

mc/



~~210000~~

201000

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

a favor de

D. Marc VERMEULEN y D. Jules Henri Théophile LEDRUT - de nacionalidad belga ambos - domiciliados en BRUSELAS (Bélgica), 43, Rue des Drapiers, el primero y BRUSELAS (Bélgica), 8, Rue de Lausanne, el segundo,

por:

" Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de la benzalacetona nitrada en orto, meta y/o para "

====:OOO:=====

M e m o r i a   D e s c r i p t i v a

La presente invención se refiere a un procedi-



20000

miento para la preparación de un nuevo derivado de la benzal-acetona nitrada en orto, meta y/o para, y más particularmente se refiere a la preparación de la tiosemicarbazona de la benzalacetona nitrada en orto, meta y/o para.

5 Ya es sabido que las cetonas aromáticas no saturadas o ohalconas presentan propiedades bacteriostáticas interesantes, principalmente respecto al bacilo de Koch (véase, por ejemplo, sobre esta cuestión -Journ. Chem. Soc. London - 1947 - p. 1419-20; Arch. Biochem - 16 - 1948 - p. 10 423-35; Naturforschung - 3 b. - 1948 - p. 163-171). Además, los trabajos de Domagk y sus colaboradores (Naturwissenschaften - 33 - 1946 - p. 315) han demostrado que las tiosemicarbazonas de las aldehído-cetonas cíclicas presentan propiedades bacteriostáticas con respecto al bacilo de Koch.

15 Como era de esperar, la tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona presenta igualmente, como han podido comprobar los solicitantes, una acción inhibitoria del desarrollo del bacilo de Koch.

20 Los solicitantes han encontrado igualmente que la tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona es activa sobre los Bacterium Brucellae. Ya se sabe (Florey y sus colaboradores - Oxford Medical Publications - año 1949) que los antibioticos actúan de manera selectiva ya sea sobre el bacilo de Koch, ya sobre los Brucellae. Así, 25 in vivo, la estreptomycin inhibe el desarrollo del bacilo de Koch y no tiene acción sobre el Bacterium Brucella Abortus. En cambio, otros antibioticos, tales como la hemipicocianina, la quercetina y la subtilisina son activas sobre el Bacterium Brucella Abortus y no tienen acción sobre el 30 bacilo de Koch. De aquí se sigue por tanto que el descubrimiento efectuado por los solicitantes de la acción bac-



20000

terioestatica de la tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona no podfa lógicamente preverse, dada la acción de esta tiosemicarbazona sobre el Mycobacterium Tuberculosis.

5 La tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona resulta interesante para el tratamiento de la Brucelosa, enfermedad que se caracteriza en las vacas por el aborto.

10 La tabla de la página 3 bis, pone de manifiesto los resultados obtenidos en los ensayos de inhibición del crecimiento del Bacterium Abortus Infectiosi por la tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona en función del número de gérmenes, de la concentración de la sustancia activa y del tiempo de cultivo.

15 En esta tabla:

- significa que hay inhibición del crecimiento del bacilo;

+ significa que el crecimiento del bacilo no está inhibido.

20 K designa un caldo-testigo, al que no se han adicionado gérmenes.

O designa un caldo-testigo sin sustancia activa.

25 Como puede verse, para que no se ponga de manifiesto la acción inhibitoria de la tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona sobre el Bacterium Abortus Infectiosi, se necesita una cierta concentración de la sustancia activa, que depende de la concentración de los gérmenes y de la duración de la acción.

30 Según la presente invención las tiosemicarbazonas de benzalacetonas nitradas en orto, meta y/o para, se preparan haciendo reaccionar la tiosemicarbacida con la ben-





20000

zalacetona nitrada.

5 Según una forma de ejecución del procedimiento objeto de esta invención, las tiosemicarbonas de benzalacetona nitradas se preparan por reacción de la tiosemicarbocida y de la nitrobenzalacetona disueltas en un disolvente orgánico, tal como el ácido acético glacial o el alcohol etílico.

10 Según otra forma de ejecución del procedimiento objeto de esta invención, se hace reaccionar la tiosemicarbocida con la benzalacetona nitrada en solución etanólica saturada a 60-70° C. En este último caso, se mezcla preferiblemente, una solución etanólica saturada a 60-70°C de benzalacetona nitrada con una solución acuosa saturada a 90°C de tiosemicarbocida, luego se calienta esta mezcla de soluciones al baño maria y a continuación se enfría lentamente hasta una temperatura inferior a 0° C, manteniendo el medio reaccionar a esta última temperatura hasta el término de la cristalización.

