

MP.-231166.



534159

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

a favor de LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., domiciliada en Barcelona, Avenida Virgen de Montserrat, 221, por "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER NUEVAS BIS-AZOMETINAS".

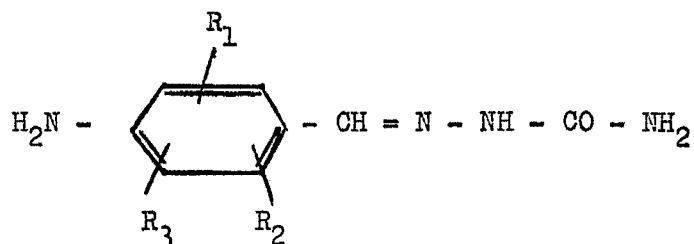
- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta patente de invención se refiere a un procedimiento para la preparación de unos nuevos compuestos de la serie de los llamados "nitrofuranos" en la cual la novedad consiste en que la amina que se condensa con el

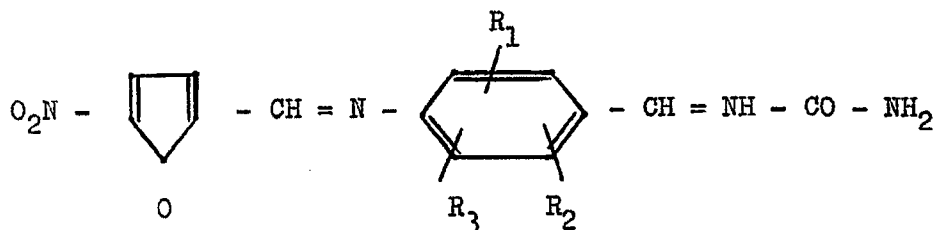
5. 5-nitrofurfural a fin de conseguir la formación de la correspondiente azometina, corresponde a una estructura no empleada todavía en este tipo de condensaciones.

La amina empleada tiene la fórmula general:



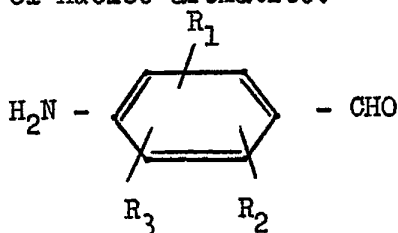
en la que R_1 , R_2 y R_3 pueden ser todos o por separado, hidrógeno, grupos NO_2 , radicales, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi o bien átomos de halógeno.

Esta amina tiene la particularidad de que ya de por sí lleva el grupo azometino y, por lo tanto, los compuestos a los que se refiere la patente presentan la particularidad de contener en su molécula dos grupos azometinos como puede verse en la fórmula general:



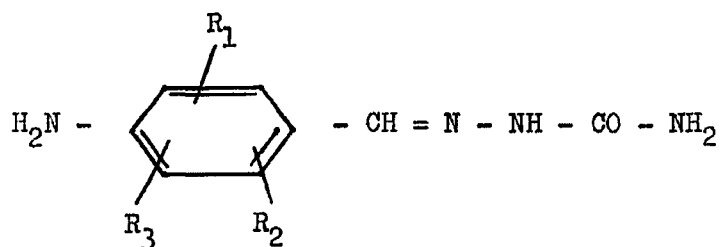
y, por lo tanto, para la preparación de este tipo de productos hay que efectuar las siguientes operaciones:

1^o.- Obtención del p-aminobenzaldehído substituído o no, en el núcleo aromático.

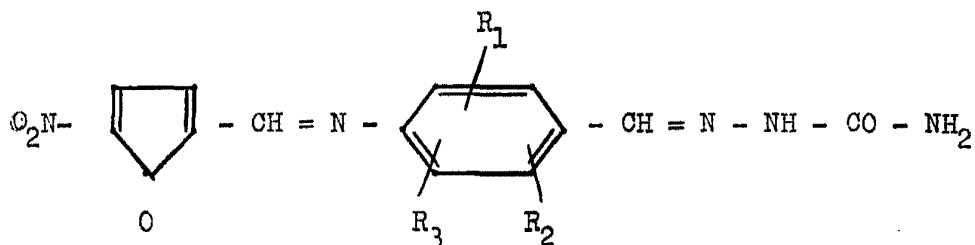




2º.-Condensación de los citados p-aminobenzaldehidos, substituídos o no, con la semicarbacida clorhidrato para obtener las correspondientes semicarbazonas:



