

2 0 6 0 3 3

P A T E N T E
D E



I N V E N C I O N

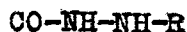
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRIDINA"
a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., Société
Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la isonicotinhidrácina, y a un procedimiento para la preparación de estos derivados. Estos últimos son representados por la siguiente fórmula general:

5.



10. en la cual R significa un radical carboxílico alifático, por ejemplo, el radical alcancilo, alcancilo sustituido, alquencilo, y alquencilo sustituido; y un radical carboxílico aromático, por ejemplo, el radical benzoilo, o benzoilo sustituido. Estos nuevos compuestos resultan útiles en la terapéutica, particularmente como agentes antituberculosos.

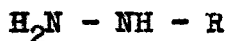
15.

El procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la isonicotinhidrácina que forman el objeto del inven

206033



- to, se caracteriza por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general $R' - NH - NH_2$ con un halogeno o un anhídrido de ácido de la fórmula general $R'' - Hal$, o $R'' - O - R''$. En las fórmulas antes citadas, significa uno de los
5. dos símbolos R' y R'' , el radical del ácido isonicotínico, mientras que el otro significa un radical carboxílico alifático, o un radical carboxílico aromático, tal como son definidos en el párrafo anterior. Así, la una de las modalidades de proceder del invento comprende la reacción de la isonicotinilhidracina
10. con un anhídrido, o un halogenuro de un ácido alifático, o aromático, para formar las 1-isonicotinil-2-acil-hidracinas correspondientes. Otro aspecto del invento se refiere a una modalidad de proceder distinta, según la cual se hace reaccionar un halogenuro del ácido isonicotínico, o un hidrohalenuro de este
15. último, con una acilhidracina representada por la fórmula general.



teniendo R el mismo significado que le ha sido asignado en el primer párrafo.

20. EJEMPLO 1.

A 15 g. de anhídrido acético se adiciona en porciones y bajo agitación, 14 g de isonicotinilhidracina. La mezola es calentada 15 minutos en un baño de vapor, luego es tratada finalmente con éter en exceso, lo cual provoca la precipitación de la 1-isonicotinil-2-acetil-hidracina. Esta última es separada por filtración. Después de haber sido recristalizado en acetato de etilo, funde el compuesto a $161^{\circ}C$.

25.

EJEMPLO 2.

Se hace reaccionar 30 cc. de anhídrido propiónico con

30. 20 g de isonicotinilhidracina, según el procedimiento descrito

206033 30



en el ejemplo 1. El precipitado obtenido es la l-isonicotinil-2-propionil-hidracina, que funde a 130,5 - 131,5°C., después de haber sido recristalizada en el acetato de etilo.

EJEMPLO 3.

A una solución de 20 g. de isonicotinilhidracina en 250 cc. de dioxano seco, mantenida en ebullición con reflujo, se adiciona gota por gota 15,5 g. de cloruro de butirilo en 15 cc. de dioxano. Una vez completa la adición, es mantenida la mezcla en estado de ebullición durante 10 minutos todavía; seguidamente se deja reposar durante aproximadamente una hora. La precipitación es separada por filtración, lavada con éter, secada y, seguidamente, disuelta en hidróxido amónico concentrado en ligero exceso. La solución alcalina es concentrada por evaporación en el vacío a sequedad y extraída varias veces con cloroforme caliente. Los extractos de cloroforme son reunidos y filtrados, luego es evaporado el cloroforme, dejando un residuo de l-isonicotinil-2-butilil-hidracina. Después de haber sido recristalizada en acetato de etilo, esta última funde a 139-139,5°C.

Igualmente se puede preparar la l-isonicotinil-2-butilil-hidracina, de modo que se hace reaccionar 20 g. de isonicotinilhidracina con 35 c.c. de anhídrido butírico, siguiendo la modalidad de proceder descrita en el ejemplo 1.

Ejemplo 4.

Se calienta durante media hora, en el baño de vapor, una mezcla de 30 g. de isonicotinilhidracina, 22 g. de anhídrido maléico y 300 c.c de dioxano. La l-isonicotinil-2-(beta-carboxi-acrilil)-hidracina formada, se precipita y es aislada por filtración.

20603330



EJEMPLO 5.

5. A una solución de 35 g de anhídrido benzoico en 300 c.c de dioxano se adiciona 20 g. de isonicotinilhidracina, calentando seguidamente la mezcla en un baño de vapor durante alrededor de media hora. La 1-isonicotinil-2-benzoil-hidracina formada se precipita. La mezcla es enfriada a temperatura ambiente y la 1-isonicotinil-2-benzoil-hidracina es separada por filtración. Cuando se lo recristaliza en metanol, este compuesto es
10. obtenido bajo la forma de finas agujas incoloras, fundiendo a 227,5 - 228,5°C.

EJEMPLO 6.

15. Se hace reaccionar 30 g. de isoniicotinilhidracina y 32,5 g. de anhídrido ftálico, según el procedimiento descrito en el ejemplo 5. De este modo se obtiene la 1-isonicotinil-2-(o-carboxi-benzoil)-hidracina bajo la forma de cristales blancos, que funden a 178,5°C. Cuando se calienta 5 g. de 1-isonicotinil-2-(o-carboxi-benzoil)-hidracina durante 15 a 30 minutos a una temperatura de 200 a 220°C. y si se deja enfriarse la
20. mezcla en fusión, se obtiene una sustancia sólida que, después de la recristalización en isopropanol, funde a 223,5-225,5°C. El análisis demuestra que esta sustancia presenta la fórmula empírica $C_{14}H_9O_3N_3$.

