



1951

199112

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

199112

Por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TIOSEMICARBAZONAS DE ALDEHIDOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza, J. R. GEIGY.- A.G., de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Tiosemicarbazonas que se derivan, por una parte, de aldehidos heterociclicos, no substituidos, o substituidos, mononucleares, con, a lo menos, un átomo de nitrógeno, como eslabón de anillo y, por la otra, de tiosemicarbacida, o tiosemicarbacidas substituidas en el nitrógeno o azufre por radicales alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, -arilo, heterociclicos o -carbacilo, no han llegado a ser conocidas hasta el presente. Como se ha encontrado, pueden surtir efecto inhibitor en el desarrollo de infecciones de tubérculos en los animales homeotermos. Su toxicidad resulta a la vez relativamente reducida, de manera que pueden ser utilizadas como tales o en forma de sus sales, para la quimioterapia de infecciones tuberculosas.

Las nuevas tiosemicarbazonas de aldehidos heterociclicos pueden prepararse del modo usual para la preparación de otras tiosemicarbazonas, por transposición de aldehidos

188112



- heterocíclicos pueden prepararse, del modo usual para la preparación de otras tiosemicarbazonas, eventualmente substituidos, con a lo menos, un átomo de nitrógeno como eslabón de anillo, o de sus derivados funcionales, aptos para la reacción, y tiosemicarbacida o sus derivados substituidos en las posiciones 2, 3, y/o 4, por radicales alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, -arilo, heterocíclicos o -carbacilo. Sucesivamente pueden transponerse tiosemicarbazonas, no substituidas o substituidas en posición baja, eventualmente, por tratamiento con medios que introducen radicales alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, heterocíclicos o -carbacilo, en tiosemicarbazonas substituidas o substituidas en posición más elevada.
- Por lo demás, puede llevarse a cabo la formación de una parte de las nuevas tiosemicarbazonas, asimismo, escalonadamente, transponiendo los aldehidos antes definidos, o sus derivados funcionales aptos para reaccionar, primero, con hidracina, o hidracinas alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, -arilo, o heterocíclicas, en las hidrazonas respectivas, haciendo seguidamente reaccionar con las mismas sales de ácido tiowánico, o alquilo-, cicloalquilo-, aralquilo-, arilo-, o isotiocianatos heterocíclicos (aceites de mostaza). Finalmente se puede transponer, asimismo, los aldehidos arriba definidos en sus semicarbazonas y tratar éstas con compuestos de azufre apropiados, como por ejemplo,  $P_2S_5$ . Este último procedimiento, no obstante, siempre resulta más engorroso que el procedimiento primero, mientras que la transposición de hidrazonas con isotiocianatos, por lo menos en determinados casos, en los cuales se trata de la preparación de tiosemicarbazonas substituidas, puede tener importan
5.  
10.  
15.  
20.  
25.  
30.



1 8 8 1 1 2

cia práctica.

A título de ejemplo se citan como aldehidos heterocíclicos:

- Pirrol-2-aldehido,
- 5. N-metil-pirrol-2-aldehido,
- 2.4-dimetil-pirrol-3-aldehido,
- 3.4.5-tribromo-pirrol-2-aldehido,
- 1-fenil-pirazol-5-aldehido,
- 1-fenil-5-metil-pirazol-3-aldehido,
- 10. 1-fenil-3-metil-pirazol-5-aldehido,
- 1.5-dimetil-pirazol-3-aldehido,
- 1.3-dimetil-pirazol-5-aldehido,
- 1-fenil-3-metil-5-pirazolon-4-aldehido,
- 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-aldehido,
- 15. 3-metil-isoxazol-5-aldehido,
- 5-metil-isoxazol-3-aldehido,
- 4-metil-tiazol-5-aldehido,
- 1-fenil-1.2.5-triazol-3-aldehido,
- 1-fenil-5-metil-1.2.3-triazol-4-aldehido,
- 20. piridin-2-aldehido,
- piridin-3-aldehido,
- piridin-4-aldehido,
- beta-piridil-(2)-propionaldehido,
- 6-amino-piridin-3-aldehido,
- 25. 4.6-dimetil-pirimidin-2-aldehido,
- 6-oxi-2.4-dietil-pirimidin-5-aldehido,
- uracil-4-aldehido,
- timin-4-aldehido,
- citosin-4-aldehido,
- 30. 2-mercapto-4-oxi-pirimidin-6-aldehido.

199112



Además de tiosemicarbácida pueden utilizarse, por ejemplo, las siguientes tiosemicarbácidas substituidas para la transposición:

5. 4-metil-tiosemicarbácida, 4-etil-, 4-alil-, 4-ciclonexil-, 4-bencil-, 4-fenil-, 4-piridil-, 4-furilmetil-, 4-piridil-metil-, 4-tiazolil-, 4-tiadiazolil-, 4-pirimidil-tiosemicarbácida; morfolida de ácido tiocarbácínico, 4.4-dimetil-tiosemicarbácida; morfolida de ácido tiocarbácínico, 4.4-dimetil-tiosemicarbácida; 4-acetil-, 4-dimetilacroil-,
10. 4-benzoil-tiosemicarbácida; 3-metil-, 3-alil-, 3-bencil-, 3-acetil-, 3-benzoil-tiosemicarbácida; 2-metil-, 2-etil-, 2-fenil-, 2-(4'-metil-fenil)-tio-semicarbácida; 2-etil-3-bencil-, 2.3-dimetil-tiosemicarbácida; 2.4-dimetil-, 2.4-dietil-, 2-fenil-4-metil-, 2-fenil-4-alil-tiosemicarbácida;
15. 3.4-dietil-, 3-fenil-4-etil-tiosemicarbácida.

