

21-3-972



SECCION TECNICA
CLASIFICACION C
CLASE C07 A01
SUBCLASE C K

PATENTE DE INVENCION
Case CIN 21/CIN 19/1+2.

343987

Memoria Descriptiva

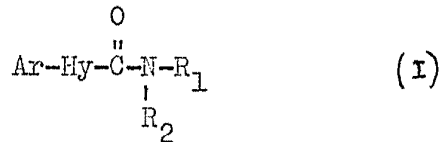
sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SEMICARBAZIDAS".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza,
residente en Basilea, Suiza.

SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS
DIRECCION GENERAL DE PATENTES
DIRECCION DE INVENTOS Y MARCAS

La presente invención se refiere a
la obtención de compuestos de semicarbazida de fórmula general



5.

343967



5. en la que Ar significa un radical fenilo conteniendo como mínimo un radical trifluormetilo, Hy un radical hidrazo, y cada uno de los radicales R_1 y R_2 un átomo de hidrógeno o un resto orgánico o, si se toman juntos, un resto orgánico bivalente.

10. Además del radical trifluormetilo puede contener el resto fenilo dos o más sustituyentes ulteriores, tales como restos de trifluormetilo, átomos de halógeno, por ejemplo átomos de fluor, cloro o bromo, radicales alquilo inferior, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo, radicales hidroxí eterificados, por ejemplo alcoxi inferior, tales como metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi o n-butiloxi, radicales mercapto eterificados, por ejemplo alquilo inferior-mercapto, tales como metilmercapto o etilmercapto, radicales carboxilo o carboxilo eterificados, tales como carbo-alcoxi inferior, por ejemplo, radicales carbometoxi o carboetoxi, u otros restos adecuados.

15. El radical hidrazo Hy está preferentemente insustituído, pero en caso dado puede estar sustituido por uno, dos o varios restos orgánicos, tales como alifáticos, especialmente radicales de alquilo inferior, por ejemplo radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo.

20. Un resto orgánico que represente los radicales R_1 y/o R_2 puede ser un resto alifático así como también cicloalifático, especialmente un resto de hidrocarburo alifático inferior, así como los restos de hidrocarburo cicloalifático inferior con, pre-

25.

30.

31-3-572



343967

- ferentemente, 3-8 miembros de anillo, tales como un radical alquilo, especialmente un radical alquilo inferior, por ejemplo, uno de los radicales arriba mencionados, o un resto alqueno, especialmente alqueno inferior, por ejemplo, un radical alilo o metálico, así como un radical alquino, especialmente un radical alquino inferior, por ejemplo, un radical propargilo, así como un radical cicloalquil-, cicloalqueno- cicloalquil-alquilo inferior ó cicloalqueno-alquilo inferior con, preferentemente, 5-7 miembros de anillo, por ejemplo un radical ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, un radical ciclopentil-, ciclohexil- ó ciclohexenil-metilo ó -etilo. Otros restos orgánicos representados por los restos R_1 y/o R_2 son los radicales de hidrocarburo aromático, tal como un radical fenilo, o los restos de hidrocarburo aralifático, tal como un radical fenil-alquilo, especialmente -alquilo inferior, por ejemplo un radical bencil- o fenil-etilo, así como también un resto heterocíclico o heterocíclico-alifático, en el cual un radical heterocíclico muestra un carácter aromático, tal como un resto piridilo, por ejemplo 2-, 3- ó 4-piridilo, un resto tienilo, por ejemplo 2-tienilo, ó un resto furilo, por ejemplo 2-furilo. Los restos de hidrocarburo de arriba y los radicales heterocíclicos pueden estar en caso dado también sustituidos; los restos de anillo sustituidos, inclusive los restos heterocíclicos de carácter aromático, así como también los restos alifáticos, especialmente los radicales alquilo, pue
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

- 4 -

343967

AGU

- den contener uno, dos o varios sustituyentes iguales o distintos, tales como radicales alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior o trifluormetilo, y/o átomos de halógeno, o en caso dado radicales de fenilo sustituidos por los sustituyentes antes mencionados.
5. Un resto orgánico bivalente, representado por los restos R_1 y R_2 juntos, es en primer lugar un resto de hidrocarburo bivalente alifático, especialmente alifático inferior, en el cual los átomos de carbono de la cadena pueden estar interrumpidos por heteroátomos, tales como átomos de oxígeno, azufre y átomos de nitrógeno en caso dado sustituidos, por ejemplo N-alquilizados inferior. Tales radicales bivalentes son por ejemplo los radicales de alquileo inferior con 2 hasta 7, preferentemente 4 hasta 7 átomos de carbono, tales como los radicales 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexileno o 3-metil-1,5-pentileno, radicales alquenileno inferior con 4 hasta 7 átomos de carbono, tales como el radical 1,5-pent-2-enileno,
10. oxa- ó tia-alquileo inferior, preferentemente con 4 átomos de carbono, tales como el radical 3-oxa- ó 3-tia-1,5-pentileno, o los radicales aza-alquileo inferior con 4 hasta 6 átomos de carbono, tales como el radical 3-metil-3-aza-1,5-pentileno.
15. Siempre que no se señale expresamente contienen un radical orgánico ó compuesto caracterizado con "inferior" preferentemente hasta 7 átomos de carbono.
20. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran propiedades an-
- 25.
- 30.

