



251886

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de  
THE NORWICH PHARMACAL COMPANY, Entidad norteamericana, residen  
te en NORWICH, New York - EE.UU.

p o r

"PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN ARTICULO QUE COMPRENDE ÉSTE-  
RES DE ÁCIDO CARBOXÍLICO DE UNA 5-NITRO-2-FURIL ALQUILIDENO  
HIDROXIALQUIL SEMICARBAZONA"

INVENTOR: William C. Ward, de nacionalidad norteamericana.

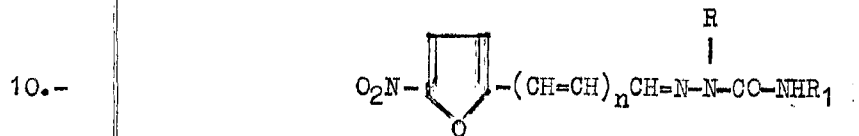
PRIORIDAD: Sol. EE.UU., Ser. 763.176, del 25-septiembre-58

?)  
(.



251886

5.- Esta invención se relaciona con una nueva serie de compuestos químicos que muestran un alto grado de eficacia químico-terapéutica in vivo contra infecciones microbianas tras su administración oral en cantidades que están lejos de ser tóxicas y que son bien toleradas por el huésped cuando se administran de esa forma. La serie consiste en un número de ésteres de ácido carboxílico estrechamente relacionados de 5-nitro-2-furil alquildeno hidroxialquil semicarbazonas. Se representan por la fórmula



en la que n representa un entero de 0 a 1 y R y R<sub>1</sub> representan grupos disimilares escogidos de la clase consistente en hidrógeno y alcanoloxialquilo.

15.- He descubierto que cuando se administran miembros de mi nueva serie oralmente en dosis sub-tóxicas a varias especies de animales mortalmente infectados con una variedad de microorganismos, se obtiene una sorprendente reducción de la mortalidad. Como ejemplos de los resultados obtenidos con miembros de mi serie en el tratamiento de infecciones mortales de animales, figuran los siguientes.

20.-

A. Infecciones por tripanosomas.- Ratones mortalmente infectados con Trypanosoma cruzi o Trypanosoma gambiense, formas de tripanosomas causantes de la enfermedad del sueño, fueron protegidos contra esa enfermedad al administrárseles, mediante dosificaciones incrementadas, una dosis de 140 mg/Kg por vía oral por un período de dos a cinco días.

25.-

B. Infecciones bacterianas resistentes a la penicilina.- Ratones mortalmente infectados con una raza de Micrococcus pyogenes, variedad aureus, resistente a la penicilina, fueron protegidos contra la muerte mediante la administración oral de miembros de

30.-



251886

5.- mi serie. Con una simple dosis de 105 mg/Kg administrada media hora después de la infección, un 100% de ellos fué protegido. Mediante un régimen de dosis divididas de 35 mg/Kg, administradas media, cuatro y ocho horas después de la infección, sobrevivió un 50%. Los animales de control que no recibieron medicación alguna, sufrieron una mortalidad del 90 al 95%.

10.- C. Coccidiosis.- Pollos gravemente infectados con unos 500.000 oocistos esporulados de Eimeria tenella, dosis infecciosa productora de un estado morbosos y que da lugar a una mortalidad del 50%, fueron satisfactoriamente protegidos contra los estragos de la enfermedad producida por ese organismo. Una pequeñísima dosis de 15 mg/Kg, mediante dosificaciones incrementadas, administrada oralmente durante cuatro días, consiguió una supervivencia del 90%, sin que se observara efecto alguno de la enfermedad.

15.- D. Salmonelosis.- Ratones mortalmente infectados con la Salmonella typhosa fueron protegidos mediante una dosis total de 580 mg/Kg administrada oralmente con incrementos de 280-140-140 en media, doce y veinticuatro horas después de la infección. En los animales tratados, sobrevivió un 70%, mientras que un 95% de los no tratados murió.

20.- He descubierto también que los miembros de mi nueva serie ejercen una deseable y valiosa acción retardada al desprender, durante un considerable período de tiempo, como resultado de la hidrólisis, 5-nitro-2-furil alquilideno hidroxialquil semicarbazonas cuya actividad como valiosos agentes químico-terapéuticos es conocida.

