

206032



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

206032

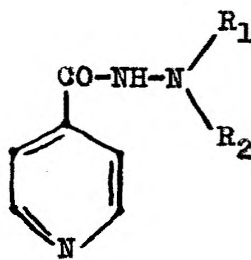
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
PIRIDINA", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA RO
CHE & CIE!, Société Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento
para la preparación de nuevos derivados de isonicotinilhidra
cina y de sales de esta última. Los nuevos derivados de iso
nicotinilhidracina mencionados arriba, son representados

5. por la siguiente fórmula



10.

En esta fórmula representan R_1 y R_2 , radicales al
coilo, alquenoilo, arilo, aralcoilo, o aralquenoilo, o consti
tuyen, en combinación con el átomo de nitrógeno, al cual es
t n enlazados, un grupo N-heterociclico secundario saturado
15. de 6 elementos, por ejemplo, el grupo piperidilo, o morfoli

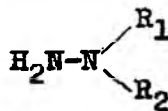


nilo. El invento engloba igualmente el procedimiento para la preparación de sales de los compuestos representados por la fórmula arriba indicada. Los nuevos compuestos y sus sales son susceptibles de ser aplicados en terapéutica, particularmente contra la tuberculosis.

5.

El procedimiento, llevado a cabo conforme al invento, para la preparación de nuevos derivados de isonicotinilhidracina y de sus sales, reside en el hecho que un halogenuro de ácido isonicotínico, o una sal de este último, de preferencia, el clorhidrato de cloruro de ácido isonicotínico, es tratado con una hidracina substituída de la fórmula general

10.



15.

en la cual representan R_1 y R_2 , los mismos radicales que los indicados arriba. Resulta ventajoso que la reacción se lleve a cabo en presencia de un agente básico, por ejemplo, la piridina, para fijar el ácido halógenohídrico formado durante la reacción. Las bases libres obtenidas forman muy fácilmente sales, cuando son puestas en reacción con ácidos, por ejemplo, con el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido etan-sulfónico, ácido tártrico y ácidos análogos.

20.

EJEMPLO 1.

25.

Se incorpora 18 g. de dimetilhidracina asimétrica, por porciones y bajo agitación, en una mezcla de 36 g de clorhidrato de cloruro isonicotinílico y 150 c.c de piridina. La mezcla reaccional se calienta espontáneamente y se va formando una solución de un pardo subido. La piridina es eliminada en el vacío y el residuo es adicionado a una solución saturada de carbono potásico, hasta obtener una reacción débilmente

30.

206032



- alcalina. La mezcla es seguidamente enjugada varias veces en cloroformo y los extractos cloroformados son reunidos y concentrados por evaporación a sequedad. El residuo cristalizado es recristalizado, seguidamente, en benzol y suministra
5. agujas incoloras de 1-isonicotinil-2,2-dimetil-hidracina. Punto de fusión: 120-121°C. El hidrocioruro de 1-isonicotinil-2,2-dimetil-hidracina es obtenido por el tratamiento de una solución de la base en isopropanol con ácido clorhídrico etanólico en exceso. Los cristales de un amarillo débil
10. del dihidrocioruro se descomponen a 210-211°C.

EJEMPLO 2.

- 35,6 g de clorhidrato de cloruro isonicotinílico, 150 c.c de piridina, y 17,6 g de dietilhidracina asimétrica son tratados como en el ejemplo 1. El residuo oleaginoso que
15. subsiste después de la eliminación del cloroforme, es disuelto en benzol caliente y es decolorado mediante negro animal. Al enfriarse, se va separando de la solución bencénica prismas incoloros de 1-isonicotinil-2,2-dietil-hidracina que funden a 89,5 - 90,5°C.

20. El dihidrocioruro de la 1-isonicotinil-2,2-dietil-hidracina es obtenido por el tratamiento de una solución de la base libre en isopropanol con ácido clorhídrico etanólico en exceso. Forma agujas blancas que se descomponen a 205-208°C

EJEMPLO 3.

