

- PATENTE DE INVENCION -  
=====

6 FEB



196429  
E. A. 404.  
=====

196420

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento para la obtención de tiosemicarbazonas"  
=====

SOLICITANTES:      FARBENFABRIKEN BAYER, domiciliados en  
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.  
=====

Hemos descubierto que los derivados O-fenilicos de oxi-benzal-tiosemicarbazonas se distinguen por su efecto particularmente intenso contra la tuberculosis y que pueden ser relativamente bien tolerados.

5.                   Adecuadamente, el núcleo benzólico del radical fenoxi, puede en este caso estar ocupado por sustituyentes que aumentan el efecto terapéutico, tales como p. ej., halógenos, grupos oxi, alcoxi, ariloxi, aciloxi, amino, acilamino, alquilamino, alquilomercapto, alquilosulfónicos,
10.                   carboxilo, carboxialquilo, nitro y otros grupos. Los

196429

6 FEB



sustituyentes pueden presentarse una vez, varias veces, o tambien combinados. Estos sustituyentes pueden tambien estar contenidos en el núcleo benzóico de los radicales oxibenzaldehídicos, donde el oxigrupo puede ocupar

15. posición "o", "m" o bien "p" en relación con el radical de aldehído. Pero, tambien pueden desarrollar fuertes efectos las fenoxi-benzaltiosemicarbazonas que no contengan los sustituyentes citados.

Se puede realizar la preparaci3n de las tiosemi-

20. carbazonas en la forma usual, poniendo los correspondientes aldehídos en reacci3n con tiosemicarbaci3n. En lugar de los aldehídos pueden emplearse tambien derivados funcionales de los mismos, tales como acetales, acetatos, oximas, hidrazonas, semicarbazonas y otros. Los compuestos obteni-

25. dos de acuerdo con la presente invenci3n se distinguen, aparte de su eficacia contra tuberculosis y lepra, tambien por su fuerte efecto neutralizador de inflamaciones.

EJEMPLO 1.

45'5 grs. de tiosemicarbaci3n se disuelven,

30. mediante calentamiento, en 250 cm.cúb. de agua, agregando esta soluci3n a una soluci3n igualmente caliente de 110 grs. de 4-(4'-nitrofenoxi)-benzaldehído en un litro de alcohol. Durante algunas horas se hierve al reflujo en una atm3sfera de ácido carb3nico. Despu3s de enfriar se aspira el

35. producto de reacci3n que empieza ya en el calor a formar cristales. Se obtiene la tiosemicarbazona en abundante rendimiento, en forma de un polvo amarillo claro, insoluble en agua, que funde a unos 2142 C.

De un modo análogo se pueden obtener p. ej.,

40. las siguientes tiosemicarbazonas: 4-(2'-4'-diclorofenoxi)-

- 3 - 196429<sup>6</sup> FEB.



benzaltiosemicarbazona; 4-(2'-nitrofenoxi)-benzaltiosemicarbazona, con punto de fusión a 201° C.

EJEMPLO 2.

45. 4-(4'-acetaminofenoxi)-benzaldehído puede obtenerse a partir de 4-(4'-nitrofenoxi)-benzaldehído, mediante reacción con solución de bisulfito sódico y acetilación.

El punto de fusión se encuentra aproximadamente a 114° C.

50. 25'5 grs. de este aldehído en 100 cm.cúb. de metanol, se reúnen con una solución caliente de 9 grs. de tiosemicarbazida en 60 cm.cúb. de agua y se hierven al reflujo después de haber adicionado algunas gotas de ácido acético glacial.

55. Pronto se presenta la precipitación del producto de reacción. La tiosemicarbazona aislada es insoluble en el agua y funde hacia 220° C. descomponiéndose. También podrá obtenerse este compuesto mediante ulterior acetilación de la 4-(4'-aminofenoxi)benzaltiosemicarbazona.

EJEMPLO 3.

60. A 22'8 grs. de 4-(4'-metoxifenoxi)-benzaldehído en 160 cm. cúb. de metanol se agrega una solución caliente de 9 grs. de tiosemicarbazida en 50 cm.cub. de agua, hirviendo la solución al reflujo, bajo ácido carbónico, después de haber adicionado algunas gotas de ácido acético glacial.

65. Pronto empieza la separación del producto de reacción. La tiosemicarbazona es incolora, insoluble en el agua y funde hacia los 174° C.

EJEMPLO 4.

70. 9 grs. de tiosemicarbazida se disuelven mediante calentamiento en 50 cm.cúb. de agua, agregando la solución de 23'2 grs. de 4-(4'-clorofenoxi)-benzaldehído en 180 cm.cúb. de metanol, hirviendo la mezcla durante algunas horas al



196429

refrigerador de reflujo, adecuadamente después de adicionar algunas gotas de ácido acético glacial. Al enfriar se separa la tiosemicarbazona así obtenida en forma de agujas, débilmente coloreadas, insolubles en el agua, pudiendo ser

75. recristalizada adecuadamente en alcohol. punto de fusión a unos 172° C.

En forma análoga se pueden obtener p.ej., las siguientes tiosemicarbazonas:

4-fenoxi-benzaltiosemicarbazona, un polvo incoloro

80. que funde hacia los 142° C.; 3-(2'-4-dinitro)-fenoxi-benzaltiosemicarbazona que representa un polvo amarillo que funde a unos 228° C.; óxido difenilénico-3-aldehidotiosemicarbazona, un polvo incoloro que funde hacia los 226° C., y 4-(3'-5'-dimetilo)-fenoxi-benzaltiosemicarbazona,

85. que funde a 166° C. y se obtiene partiendo de 4-(3'-5'-dimetilo)-fenoxi-benzaldehído y tiosemicarbácida. El 4-(3'-5'-dimetilo)-fenoxi-benzaldehído se obtiene partiendo de 4-(3',5'-dimetilo)-fenoxi-nitrobenzol (nieve con 15 mm. de presión a 222° C.) que, después de su reducción a la

90. amina, se transforma, pasando por el nitrilo, según Stephens, en aldehído.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe

95. hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una patente presentada en

100. Alemania con fecha 27 de marzo de 1950, nº F.1133 IVc/12 o , acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los

196429

6 FEB.



Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención ,por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TIOSEMICARBAZONAS"; caracterizándose

105. por lo siguiente:

1º.= Procedimiento para la obtención de tiosemi-carbazonas, caracterizado porque se obtienen los derivados O-fenílicos de las oxi-benzal-tiosemicarbazonas, poniendo en reacción derivados O-fenílicos de los oxibenzaldehidos

110. o sus derivados funcionales, con tiosemicarbacida, en cuyo caso, el núcleo benzóico del radical O-fenílico o el núcleo benzóico del oxibenzaldehido, o ambos nucleos, pueden eventualmente llevar sustituyentes que favorecen el efecto terapéutico.

115. 2º.= Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque dichos sustituyentes pueden presentarse una vez, varias veces, o tambien combinados.

120. 3º.= Procedimiento para la obtención de tiosemi-carbazonas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 de febrero de 1951.

FERBANFABRIKEN HAYER.

Per Poder de J. GOMEZ ACEBO