25.- Otra ventaja del uso de mi serie es la ausencia de efectos no deseados, por ejemplo la emesis, a veces provocada tras la administración oral de los productos hidrolíticos. En perros, por ejemplo, los productos hidrolíticos de una dosis de 50 mg/Kg provocan vómitos en un orden del 50% por lo menos, mientras que menos de la mitad

30.-



251886

de esa proporción es afectada de ese modo por una dosis equivalente de los miembros de mi serie.

5.- Estos miembros carecen relativamente de toxicidad. La LD<sub>50</sub> en ratones es de unos 580 mg/Kg. Los perros y pollos no han mostrado manifestaciones tóxicas acompañantes tras su uso en cantidades químico-terapéuticamente efectivas.

10.- Aunque cada uno de los miembros de mi nueva serie muestra una efectividad químico-terapéutica in vivo contra infecciones microbianas tras su administración oral, varían algo de uno a otro en cuanto a grado de eficacia. El miembro de mi nueva serie que ahora prefiero es la 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-acetoxietil) semicarbazona.

15.- El método que prefiero ahora seguir en la preparación de los miembros de mi serie consiste en tratar una 5-nitro-2-furil alquildeno hidroxialquil semicarbazona con un anhídrido acético. Preferiblemente, se acelera la reacción proporcionando calor a la mezcla. Pueden emplearse otros métodos útiles para la preparación de ésteres, tales como las reacciones de Fischer-Speier y Schotten-Baumann.

20.- Los miembros de mi serie pueden componerse fácilmente en adecuadas y aceptables formas de dosificación farmacéutica empleando excipientes convencionales. Pueden administrarse a animales domésticos mediante su incorporación al pienso y agua consumidos por ellos.

A fin de que mi invención sea prestamente comprendida por los especialistas en la materia, se describen brevemente los siguientes ejemplos.

25.- EJEMPLO I

5-nitro-2-furaldehído 2-(2-acetoxietil) semicarbazona

30.- A 5 g. de 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-hidroxietil) semicarbazona se añaden 35 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Esta mezcla es calentada a la temperatura del baño de vapor durante tres horas. En este período de tiempo se obtiene la solución del nitrofurano sólido en el anhídrido



251886

acético. Al enfriarse se depositan cristales, que son filtrados y re-  
cristalizados de etanol. La producción es de 4,1 g. ó 71%; el p.f., de  
177 a 178°C con descomposición.

EJEMPLO II

5.-

5-nitro-2-furaldehído 2-(2-butoxietyl) semicarbazona

A 5 g. de 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-hidroxietyl) semicar-  
bazona se añaden 40 cm<sup>3</sup> de anhídrido butírico. Esta mezcla es calentada  
a la temperatura del baño de vapor durante ocho horas. Entonces se fil-  
tra una pequeña cantidad de sólido no disuelto y luego se concentra  
el filtrado hasta aproximadamente la mitad de su volumen inicial. Es-  
te concentrado se enfría y cristaliza en él un sólido, que se filtra  
y recristaliza del etanol. La producción es de 4,8 g. ó 72%; el punto  
de fusión, de 126-127°C con descomposición.

10.-

EJEMPLO III

15.-

5-nitro-2-furaldehído 2-(2-acetoxipropil) semicarbazona

A 2,5 g. de 5-nitro-2-furaldehído 2-(2-hidroxi-propil) se-  
micarbazona se añaden 20 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se calienta esta  
mezcla a la temperatura del baño de vapor durante cuatro horas. Al fi-  
nal de este período se enfría la solución, depositándose un sólido, que  
se filtra y recristaliza de ácido acético diluido. La producción es  
de 1,8 g. ó 63,5%, con p.f. de 173-175°C con descomposición.

20.-

EJEMPLO IV

Derivado (5-nitro-2-furil) acroleín 2-(2-acetoxietyl) semicarbazona

A 2,5 g de 5-nitro-2-furilacroleín 2-(2-hidroxietyl) semi-  
carbazona se añaden 18 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se calienta la mezcla  
a la temperatura del baño de vapor durante cuatro horas. Al cabo de  
este tiempo se enfría la solución y se añade agua, tras lo cual se  
deposita un sólido. Se filtra y recristaliza de ácido acético diluido.  
La producción es de 1,7 g. ó 59%; el p.f., de 179-182°C con descomposi-  
ción.