5. 3º.-Condensación de la semicarbazona del p-aminobenzaldehido substituído o no en el núcleo aromático con el 5-nitrofurfural para dar lugar al compuesto que es la base de la presente patente de invención:



10. Para llevar a cabo la obtención del p-aminobenzaldehido substituído o no en el núcleo bencénico, se sigue el procedimiento descrito en el Organic Syntheses Coll. Vol. IV, pag. 31, modificando en la presente patente de invención en el sentido de no separar el producto final, cuyo rendimiento es siempre bajo debido a la gran facilidad que tiene este compuesto de polimerizarse y dar compuestos insolubles e inertes. Esta modificación consiste en que una vez transcurridas las 3 horas de reflujo de la mezcla de reacción,

15. no proceder a la destilación con corriente de vapor para



después por enfriamiento separar el p-aminobenzaldehido monómero, sino añadir a dicha mezcla de reacción una cantidad calculada de semicarbácida clorhidrato para obtener así, por simple reflujo durante una hora, la correspondiente semicarbazona, con unos rendimientos superiores a los de la referida cita bibliográfica.

5. La condensación de la semicarbazona con el 5-nitrofurfural se lleva a cabo normalmente empleando un medio acuoso alcohólico en el cual el 5-nitrofurfural ya es soluble en frío y la semicarbazona lo es en caliente (ebullición). Mezclando ambas soluciones lentamente y con agitación, precipita rápidamente un compuesto de color rojo-anaranjado que corresponde al descrito en la presente patente.

10. Como todos los derivados nitrofuránicos hasta ahora utilizados, este grupo de productos ejerce una intensa acción antibacteriana frente a una amplia gama de gérmenes. Por otra parte, una de las características más notables de esta serie de productos es la de su insolubilidad, lo que explica que no sean absorbidos a través de la mucosa intestinal. Como consecuencia de este hecho, estos productos están totalmente desprovistos de toxicidad general cuando se administran por vía oral, al propio tiempo que resultan muy útiles como antisépticos intestinales tanto por su acción sobre los gérmenes patógenos que allí se encuentran por su permanencia a elevadas concentraciones en la luz intestinal.

15. El ejemplo que se describe tiene por objeto ex-



plicar con mayor detalle la realización del procedimiento de este invento pero no representa en absoluto la única modalidad de su ejecución.

EJEMPLO

5. A) Obtención directa de la semicarbazona del p-aminobenzaldehído a partir del p-nitrotolueno.-

10. En un balón de 2 litros de capacidad se ponen 1.200 ml. de agua destilada y se le adicionan por este orden 60 gr de sulfuro sódico nonahidrato, 30 gr de azufre y 54 gr de hidróxido sódico en lentejas. Esta mezcla es calentada al baño María con agitación ocasional hasta que todo se ha disuelto formando una solución color rojo-vinácea.

15. Aparte, en un balón de 3 litros, se habrá disuelto mediante ligero reflujo 100 gr de p-nitrotolueno en 600 ml. de alcohol.

Una vez disuelto todo, se agrega la solución del polisulfuro preparado sobre la solución alcohólica del p-nitrotolueno.

20. Esta mezcla se refluje por espacio de 3 horas, al término de las cuales, después de dejar enfriar algún tiempo se le adiciona una solución caliente, formada por 60 gr de semicarbácida clorhidrato, disuelto en una mezcla de 150 ml. de agua y 150 ml. de alcohol. Se refluje por espacio de una hora, se deja enfriar 15 minutos y se filtra por filtro de pliegues.

25. Al día siguiente, aparece un precipitado que después de filtrarlo y lavarlo con alcohol, rinde 60 gr de semicarbazona del p-aminobenzaldehído, en forma de escamas



nacaradas amarillentas de p.f. 179-181°C.

B) Condensación de la semicarbazona de p-aminobenzaldehído con 5-nitrofurfural.-

5. 100 gr de 5-nitrofurfural disueltos en 500 ml. de alcohol se adicionan con agitación a una solución caliente formada por 130 gr de semicarbazona de p-aminobenzaldehído disueltos en una mezcla de 600 ml. de agua y 600 ml. alcohol. Rápidamente se forma un precipitado rojo-calabaza el cual se mantiene sobre el baño-María durante 15 minutos. Se deja a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se filtra y lava con alcohol, dando 210 gr de 5-nitrofurfuriliden-paminobenzaldehído semicarbazona.

Características físicas y químicas.

15. El producto obtenido es un polvo de color pardo-rojizo cuyo punto de descomposición es de 235-240°C. Es insoluble en el agua, alcohol y, en general, en los disolventes orgánicos. En cambio, es soluble en la dimetil-formamida.