21-570

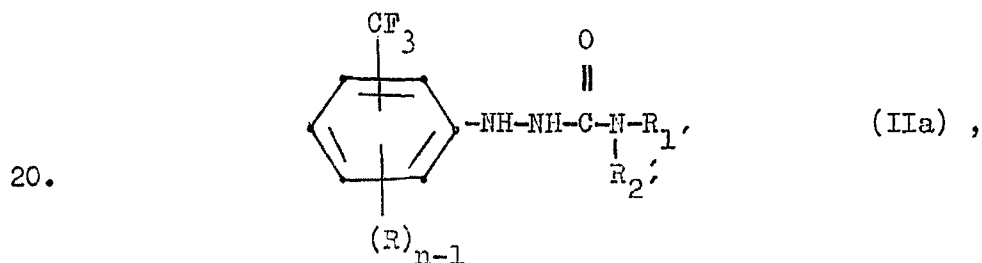


343967-9 AGU

5. ticonvulsivas de efecto de larga duración, lo que se puede demostrar en administración oral a animales de ensayo, tales como ratones, en el ensayo máximo-electro-shock. Muestran asimismo también en el así llamado ensayo de electroshock "psicomotórico" según Toman (Toman, Neurology, 1, 444 (1951); Toman and Taylor, Epilepsia, 1, 31 (1952) efectos dignos de destacar. Los compuestos se pueden emplear por lo tanto como anticonvulsivos en el tratamiento de la epilepsia de Grandmal, ataques psicomotóricos, epilepsia de Petitmal y ataques similares.
- 10.

Además se pueden emplear también como productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de actividad farmacológica.

15. La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula IIA



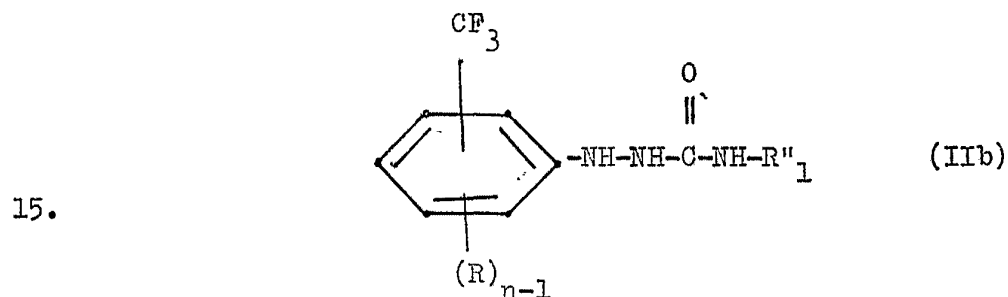
25. en la que R significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical trifluormetilo, n el número entero 1 ó 2, cada uno de los radicales R₁ y R₂ un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, especialmente alquilo inferior, un radical alquenilo, especialmente un radical alquenilo inferior, un radical cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquil-alquilo inferior o
30. cicloalquenil-alquilo inferior, preferentemente, cada

343967



5. vez, con 5 hasta 7 miembros de anillo, un radical fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno y/o trifluormetilo, o un radical fenil-alquilo inferior sustituido en caso dado en el núcleo fenílico por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo, o, si se toman juntos, un radical alquilenos inferior con 4 hasta 7 átomos de carbono.

10. Son de destacar especialmente los compuestos de fórmula IIb



20. en la que R y n tienen los significados arriba indicados y R''1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior o un radical alqueno inferior, que preferentemente contiene hasta un máximo de 7 átomos de carbono, y, en especial el 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-semicarbazida y el 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-4-metil-semicarbazida, que, en

25. dosis de unos 0,004 hasta unos 0,025 g por día, en las ratas o ratones, muestran excelentes efectos anti-convulsivos.

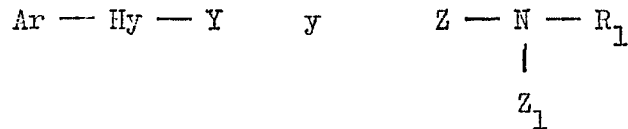
30. Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos. Preferentemente se procede dejando reaccionar entre sí los compuestos de fór-

21-37972



343967

mulas III y IV



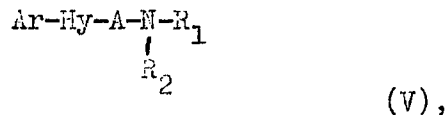
5.