Los aldehidos arriba relacionados con conocidos, las tiosemicarbácidas substituidas son igualmente en parte conocidas. En tanto que son nuevos, pueden prepararse según métodos que ya han sido descritos en la literatura para la preparación de compuestos análogos.

20.

Como medios para la introducción posterior de radicales alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, o heterocíclicos, resultan apropiados, por ejemplo, ésteres aptos para reaccionar de alcoholes alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, y heterocíclicos, así como heterociclos nucleohalogenizados en posición-alfa con respecto a un átomo de nitrógeno. Se citan, por ejemplo; metil-yoduro, dimetilsulfato, éster metílico de ácido toluensulfónico, etilbromuro, dietilsulfato, etilsulfato sódico, propilcloruro, isopropilbromuro, alilbromuro, metil-etilcloruro, ciclohexilbromuro, bencilcloruro, furilme

30.

199112

-8



tilcloruro, tenilcloruro, y alfa-bromopiridina. Medios apropiados para la introducción ulterior de un radical carbacilo son, por ejemplo, cloruro de acetilo, anhídrido acético, ceteno y cloruro de benzoilo, así como los homólogos y productos de sustitución de los mismos, por lo demás, por ejemplo también éster clorofórmico y cloruros de ácido dialquil carbámico.

5.

Los siguientes ejemplos servirán para dilucidar más detenidamente el invento. Partes significan en ellos siempre partes en peso, las indicaciones de temperaturas se refieren a grados centígrados.

10.

EJEMPLO 1.

11 partes de piridin-3-aldehído son disueltas en 100 partes de alcohol, a lo cual se adiciona una solución de 9.3 partes de tiosemicarbácida en 100 partes de agua caliente, calentando 1 hora en el baño de agua al reflujo. Los cristales precipitados durante el enfriamiento son separados por filtración. Después de la recristalización de piridina/agua se obtiene la piridin-3-aldehído-tiosemicarbazona del punto de fusión 222° bajo descomposición.

15.

20.

EJEMPLO 2.

10.5 partes de 1-fenil-2.3-dimetil-5-pirazolona-4-aldehído, disueltas en 100 partes de alcohol tibio, son agitadas durante 1 hora en el reflujo con una solución de 4.5 partes de tiosemicarbácida en 50 partes de agua caliente y 1 parte de ácido acético glacial, en cuya operación empiezan a segregarse cristales ya en el calor. Después del enfriamiento es separado por filtración. Por recristalización de dioxano/agua es obtenida la 1-fenil-2.3-dimetil-5-pirazolona-4-aldehído-tiosemicarbazona, que funde a 241° bajo descomposición.

25.

30.

- 8 AGO



199112

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en la forma más conveniente, empleando las proporciones, tiempos y temperaturas que más convengan a cada caso: por quedar todo é<sup>l</sup>lo comprendido dentro del espiritu de las reivindicaciones.

5.

#### N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 59.200, depositada el día 9 de agosto de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10.

1ª.- Procedimiento para la preparación de tiosemi-carbazonas de aldehidos heterocíclicos, caracterizado porque se transpone aldehidos mononucleares, heterocíclicos, eventualmente substituidos, con a lo menos un átomo de nitrógeno como eslabón de anillo, o sus derivados funcionales, aptos para reaccionar, con tiosemicarbacida, o sus derivados substituidos, en posición 2,3 y/o 4, por radicales alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, -arilo, heterocíclicos, o -carbá-cilo, tratando seguidamente las tiosemicarbazonas obtenidas, eventualmente con medios que introducen radicales alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo, heterocíclicos, o -carbá-cilo.

15.

20.

2ª.- Procedimiento para la preparación de tiosemi-carbazonas de aldehidos heterocíclicos, caracterizado porque se transpone aldehidos heterocíclicos, mononucleares, eventualmente substituidos, con a lo menos un átomo de nitró

25.



199112

geno como eslabón de anillo, con hidracina, substituida even  
tualmente por un radical alquilo, -cicloalquilo, -aralquilo,  
-arilo, o heterocíclico, tratando las hidrazonas obtenidas  
con sales de ácido tiociánico o alquil-, cicloalquil-, aral  
5. quil-, aril- o heterocíclicos -isotiocianatos.

3ª.- Procedimiento para la preparación de tiosemicar  
bazonas de aldehidos heterocíclicos.

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

Madrid, a 8 de agosto de 1951.-

J. R. GEIGY,- A-G.

p.a. JAIME ISERN MIRALLEY  
P. P.