Toxicidad.

20. La DL₅₀ en el ratón es prácticamente imposible de determinar a causa de la atoxicidad del producto. En efecto, administrado por vía oral a razón de 2.000 mg/ kg ninguno de los animales muere ni experimenta transtorno alguno.

Actividad antimicrobiana.

25. Ha sido estudiada por incorporación en el medio de cultivo, frente a numerosas cepas de gérmenes (estafilococos, estreptococos, samonellas, colibacilos, proteus).

Los resultados se resumen en la siguiente Tabla:



Sensibilidad de varios gérmenes frente a NFE-6.
pruebas "in vitro".

GERMENES	NFE-6 Concentración en $\mu\text{g/ml}$.					TESTIGOS
	8	4	2	1	0,5	
<u>Estafilococos</u>						
Cepa 1	0	0	0	0	N	N
" 2	0	0	0	N	N	N
" 3	0	0	0	0	N	N
" 4	0	0	N	N	N	N
" 6	0	N	N	N	N	N
<u>Salmonella po- llorum</u>						
Cepa 1	0	0	0	N	N	N
" 2	0	0	0	N	N	N
<u>Salmonella ga- llinarum</u>	0	0	0	0	N	N
<u>Colibacilos</u>						
Cepa 1	0	0	0	N	N	N
" 026	0	0	0	N	N	N
" 055	0	0	N	N	N	N
" 0119	0	0	0	0	N	N
<u>Proteus vulgaris</u>	0	0	N	N	N	N

Nota: 0 = Ausencia de crecimiento - N - Crecimiento aná-
logo al de la placa testigo.



Aplicaciones terapéuticas.

5. El producto obtenido por este procedimiento puede utilizarse en terapéutica humana para combatir infecciones localizadas en la luz intestinal, provocadas por gérmenes gram positivos y gram negativos, enteritis, enterocolitis, colitis, etc.

10. Para dichos tratamientos se emplea la vía oral suministrando el producto en forma de grageas o comprimidos de 0,25 a 0,50 gr. solo o asociado a otros antibióticos. La dosis diaria total es de 2 a 3 gramos de producto activo.

15. Se puede utilizar también en veterinaria para tratar infecciones de tipo entérico, mezclando el producto con el pienso o, en los casos graves, haciéndolo ingerir directamente por el animal. Las dosis dependen de la forma de administración, del peso del animal y de la gravedad de la infección.

20. Descrita suficientemente, la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificarse de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

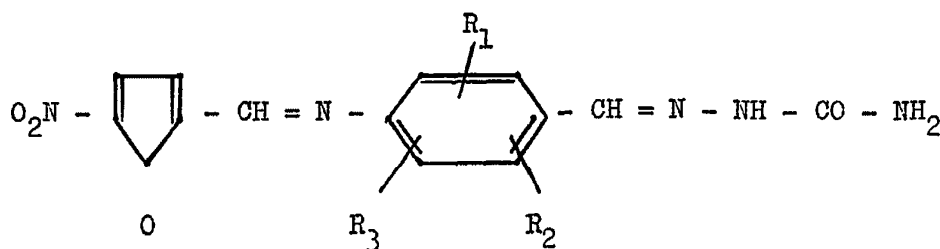
- . -

NO T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:



1. Procedimiento para obtener nuevas bis-azometinas, cuya fórmula general es:



5. en las cuales R_1 , R_2 y R_3 pueden ser todos o por separado, hidrógeno, grupos nitro, radicales, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi o bien átomos de halógeno, y que se caracteriza esencialmente por el hecho de que las aminas a condensar con el 5-nitrofurfural para dar las correspondientes azometinas contienen ya en su estructura otro grupo azometino.

10. 2. Procedimiento para obtener nuevas bis-azometinas, según la reivindicación 1, en los que las aminas a condensar con el 5-nitrofurfural son semicarbazonas del p-aminobenzaldehído que pueden llevar sustituyentes o no en el anillo aromático.

15. 3. Procedimiento para obtener nuevas bis-azometinas, según la reivindicación 1, en el que la condensación del 5-nitrofurfural con las aminas se efectúa en medio alcohólico o hidroalcohólico.

20. 4. Procedimiento para obtener nuevas bis-azometinas, según la reivindicación 1, en el que la condensación del 5-nitrofurfural con las aminas se efectúa por calefacción a reflujo.

5. Procedimiento para obtener nuevas bis-azometinas.



La presente memoria consta de diez hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 24 de noviembre de 1966

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

p.a.