(III)

(IV)

10. en las que uno de los radicales Y y Z significan un átomo de hidrógeno, un radical ácido sulfónico libre o como sal y el otro un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado que conticne la agrupación carbonilo y Z₁ tiene el mismo significado como R₂ ó
15. cuando Y significa un átomo de hidrógeno o un radical ácido sulfónico libre o como sal, junto con Z forma también un radical carbonilo, o las sales de los mis mos, o en un compuesto de fórmula V

20.



25. en la que A significa una agrupación que, en caso da do, muestra con uno de los dos átomos de nitrógeno, mediante los cuales se une, un enlace C=N común o junto con estos dos átomos de nitrógeno y un radical oxalilo, que asimismo los une, un anillo de cinco miembros, y que se puede transformar en un radical carbonilo, esta se transforma, bajo eliminación de
30. un doble enlace C=N en caso dado existente, en el



343967

radical carbonilo y, si se desea, en un compuesto obtenido con un átomo de nitrógeno que lleve hidrógeno, tal átomo de hidrógeno se sustituye por un resto orgánico.

5. En un material de partida de fórmula III ó IV significa un radical Y o Z, en primer lugar, un radical carboxilo funcionalmente modificado que contiene su agrupación carbonilo, tal como por ejemplo un radical carboxilo esterificado, por ejemplo, el radical carbo-alcoxi inferior- ó carbo-alquilo inferior-mercapto, un radical halógenocarbonilo, tal como un radical clorocarbonilo o el radical carbamilo.
10. Un compuesto en el que Z, en especial sin embargo Y, significa un radical ácido sulfónico como sal, es una sal de metal, especialmente una sal de metal alcalino de un compuesto con un radical ácido sulfónico como resto Y ó Z. La reacción de un compuesto, conteniendo uno de los radicales carboxilo libres o funcionalmente modificados, arriba mencionados, con
15. el compuesto que lleva un radical amino o bien un radical hidrazino, o el correspondiente derivado de ácido N-sulfónico, se realiza según métodos en si conocidos, por ejemplo bajo ausencia o, preferentemente en presencia de un diluyente, si es necesario bajo enfriamiento o especialmente bajo calentamiento,
20. bajo presión atmosférica o bajo presión más elevada y/o en la atmósfera de un gas inerte.
- 25.

30. Los productos de partida de la fórmula IV, en la que Z y Z₁ representan juntos un radical carbonilo, son compuestos de isocianato. La reacción



de tales compuestos con el material de partida de hidracina de fórmula III se efectua según metodos en si conocidos.

5. Una agrupación A transformable en un radical carbonilo es, por ejemplo, un radical tiocarbonilo o el radical iminometileno, así como un radical mercaptometilidino eterificado, enlazado con uno de los dos átomos de nitrógeno por un doble enlace C=N, en el cual un radical mercapto eterificado representa un radical mercapto eterificado, por ejemplo, por restos alifáticos, tal como restos de alquilo inferior, o aralifático. Junto con los dos átomos de nitrógeno, mediante la cual se une, y un resto oxalílico que asimismo une estos dos, puede representar la agrupación un radical carbonilo formador de un resto de ácido N,N'-parabánico.
- 10.
- 15.

20. El radical A se transforma en el radical carbonilo en forma en sí conocida, bajo supresión de un doble enlace C=N en caso dado existente, por ejemplo mediante hidrólisis, tal como tratamiento con agua. La hidrólisis se efectúa en la forma usual, en caso dado en presencia de agentes de oxidación, tales como agua oxigenada, (en caso de que la agrupación A representa un radical tiocarbonilo, preferentemente en presencia de un agente alcalino, tal como un hidróxido de un metal alcalino) o de ácido nitroso y/o de agentes aceptores de azufre, tales como óxido de plomo o de mercurio.
- 25.

30. En un compuesto obtenido con un átomo de nitrógeno que lleve hidrógeno se puede sustituir

343967

1960

5. tal átomo de hidrógeno según métodos en si conocidos por un resto orgánico, especialmente alifático o aralifático, por ejemplo mediante tratamiento con un alcohol alifático o aralifático esterificado, capaz de reacción, tal como con un haluro o sulfato alifático o aralifático, preferentemente formando previamente una sal, por ejemplo una sal de metal alcalino del compuesto obtenido.

10. Los materiales de partida empleados en el procedimiento de arriba son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos. Así se obtienen por ejemplo los compuestos de las fórmulas IIIm y IV en las que Y ó Z significan un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado, que contiene la agrupación carbonilo, mediante tratamiento de un compuesto de fórmula III ó IV, en la que Y ó Z significan un átomo de hidrógeno, con un derivado adecuado del ácido carbónico, tal como fosgeno, un halogeno-formiato de alquilo inferior, un isocianato de metal alcalino u otro medio adecuado.

20. Los materiales de partida con los radicales sulfónicos Y o Z ligados al nitrógeno, o sus sales, se obtienen preferentemente como productos intermedios en la obtención de los compuestos de hidrazina o bien amino que representan los compuestos de partida III y IV, por ejemplo mediante reducción de los correspondientes compuestos nitro o nitroso con una sal de bisulfito.