15 La invención se refiere igualmente a las tiosemicarbonas de benzalacetona nitrada en orto, meta y/o para, así como a las composiciones de materias terapéuticamente activas, que contengan al menos una de estas tiosemicarbonas.

20 En la siguiente descripción de algunas formas operatorias del procedimiento objeto de la presente invención se indicaran otras particularidades y detalles de la misma, debiéndose tener en cuenta que estos ejemplos no tienen ningún carácter limitativo.

EJEMPLO I.

30 Se disuelven 1'5 gr. de orto-nitrobenzalacetona en 10 c.c. de alcohol etílico absoluto. A esta solución



20000

5 se añaden 0'71 gr. de tiosemicarbacida disuelta en 5 c.c. de agua caliente. Después de calentar esta mezcla a reflujajo durante media hora, se forma un precipitado amarillo claro de tiosemicarbazona de orto-nitrobenzalacetona, que se recristaliza en alcohol etílico caliente.

EJEMPLO II.

10 Se disuelven 1'5 gr. de para-nitrobenzalacetona en 20 c.c. de ácido acético glacial. A la solución obtenida se añaden 0'71 gr. de tiosemicarbacida disuelta en 5 c.c. de ácido acético glacial. La mezcla se calienta reflujajo durante 15 minutos. Después de enfriada, el precipitado de tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona, que funde a 238-240°C, se recristaliza en alcohol etílico.

EJEMPLO III.

15 Se opera de igual forma que en el ejemplo II, excepto en que tanto la para-nitrobenzalacetona como la tiosemicarbacida se disuelven en alcohol etílico absoluto.

EJEMPLO IV.

20 Se disuelven 191 gr. de 3-nitro-benzalacetona, preparada según Vörländer (Ann - 299 - p. 1293) en etanol de 95% Bé., de manera que se obtenga una solución saturada a 60-70°C. A esta solución, se añade una solución saturada de tiosemicarbacida disuelta en agua a 90°C. La mezcla de las dos soluciones citadas se calienta en baño maria durante media hora, y luego se enfria lentamente hasta la temperatura ambiente. En este momento la solución toma una coloración amarilla. Se enfria entonces hasta -4°C y se mantiene a esta temperatura hasta el término de la cristalización.

25

30



20000



51

FORMULA 3 - lapiz vaginal.

- tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona 3'3 gr.
- almidón soluble 0'4 gr.
- Postonal u óxido de etileno polimerizado 1'2 gr.
- 5 - parafina sólida de punto de fusión 52° C 0'4 gr.

FORMULA 4 - lápiz vaginal.

- tiosemicarbazona de la para-nitrobenzalacetona 3'3 gr.
- Postonal c.s. hasta 5'4 gr.

10 Esta invención no se limita exclusivamente a las formas operatorias descritas anteriormente ni a los ejemplos de composición de materias indicados, sino que pueden introducirse diversas modificaciones con tal de que no sean contrarias al objeto de las reivindicaciones.

15

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

20 1.- Procedimiento para la preparación de un mevo derivado de la benzalacetona nitrada en orto, meta y/o para, caracterizado porque se hacen reaccionar la tiosemicarbacida y la nitro-benzalacetona.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hacen reaccionar la tiosemicarbacida y la nitrobenzalacetona disueltas en un mismo disolvente orgánico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hacen reaccionar la tiosemicarbacida y la nitrobenzalacetona disueltas en alcohol etílico absoluto.

30

4.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se hacen reaccionar la tiosemicarbacida

204000



y la nitrobenzalacetona disueltas en ácido acético glacial.

5 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la tiosemicarbácida con la nitrobenzalacetona en solución etanólica saturada a 60-70°C.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por preparar una solución etanólica saturada a 60-70°C de una cetona aromática no saturada o chalcona, preparar una solución acuosa saturada a 90°C de tiosemicarbácida, calentar las dos soluciones mezcladas en baño maría y enfriarlas lentamente hasta una temperatura inferior a 0°C, manteniéndolas a esta temperatura hasta el término de la cristalización.

15 7.- Procedimiento para la preparación de un nuevo derivado de la benzalacetona nitrada en orto, meta y/o para.

Esta memoria consta de ocho páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 4 DIC. 1951.

P.A.

JOSÉ MARÍA COLIBAR  
P.A.