25.-

30.-



251886

EJEMPLO V

5-nitro-2-furaldehído 2-(4-acetoxibutil) semicarbazona

5.- Se mezclan 55 g (0,528 molécula-gramo) de 4-hidrazino-1-butanol (p.e. 114-115°C/2 mm) con 200 ml de agua y se ajusta el pH a 7 con ácido diluído. En la clara solución resultante se disuelven 54 g (0,660 molécula-gramo) de cianato potásico. La solución removida se mantiene a un pH de 5,5 a 7,5 durante aproximadamente una hora y media añadiéndole ácido en la cantidad necesaria, manteniéndose la temperatura a 25-30°C mediante refrigeración con un baño de agua de hielo según se precise. A la clara solución de hidrocioruro de 2-(4-hidroxibutil) semicarbazida se añade lentamente con removido una solución de 10.- 70 g (0,5 molécula-gramo) de 5-nitro-2-furaldehído en alcohol. Se filtra el precipitado y se lava con alcohol. La producción de 5-nitro-2-furaldehído 2-(4-hidroxibutil) semicarbazona es de 65 g., con p.f. de 15.- 157,5-158°C con descomposición.

Se disuelven 5,4 g (0,02 molécula-gramo) de 5-nitro-2-furaldehído 2-(hidroxibutil) semicarbazona en 51 g (0,50 molécula-gramo) de anhídrido acético calentando la mezcla en el baño de vapor durante ocho horas. La solución rojo-naranja que resulta es enfriada en un baño de agua de hielo durante dos horas para precipitar el éster. Se 20.- filtra el precipitado, se lava bien con agua y con alcohol y se seca en un horno a 60°C. La producción de 5-nitro-2-furaldehído 2-(4-acetoxibutil) semicarbazona es de 5 g (80% de lo teórico), con p.f. de 149-150°C con descomposición.

25.-

EJEMPLO VI

5-nitro-2-furaldehído 4-(2-acetoxietil) semicarbazona

A 5 g de 5-nitro-2-furaldehído 4-(2-hidroxietil) semicarbazona se agregan 30 cm<sup>3</sup> de anhídrido acético. Se calienta la mezcla a la temperatura del baño de vapor durante cinco horas. Se filtra al cabo de ese período de tiempo una pequeña cantidad de sólido sin disolver 30.-



3 SEP 1959

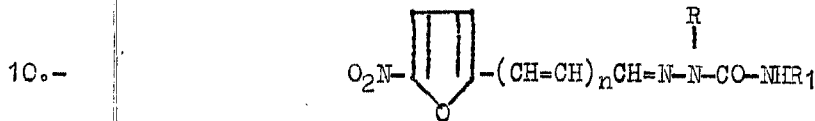
251886

y se añade agua al filtrado, después de lo cual se deposita un sólido, que se filtra y recristaliza de ácido acético diluido. La producción es de 3,2 g. ó 55%; el p.f. de 159-161°C con descomposición.

REIVINDICACIONES

5.- En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1. Proceso para la preparación de un artículo que comprende ésteres de ácido carboxílico de una 5-nitro-2-furil alquilideno hidroxialquil semicarbazona, representada por la fórmula



en la que n representa un entero de 0 a 1 y R y R<sub>1</sub> representan grupos disimilares escogidos de la clase consistente en hidrógeno y alcanóloxialquilo, cuyo proceso incluye la reacción de dicha hidroxialquil semicarbazona con un anhídrido ácido o bajo las condiciones de Fischer-Speier y Shotten-Baumann para formar dichos ésteres.

15.- 2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE UN ARTICULO QUE COMPRENDE ESTERES DE ACIDO CARBOXILICO DE UNA 5-NITRO-2-FURIL ALQUILLIDENO HIDROXIALQUIL SEMICARBAZONA".

20.- Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de siete páginas escritas a máquina, por una sola cara.

Madrid, 3 de septiembre de 1959

ALFONSO UNGRIA