25. Los materiales de partida de la fórmula V se pueden obtener por ejemplo según el procedimiento arriba descrito sustituyendo los materiales de partida oxigenosos por los correspondientes análogos de azufre.

30.

343967

343967



- Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen las sustancias finales en forma libre o en forma de sus sales. Estas últimas se pueden transformar, según métodos en sí conocidos, en las bases libres, por ejemplo mediante tratamiento con medios alcalinos o con intercambiadores de iones, o en otras sales, por ejemplo mediante tratamiento con intercambiadores de iones o con sales, especialmente con aquellas de ácidos orgánicos con metales. De las bases se pueden obtener las sales de adición de ácido según métodos en sí conocidos mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente con aquellos que son adecuados para la formación de sales no tóxicas de aplicación farmacéutica. Ácidos adecuados son, por ejemplo, los ácidos inorgánicos tales como los hidrácidos, tales como el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico, los ácidos sulfúricos, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, así como los ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos, aralifáticos o heterocíclicos, tales como el ácido acético, piválico, glicólico, láctico, málico, tártrico, glucuroico, cítrico, maleico, hidroximaleico, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico, 2-acetoxibenzoico, p-aminosalicílico, amboico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico, N-ciclohexilsulfamínico o sulfanílico, así como el ácido ascórbico, la metioni-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

343967



na, el triptofano, la lisina o la arginina.

5. Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, los picratos, los picronatos, los flavianatos o las sales con los ácidos cloroplatínico, fosforotungsténico, fosforomolibdénico o de Reinecke, se pueden emplear también para la limpieza de los compuestos obtenidos, preparándolas estas sales, separándolas y de éstas liberando los compuestos libres o preparando las sales deseadas. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en la forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres o las sales, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes o bien los compuestos libres.
- 10.
- 15.

- La invención comprende también aquellas variaciones del procedimiento en la cual un compuesto, formado en cualquier etapa como producto intermedio, se emplea como material de partida y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, así como también aquellas según las cuales los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o los componentes de la reacción se emplean en forma de sus derivados, tales como por ejemplo de sus sales. Así se puede uno de los dos componentes de la reacción formar en presencia del otro de un producto intermedio, reaccionando por ejemplo dos compuestos de las fórmulas III y IV, en las que Y y Z significan átomos de hidrógeno, con fosgeno, y obtener el compuesto deseado sin el aislamiento de uno de los materiales de partida de fórmulas
- 20.
- 25.
- 30.

343967

343967

19 AGO. 1944

III ó IV formados.

Además comprende la invención asimismo los nuevos productos intermedios o los materiales de partida de los cuales en el procedimiento se emplean preferentemente aquellos que conducen a sustancias finales más arriba destacadas como preferentes.

5.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos para administración enteral, por ejemplo oral o parenteral; estos contienen los nuevos compuestos en mezcla con un material excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, de aplicación farmacéutica. Los preparados se pueden presentar en forma sólida, por ejemplo como cápsulas, tabletas, grageas o suspensiones, o en forma líquida, por ejemplo como soluciones o suspensiones. Excipientes adecuados son por ejemplo las féculas, tales como la fécula de maiz, trigo o arroz, el azúcar, por ejemplo la lactosa, la glucosa o la sucrosa, el ácido esteárico o las sales del mismo, por ejemplo el estearato de magnesio o de calcio, el alcohol estearílico, el talco, la goma, el tragacanto, el agua el propilen glicol o los polialquilén glicoles. La cantidad y la clase de los materiales excipientes pueden ser muy variados y depende, entre otros, de la constitución de los preparados o de los métodos de su preparación. Si es necesario contienen los preparados otros adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización. Asimismo pueden contener otras sustancias de aplicación farmacológica.

10.

15.

20.

25.

30.



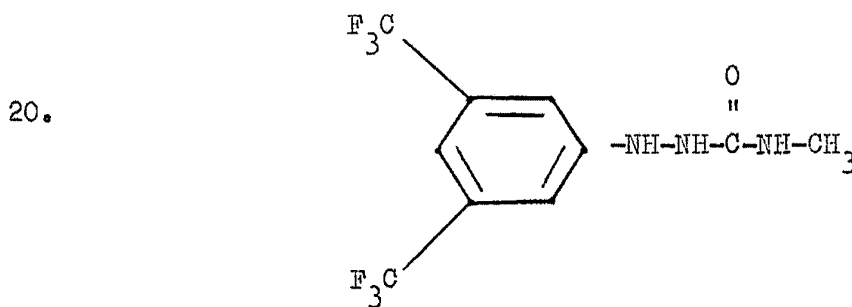
343967

Los preparados se obtienen según los procedimientos convencionales, por ejemplo preparando una mezcla, un granulado o una solución.

5. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1 -

10. Una mezcla de 9,6 g de 3,5-bis-trifluorometil-fenil-hidrazina en 15 cc de éter se mezcla, en porciones, con una solución de 2,4 g de metilisocianato en 15 cc de éter. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El residuo se calienta durante 30 minutos a 60-70°, se tritura con éter de petróleo y se filtra;
15. el 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-metil-semicarbazida de fórmula

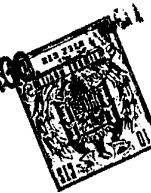


25. funde, después de recristalizar en una mezcla de acetato de etilo y hexano a 216-218°.

En forma similar se obtiene, mediante selección de los materiales de partida apropiados:

30. La 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-etil-

3439679A00



semicarbazida; p.f. 184-186°, después de recrystalizar en una mezcla de éter y hexano; y

La 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-4-n-butyl-semicarbazida, p.f. 131-132°, después de recrystalizar en una mezcla de acetona y hexano.

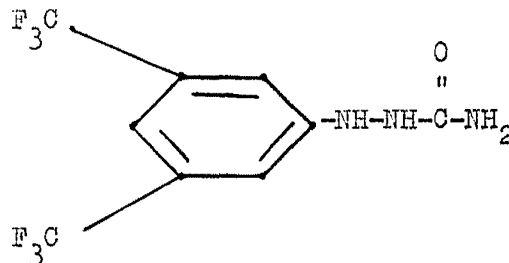
5.

Ejemplo 2 -

Una solución de 2,4 g de 3,5-bis-trifluormetil-fenil-hidrazina en 10 cc de etanol y 2 cc de ácido clorhídrico concentrado se mezcla con 1,2 g de cianato de potasio en 5 cc de agua y se hierve durante 30 minutos al reflujo. Después de agregar agua se precipita el producto, se filtra y se tritura con hexano; después de recrystalizar en una mezcla de acetona y hexano funde el 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-semicarbazida de fórmula

10.

15.



20.

a 205-206°.

Ejemplo 3 -

Una solución de 2,4 g de 3,5-bis-trifluormetil-fenil-hidrazina, 2 g de trietilamina y 1,2 g de cloruro de N,N-dimetil-carbamilo en 10 cc de tolueno se calienta durante 30 minutos bajo reflujo. El disolvente se destila bajo presión reducida y el residuo se recoge en cloruro metilénico, se lava con ácido clorhídrico diluido y después con agua, y la solu-

25.

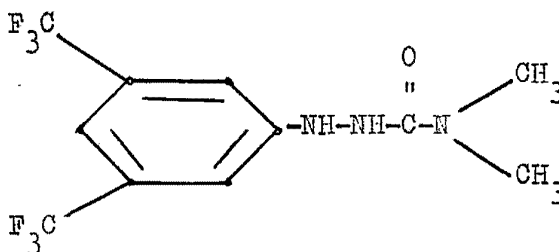
30.



343967 - 9 AGO 1941

ción se seca y se evapora. El residuo se recristaliza dos veces en una mezcla de acetato de etilo y hexano; el 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4,4-dimetil-semicarbazida de fórmula

5.



10.

funde a 205-208°.

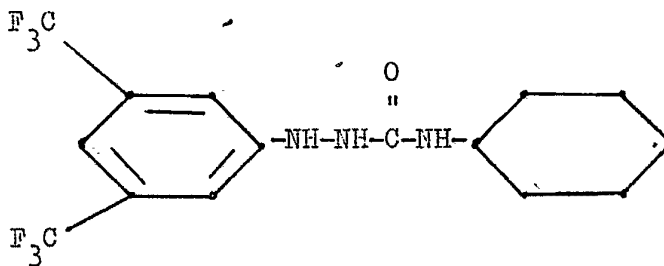
Ejemplo 4 -

15.

Una solución de 3,6 g de 3,5-bis-trifluorometil-fenilhidrazina y 1,9 g de isocianato ciclohexílico en 25 cc de benceno se hierve durante 2 horas bajo reflujo y la mezcla de reacción se concentra entonces a un pequeño volumen. Después de diluir con hexano se separa por filtración el material sólido y se recristaliza en una mezcla de acetona y hexano; se obtiene así el 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-ciclohexil-semicarbazida de fórmula

20.

25.



30.

343967

343967



que funde a 142-143°.

En igual forma se obtiene, mediante selección de los materiales de partida adecuados, el 1-(3-trifluormetil-fenil)-4-metil-semicarbazida, que, después de recrystalizar en etanol acuoso, funde a 129-131°.

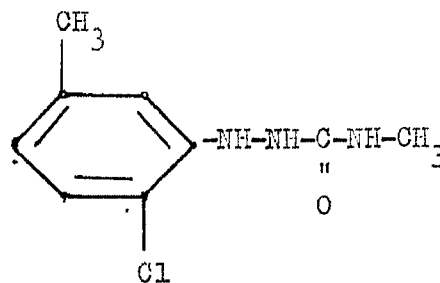
5.

