcalino del mismo, donde Het se define como se ha definido antes, y el producto se aísla directamente.

2a.- Procedimiento para la producción de 5-cloro-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 5-cloro-2-mercapto-
10 piridina, 1-óxido con 2-bromo-5-nitrotiazol, y se aísla directamente el producto.

3a.- Procedimiento para la producción de 5-bromo-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 5-bromo-2-mercapto-
15 piridina, 1-óxido con 2-bromo-5-nitrotiazol, y se aísla directamente el producto.

4a.- Procedimiento para la producción de 3-cloro-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar 3-cloro-2-mercaptopi-
20 ridina, 1-óxido con 2-bromo-5-nitrotiazol, y el producto se aísla directamente.

25 5a.- Procedimiento para la producción de
11-2-74.

Rg



3,5-dicloro-2-[(5-nitro-2-tiazolil)tio]piridina, 1-óxido,
 de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizado por
 el hecho de que se hace reaccionar 2,5-dicloro-2-mercap
 topiridina, 1-óxido con 2-bromo-5-nitrotiazol, y el pro
 ducto se aísla directamente.

5

6a.- Procedimiento para la producción de
 compuestos heterocíclicos sustituidos con 5-nitro-2-tia
 zoliltio.

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

10

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

19 FEB. 1974

Madrid,

P. A.

11-2-74.
 G.D.S.