25. 10 g de N-aminopiperidina son incorporados, por porciones y bajo agitación, en una mezcla de 21 g de clorhidrato de cloruro isonicotinílico en 100 cc. de piridina. La mezcla se calienta espontáneamente. Inmediatamente después de terminada la reacción, es eliminada la piridina en el vacío. Se hace alcalino el residuo por incorporación de una solución
- 30.

206032 3



5. saturada de carbonato potásico. La mezcla formada es seguidamente enjugada varias veces con cloroformo y los extractos cloroformados son reunidos y concentrados por evaporación a sequedad. El residuo es constituido por 1-isonicotinil-2,2-pentametilen-hidracina, que igualmente puede designarse como amida N-(1-piperidil)-isonicotínica. Después de recristalización en toluoñ, se transforma en haces de cristales de coloración débilmente amarilla, del punto de fusión 174,5-175,5° C.
10. EJEMPLO 4.
Una mezcla de 19,2 g. de clorhidrato de cloruro isonicotinílico, y de 100 c.c. de piridina es tratada agitando con 15 g. de clorhidrato de N-aminomorfolina. La mezcla se calienta un poco; para terminar la reacción, luego es calentado durante 20 minutos en baño maría. Cuando la reacción ha terminado, se elimina la piridina en el vacío y se hace alcalino el residuo con una solución saturada de carbonato potásico. Este residuo seguidamente es lavado varias veces en cloroformo, y los extractos de cloroformo son reunidos y concentrados por evaporación a sequedad. El residuo cristalizado es recristalizado en el éster acético y suministra agujas blancas alargadas de 1-isonicotinil-2,2-(beta,beta'-oxidietilen)-hidracina, que puede designarse igualmente como amida N-(4-morfolinil)-isonicotínica. Punto de fusión: 195,5-196,5° C.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 5.

30. Una mezcla de 12 g de clorhidrato de cloruro isonicotinílico, y 100 c.c de piridina es tratada, bajo agitación con 14,5 g de difenilhidracina asimétrica. La mezcla se calienta un poco, y para completar la reacción, se calienta



durante alrededor de 15 minutos en el baño de vapor. La piridina es seguidamente eliminada en el vacío y el residuo es hecho débilmente alcalino con una solución saturada de carbonato potásico. Forma un compuesto cristalizado pardo, que es filtrado y que es recristalizado en benzol. De esta manera se obtiene agujas ligeramente amarillas de 1-isonicotinil-2,2-difenil-hidracina, del punto de fusión 183,5-184,5°C.

- 5.
- Otras 1-isonicotinilhidracinas, desconocidas hasta el presente y disubstituidas en posición-2, pueden ser obtenidas según el procedimiento llevado a la práctica conforme al invento. Así se obtiene, por ejemplo, la 1-isonicotinil-2-butil-2-isopropil-hidracina, cuyo dihidrocloruro se descompone a 203-205°C; la 1-isonicotinil-2-metil-2-isopropil-hidracina que constituye pequeños prismas incoloros del punto de fusión 95-96°C; la 1-isonicotinil-2-alil-2-isopropil-hidracina, cuyo dihidrocloruro funde a 188,5-189,5°C. descomponiéndose.
- 10.
- 15.

- 20.
- La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, empleando los medios, proporciones, tiempos y temperaturas más convenientes a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

206032



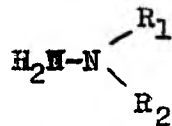
NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente estadounidense, Serial Number 254.801, depositada el día 3 de noviembre de 1951, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5.

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piridina y de sus sales, caracterizado por el hecho de que se trata un halogenuro de ácido isonicotínico, o una sal de este último, ventajosamente en presencia de un agente básico, con una hidracina substituída de la fórmula general

10.



en la cual R₁ y R₂ representan radicales alcoilo, alquenilo, arilo, aralquilo, o aralquenilo, o constituyen, en combinación con el átomo de nitrógeno, con el cual están enlazados, un grupo N-heterocíclico secundario, saturado de 6 elementos.

15.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza el clorhidrato del cloruro de ácido isonicotínico como halogenuro de ácido isonicotínico.

20.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea la piridina como agente básico.

4ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piridina.

25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de seis hojas.

Madrid, a 30 de octubre de 1952.

P. S. JAIME USERN
[Handwritten signature]