Ejemplo 5 -

Una solución de 0,57 g de isocianato metílico en 10 cc de benceno se vierte a 2,1 g de 2-cloro-5-trifluormetil-fenil-hidrazina, con lo cual se produce una reacción exotérmica y se precipita un material sólido. Después de calentar durante 2 horas en el baño Maria se evapora el disolvente y el residuo se tritura con hexano y se separa por filtración. Mediante recrystalización se obtiene el 1-(2-cloro-5-trifluormetil-fenil)-4-metil-semicarbazida de fórmula

10.

15.



20.

que funde a 169-171°.

En igual forma se obtienen, mediante selección de los productos de partida adecuados, los compuestos siguientes:

El 1-(4-cloro-3-trifluormetil-fenil)-4-metil-semicarbazida; p.f. 198-199° después de recrystalizar en una mezcla de acetona y hexano; y

25.

30.

343967

El 1-(4-cloro-2-trifluormetil-fenil)-4-metil-semicarbazida, p.f. 155-157° después de recristalizar en una mezcla de acetona y hexano.

Ejemplo 6 -

5. 20 g de 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-4-metil-tiosemicarbazida se mezclan con 130 g de fécula de maíz. La mezcla se mezcla con una pasta de 30 g de fécula de maíz y 100 g de agua destilada y se amasa, se granula y se seca a 45°. Al granulado se agrega una mezcla de 14 g de talco y 6 g de estearato de magnesio, y esto se mezcla íntimamente y se elabora a tabletas que contienen 0,05 g ó 0,25 g del producto activo.
- 10.

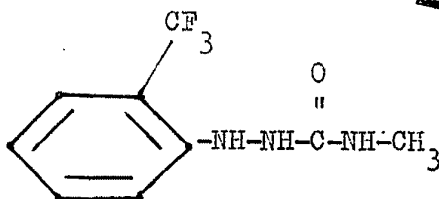
Ejemplo 7 -

15. 20 g de 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-semicarbazida se mezclan bien con 130 g de fécula de maíz. La mezcla se mezcla con una pasta de 30 g de fécula de maíz y se amasa, se granula y se seca a 45°. Al granulado se le agrega una mezcla de 14 g de talco y 6 g de estearato de magnesio y esto se mezcla íntimamente y se elabora a tabletas que contienen 0,05 g ó 0,25 g del producto activo.
- 20.

Ejemplo 8 -

25. Una mezcla de 1,8 g de 2-trifluormetil-fenilhidrazina y 0,63 g de isocianato metílico en 15 cc de benceno se calienta durante 2 horas en el baño María y después se tritura con hexano. El producto cristalino se recristaliza en una mezcla de acetona y hexano. El 1-(2-trifluormetil-fenil)-4-metil-semicarbazida así obtenido, de fórmula
- 30.

343967



5.

funde a 144-145°.

En igual forma se obtiene, seleccionando los productos de partida adecuados, el 1-(4-trifluorometil-fenil)-4-metil-semicarbazida que, después de recrystalizar en una mezcla de acetona y hexano, funde a 161-163°.

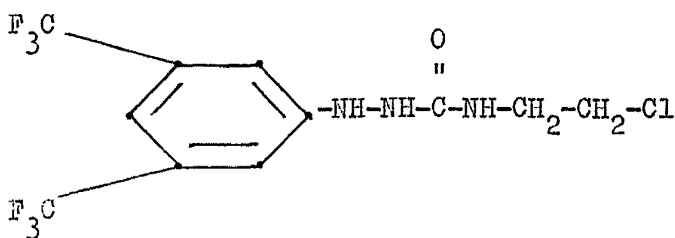
10.

Ejemplo 9 -

Una solución de 3,6 g de 3,5-bis-trifluorometil-fenil-hidrazina y 1,6 g de isocianato 2-cloro-etílico en 25 cc de éter seco se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se tritura con hexano, se separa por filtración u se recrystaliza en una mezcla de acetona y hexano; el 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-(2-cloroetil)-semicarbazida de fórmula

15.

20.



25.

funde a 166-167°.

30.

El 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-4-(3-

343967



cloropropil)-semicarbazida se puede obtener mediante selección de los productos de partida adecuados en igual forma; funde, después de recrystalizar en una mezcla de cloroformo y hexano a 106-108°.

5. Ejemplo 10 -

Una solución de 3 g de 3,5-bis-trifluorometil-fenil-hidrazina en 5 cc de ácido acético, que contiene 1 g de cianato de potasio, se calienta durante 30 minutos en el baño de vapor. Después de agregar agua se precipita el producto y se separa por filtración; después de recrystalizar en una mezcla de acetona y hexano funde el 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-semicarbazida a 205-206°; es idéntico al producto que se obtiene según el procedimiento del ejemplo 2.

15.

N O T A

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 modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de Patente presentadas en Suiza, con fecha 11 de agosto de 1966, bajo el número 11587/66, el 20 de septiembre de 1966, número 13570/66, y el 23 de junio de 1967, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:

20.

25.

