



20

197479

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

197479

por "METODO DE PREPARACION DE UN NUEVO AGENTE BACTERIOSTATICO"
a favor de la razón social, Drogas, Vacunas y Sueros, S.A.
DROVISA, y Don Romeo Justoni, de nacionalidad española e
italina, respectivamente, domiciliados en Barcelona, calle
Gondal, nº 3, 1ª.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Es conocida la acción inhibitoria que tiene el ácido
p.-amino-salicílico sobre el bacilo de Koch. También se sabe
que algunas tio-semicarbazonas de aldehidos aromáticos poseen
idéntica acción. La presente invención se refiere a la prepa
5. ración de una nueva sustancia que contiene, dentro de su mo-
lécula, simultáneamente, los grupos de las tio-semicarbazonas
activas y los del p.-aminosalicílico, excepto el carboxilo.
Se trata de la tio-semicarbazona del aldehido para-amino-sali
10. cílico, a la cual se ha referido JUSTONI (Il Fàrmaco, 5, 165,
1950).

La preparación de esta substancia reviste particula-
res dificultades, a causa de que el aldehido para-amino-sali
cílico del que se podría partir, es muy difícil de elaborar,
debido a su escasa estabilidad.

15. La presente invención tiene por objeto un procedimien

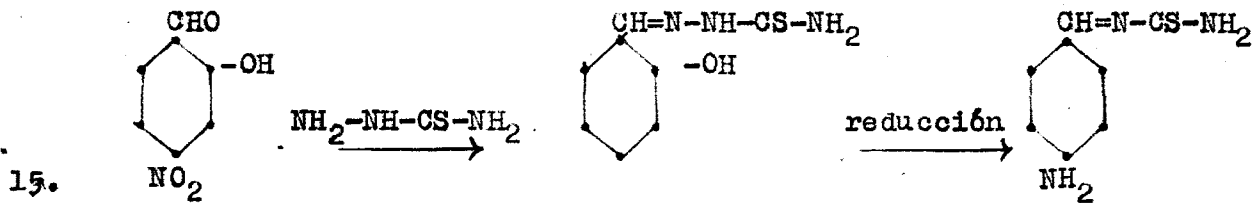


197479

to de obtención de la tio-semicarbazona del aldehído para-
-amino-salicílico, sin que este aldehído intervenga como in-
termediario.

5. El procedimiento consiste, esencialmente, en partir
del aldehído p-nitro-salicílico, transformar este aldehído
en la tio-semicarbazona correspondiente, por condensación
con la tio-semicarbacida y, por último, reducir este produc-
to intermedio para transformar su grupo nitro en grupo amino.

10. Las reacciones sucesivas pueden representarse del mo-
do siguiente:

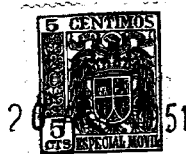


Se obtiene así, indirectamente, la tio-semicarbazona
del aldehído p-amino-salicílico, cuyo punto de fusión, cuando es pu-
rísimo, está entre 229-231°C. previa descomposición.

20. El aldehído p-nitro-salicílico que sirve de punto de
partida puede ser preparado según el conocido método descrito por
Segesser y Galvin (J. Am. Chem. Soc. 64, 285, 1942)

25. El proceso de reducción mediante el cual el grupo ni-
tro de la tio-semicarbazona intermedia es transformado en grupo
amino, debe llevarse a cabo por tratamiento con agentes reductores
alcalinos, por ejemplo, por medio del hidrosulfito sódico, o por el
hidrógeno, en medio alcalino y en presencia de un catalizador de la
hidrogenación como el nickel Raney, el platino o el paladio.

30. A continuación se da un ejemplo práctico de aplica-
ción del procedimiento, de acuerdo con la Patente que se pide. En
este Ejemplo las partes que se indican lo son en peso.



EJEMPLO

197479

Se han disuelto 16.7 partes de aldehido p-nitro-salicílico en cantidad suficiente de agua hirviendo. A esta solución caliente se añaden 10 partes de tio-semicarbacida (10% de exceso). Se obtiene inmediatamente un abundante precipitado amarillo de tio-semicarbazona del aldehido p-nitro-salicílico. Este producto filtrado previo enfriamiento, y secado, presenta un punto de fusión de 244-245°C. con descomposición.

5.

10.

15.

20.

25.

30.

Se introducen 2.4 partes del producto así obtenido en 50 partes de agua conteniendo, en solución, 3.5 partes de sosa cáustica. El producto se disuelve confiriendo a la solución un intenso color rojo. A esta solución se le añaden 0.9 partes de tiosemicarbacida y se eleva la temperatura a 70°C. A esta temperatura se comienzan a añadir lentamente 6 partes de hidrosulfito de sodio. El líquido se va decolorando de una manera muy evidente, pasando del rojo intenso al naranja claro, para acabar en amarillo. Se enfría y se acidifica cuidadosamente, hasta que muestre una acidez ligera al papel de tornasol, con ácido sulfúrico diluido. El precipitado de un color marrón claro constituye el producto final bruto. Por cristalizaciones sucesivas en agua, se obtiene, en estado puro la tio-semicarbazona del aldehido p.aminosalicílico o tio-semicarbazona orto-oxi-p. amino-benzoico, que funde a 229°C-231°C. con descomposición.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de ejecución que la indicada a título de ejemplo, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, construirse en cualquier forma y tamaño, empleando para su fabricación los materiales más adecuados: por quedar todo ello comprendido dentro



del espíritu de las reivindicaciones.

197470

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, haciéndose constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente francesa nº 603.258, de fecha 17 de enero de 1951.

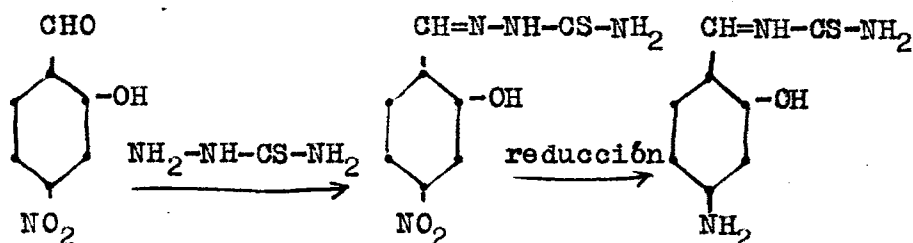
5.

1ª.- Método de preparación de un nuevo agente bacteriostático, caracterizado por el hecho de que en la elaboración de una nueva substancia que contiene a la vez, en su molécula, los grupos característicos de las tio-carbazonas activas y del ácido p-amino-salicílico, se preparan las tio-carbazonas del aldehído p.amino-salicílico sin pasar por el intermedio de este aldehído, a cuyo fin se parte como materia base, del aldehído p.nitro-salicílico y se le transforma por condensación de la tio-semicarbacida, en la tio-carbazona correspondiente y, por último, se reduce este producto intermedio para transformar su grupo nitro, en grupo amido, según las reacciones sucesivas siguientes

10.

15.

20.



2ª.- Método de preparación de un nuevo agente bacteriostático, que comprende un proceso de reducción mediante el

25.

del espíritu de las reivindicaciones.



20

197479

cual el grupo nitro de la tio-semicarbazona intermediaria se transforma en grupo amido, realizándose esta transformación mediante agentes reductores alcalinos, por ejemplo, el hidrosulfito sódico o el hidrógeno, en presencia de un catalizador.

5.

3ª.- Método de preparación de un nuevo agente bacteriostático.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de cinco hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 20 de abril de 1951.-

p.a.