EJEMPLO 7.

25. A una mezcla de 13,7 g de isonicotinilhidracina en 100 c.c. de dioxano seco, calentada bajo reflujo en un baño de vapor, se adiciona gota por gota, una solución de 30,2 g. de cloruro de estearoilo en 200 c.c de benzol. Inmediatamente se va formando una precipitación. Una vez completa la adición, se calienta todavía durante aproximadamente una hora. La mezcla
30. es enfriada, seguidamente, filtrada, poniéndose luego la mate

206033



ria sólida en suspensión en, aproximadamente, 300 c.c. de hidróxido de amonio 3 N. La suspensión es filtrada, y el producto sólido recristalizado en isopropanol. De este modo se obtiene agujas blancas de 1-isonicotinil-2-estearoil-hidracina, fundiendo a 125-126°C.

5.

EJEMPLO 8.

A 13,7 g de isonicotinilhidracina, disueltos en 100 c.c. de piridina hirviendo bajo reflujo, se adiciona gota por gota, 27,5 g. de cloruro de palmitoilo, a una razón tal que la mezcla sigue hirviendo después de que se haya apartado el manantial de calor exterior. Una vez completa la adición, es mantenida en ebullición la mezcla todavía durante 10 minutos. Entonces se añade aún, aproximadamente, 100 c.c de agua, dejando enfriar. La 1-isonicotinil-2-palmitoil-hidracina se precipita y es separada por filtración. Cuando se recristaliza el producto en isopropanol acuoso diluido, se obtiene finas agujas y copos blancos, que funden a 118-121°C.

10.

15.

De manera análoga, la reacción de isonicotinilhidracina con cloruro de lauroilo suministra la 1-isonicotinil-2-lauroil-hidracina del punto de fusión 117-118°C; la reacción del cloruro de undecenoilo con la isonicotinilhidracina suministra la 1-isonicotinil-2-undecenoil-hidracina del punto de fusión 111,5°C; y la reacción de la isonicotinilhidracina con cloruro de fitanoilo da la 1-isonicotinil-2-fitanoil-hidracina, cuyo picrato funde a 163-165°C.

20.

25.

EJEMPLO 9.

Se adiciona a 100 c.c de piridina, 14 g. de isonicotinil-hidracina y 19 g. de cloruro de 2,4,6-trimetil-benzoilo. Al principio la mezcla se calienta espontáneamente, seguidamente se la hace hervir con reflujo durante media hora. Se elimina la

30.

206033



mayor parte de la piridina en el vacío, seguidamente se adiciona agua hirviendo bajo agitación. La 1-isonicotinil-2-(2,4,6-trimetil-benzoil)-hidracina se separa bajo la forma de un aceite que se solidifica fácilmente. Después de haber recristalizado en acetato de etilo, este compuesto es obtenido en forma de cristales incoloros que funden a 224-225°C.

5.

EJEMPLO 10.

Se agrega, gota por gota, enfriando con agua helada 29 g de cloruro de 2,3,5-tricloro-benzoilo a una solución de 15 g de isonicotinilhidracina en 100 c.c. de piridina. La mezcla reaccional es calentada seguidamente durante 1 hora en un baño de vapor. La mayor parte de la piridina es eliminada por destilación en el vacío; se añade agua helada al residuo, seguidamente se crea la 1-isonicotinil-2-(2',3',5'-tricloro-benzoil)-hidracina precipitada. Después de haber sido recristalizado en piridina, este compuesto funde a 235-245°C.

10.

15.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse en cualquier forma y tamaño, empleando en su elaboración los medios, proporciones, temperaturas y tiempos más convenientes para cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

20.

206033

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 nº 254.802, depositada el 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, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general $R'-NH-NH_2$ con un halogenuro, o un anhídrido de ácido de la fórmula general $R''-Hal$, o $R''-O-R''$, significando uno de los dos símbolos R' y R'' , el radical del ácido isonicotínico, mientras que el otro representa un radical carboxílico alifático, o un radical carboxílico aromático.

10. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar un halogenuro del ácido isonicotínico o un hidrohalegenuro de este último con una acilhidracina, en la cual el radical acilo es un radical carboxílico alifático o un radical carboxílico aromático.

15. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la isonicotilhidracina con un anhídrido, o un halogenuro de un ácido carboxílico alifático o aromático.

20. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la isonicotinilhidracina con un anhídrido o un halogenuro de un ácido carboxílico alifático.

25. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, característica por el hecho de que se hace reaccionar la isonicotinilhidracina con un anhídrido o un halogenuro de un ácido carboxi

206033



lico aromático.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado por el hecho de que el ácido carboxílico es un ácido alcano-carboxílico, tal como el ácido acético.

5. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado por el hecho de que el ácido carboxílico alifático es un ácido alqueno-carboxílico, tal como el ácido maleico.

10. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado por el hecho de que el ácido carboxílico aromático es un ácido benzoico, substituido o no.

9ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de piridina.

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

Madrid, a 29 de octubre de 1952.

P.a. JAIME IVERN

D. N.