30. "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SEMICARBAZIDAS", carac-

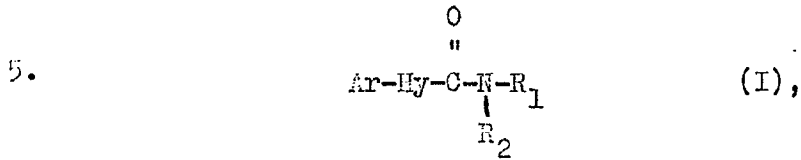
343967

343967

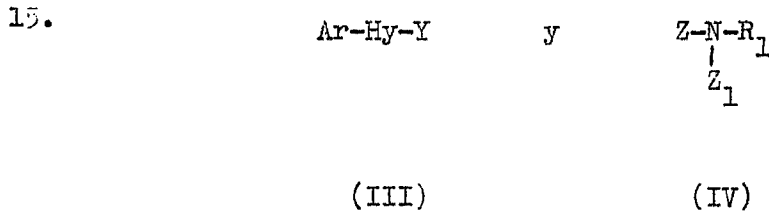


terizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar semicarbazidas, de fórmula general I:



10. en la que Ar significa un radical fenilo conteniendo como mínimo un radical trifluormetilo, Hy un radical hidrazo, y cada uno de los radicales R₁ y R₂ un átomo de hidrógeno o un resto orgánico, ó, si se toman juntos, un resto orgánico bivalente, y sus sales, caracterizado porque los compuestos de fórmulas III y IV

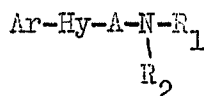


20. en las que uno de los radicales Y y Z significan un átomo de hidrógeno, un radical ácido sulfónico libre o como sal, y el otro un radical carboxilo libre o funcionalmente modificado, que contiene la agrupación carbonilo, y Z₁ tiene el mismo significado que R₂, ó

25. cuando Y significa un átomo de hidrógeno o un radical ácido sulfónico libre o como sal junto con Z forma también un radical carbonilo, o las sales de los mismos, se hacen reaccionar entre sí, o en un compuesto de fórmula V

30.

343967



(V)

5. en la que A significa una agrupación, que en caso da-
do muestra con uno de los dos átomos de nitrógeno, me-
diante los cuales se une, un enlace C=N común o jun-
to con estos dos átomos de nitrógeno y un radical, que
asimismo los une, un anillo de cinco miembros, y que
se puede transformar en un radical carbonilo, ésta se
10. transforma, bajo eliminación de un doble enlace C=N,
en caso dado existente, en el radical carbonilo y, si
se desea, en un compuesto obtenido con un átomo de ni-
trógeno, que lleve hidrógeno, tal átomo de hidrógeno
se sustituye por un resto orgánico, y/o los compuestos
15. obtenidos se transforman en sus sales o las sales ob-
tenidas en los compuestos libres o en otras sales.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado, porque los compuestos de fór-
mulas III y IV, en las que Y, Z y Z₁ tienen los signi-
ficados señalados más arriba, se hacen reaccionar entre
sí y, si se desea, en un compuesto obtenido con un
átomo de nitrógeno que lleva hidrógeno, tal átomo de
hidrógeno se sustituye por un resto orgánico, y/o los
compuestos obtenidos se transforman en sus sales o las
25. sales obtenidas en los compuestos libres o en otras
sales.

30. 3ª.- Procedimiento según una de las rei-
vindicações 1ª y 2ª, caracterizado porque Y ó Z en
los materiales de partida significa un radical carbo-
xilo esterificado, un radical halógeno-carbonilo o el

21-4-72

343967



radical carbamilo.

5. 4^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque el material de partida que contiene un radical ácido sulfónico como sal Y ó Z significa una sal de metal alcalino del material de partida que contiene un radical ácido sulfónico Y ó Z.

10. 5^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque un material de partida de fórmula IV, en el cual Z y Z₁ están tomados juntos, significa un compuesto de isocianato.

15. 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en un material de partida de fórmula V el radical A representa un radical tiocarbonilo o un radical iminometileno, o un radical mercaptometilidino eterificado enlazado con uno de los dos átomos de nitrógeno mediante un doble enlace C=N, o un radical carbonilo que forma
20. junto con los dos átomos de nitrógeno unidos por él y un resto exalílico que asimismo une a estos, un resto de ácido N,N'-parabánico.

25. 7^a.- Procedimiento según la reivindicación 6^a, caracterizado porque la agrupación A se transforma mediante hidrólisis en el radical carbonilo.

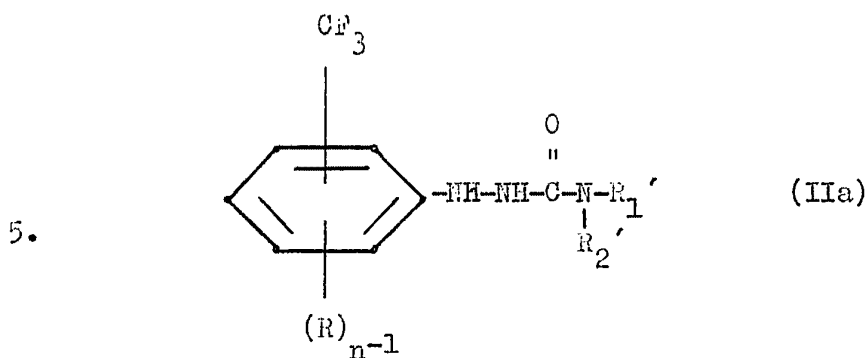
30. 8^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 6^a y 7^a, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en presencia de un agente de oxidación y/o de un agente aceptor de azufre.

343967



5. 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª y 6ª, 8ª, caracterizado porque un radical tiocarbonilo, representador de la agrupación A, se transforma en un radical carbonilo mediante hidrólisis en presencia de agua oxigenada y de un medio alcalino.
10. 10ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 9ª, caracterizado porque en un compuesto obtenido con un átomo de nitrógeno portador de hidrógeno el átomo de hidrógeno se sustituye mediante tratamiento con un alcohol alifático o aralifático esterificado, capaz de reacción.
15. 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-10ª, caracterizado porque se emplea como material de partida un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
20. 12ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 11ª, caracterizado porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de derivados del mismo.
25. 13ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula IIa
- 30.

343967



10. ó sus sales, en la que R significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical trifluorometilo, n el número entero 1 ó 2, cada uno de los radicales R₁ y R₂, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical alquenoilo, un radical fenilo, en caso dado sustituido, o un radical fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido en el núcleo fenílico.

15.

14^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a y 3^a-12^a, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula IIa según la reivindicación 13^a o las sales del mismo, en el que R, n, R₁ y R₂, tienen el significado indicado en la reivindicación 13^a, y R₁ y R₂, cuando se toman junto, significa un radical alquilo inferior con 4^a-7^a átomos de carbono.

20.

25.

15^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a-12^a, caracterizado porque se preparan los compuestos de la fórmula IIIa según la reivindicación 13^a, ó las sales del mismo, en el que R y n tienen el significado indicado en la reivindicación

30.

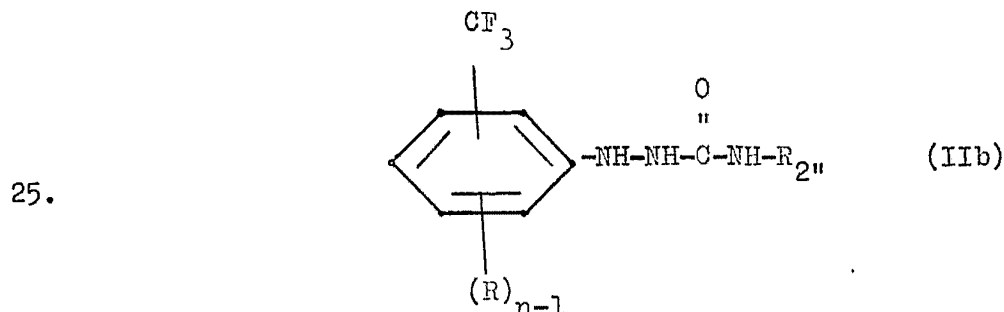


343967

13^a, cada uno de los radicales R₁, y R₂, significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, un radical alqueno inferior, un radical fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo o un radical fenil-alquilo inferior, sustituido, en caso dado en el núcleo fenilico por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormetilo.

16^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a y 3^a-12^a, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula IIa según la reivindicación 13^a, o las sales del mismo, en el que R y n tienen el significado indicado en la reivindicación 13^a y cada uno de los radicales R₁, y R₂, tienen el significado indicado en la reivindicación 15^a y R₁, y R₂, cuando se toman juntos, representan un radical alqueno inferior con 4-7 átomos de carbono.

17^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a-12^a, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula IIb



30. o sus sales, en el que R significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical trifluormetilo,



343967

n el número entero 1 ó 2 y R₂" un átomo de hidrógeno un radical alquilo inferior o un radical alqueni- lo inferior.

- 5. 18ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 12ª, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula IIb según la reivindicación 17ª, o las sales del mismo, en el que R y n tienen el significado indicado en la reivindicación 17ª y R₂" significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo inferior o un radical alqueni- lo inferior, que preferentemente contiene hasta máximo 7 átomos de carbono,

- 10. 19ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 17ª, caracterizado porque se preparan la 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-4-metil- semicarbazida o una sal de la misma.

- 15. 20ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª - 9ª, 11ª y 12ª, caracterizado porque se prepara la 1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)- semicarbazida o una sal de la misma.

- 20. 21ª.- "Procedimiento para preparar se- micarbazidas, tal y como queda sustancialmente des- crito en la presente Memoria .

- 25. Esta Memoria consta de veintisiete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

CIBA SOCIETE ANONYME.

Madrid 9 AGO 1967
J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmador: FRANCIA MAVO