



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

207691

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL ACIDO ISONICOTINICO", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., Société Anon  me, de Basilea (Suiza).

- - -

207691

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados del ácido isonicotínico, cuyo procedimiento reside en el hecho de que la hidracida del ácido isonicotínico es tratada con benzaldehidos monosustituídos, con benzaldehidos disustituídos, llevando sustituyentes idénticos, o con benzaldehidos vinílicos, y que los compuestos bencilidénicos obtenidos son eventualmente hidrogenados.

5.

Como materia de partida se puede utilizar, por ejemplo, los siguientes benzaldehidos sustituídos: oxibenzaldehidos, como por ejemplo, el aldehido salicílico, el p-oxibenzaldehido, el 2,4-dioxibenzaldehido, el 2,5-dioxibenzaldehido; benzaldehidos metoxilados, como por ejemplo, el p-metoxibenzaldehido, el m-metoxibenzaldehido, el 3,4-dimetoxibenzaldehido, el piperonal; benzaldehidos sustituídos por grupos acetilaminados, dimetilaminados, nitrados o carboxílicos, como por ejemplo, el

10.

15.

207691



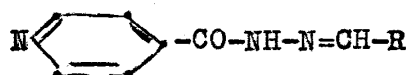
p-acetilaminobenzaldehido, el p-dimetilaminobenzaldehido, el p-nitrobenzaldehido, el p-carboxibenzaldehido, benzaldehidos vinílicos, como por ejemplo, el aldehido cinámico.

5. Para la reacción de la hidracida del ácido isonicotínico con los benzaldehidos substituidos o vinílicos, se emplea ventajosamente cantidades equimoleculares de los constituyentes de la reacción. Además, se recomienda adicionar un agente diluyente, por ejemplo, agua o un alcohol inferior, como por ejemplo, metanol, o etanol, o bien mezclas de agua y alcohol. Resulta ventajoso que la reacción sea efectuada a una temperatura elevada.
- 10.

- La hidrogenación de los productos de condensación es realizada, de preferencia, por vía catalítica, agitando con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación, por ejemplo, negro de platino. Para hacer esto, se trabaja ventajosamente a temperatura ambiente.
- 15.

Los derivados bencilidénicos substituidos o vinílicos, obtenidos según el procedimiento conforme al invento, pueden ser representados por la siguiente fórmula:

20.



- en la cual R representa el radical despejado del grupo aldehido de un benzaldehido monosubstituido, de un benzaldehido disubstituido, llevando substituyentes idénticos, o de un benzaldehido vinílico. Sus productos de hidrogenación presentan, en lugar del doble enlace -N=CH- un enlace simple -NH-CH<sub>2</sub>- Estos compuestos aportan propiedades notables en el terreno de la quimioterapia, pudiendo utilizarse como medicamentos, ante todo para combatir la tuberculosis. A este respecto, los compuestos particularmente eficaces son, por ejemplo, la l-isoni
- 25.
- 30.



207891

cotininil-2-(3',4'-dimetoxibenciliden)-hidracina y la l-isonicotinil-2-piperoniliden-hidracina. Ejemplos de compuestos que pueden prepararse según el procedimiento que constituye el objeto de la invención, son indicados a continuación.

5.

EJEMPLO 1.

l-isonicotinil-2-(2'-oxibenciliden)-hidracina.

13,7 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 12,2 partes en peso de aldehido salicílico son calentadas a ebullición en 50 partes en volumen de metanol durante 2 horas bajo reflujo. Se deja enfriar, se filtra por aspiración la l-isonicotinil-2-(2'-oxibenciliden)-hidracina bruta separada y se recristaliza en etanol. Punto de fusión 248°C.

10.

EJEMPLO 2.

l-isonicotinil-2-(4'-oxibenciliden)-hidracina.

Se vierta una solución caliente de 20,6 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico en 200 partes en volumen de agua en una solución caliente de 18,3 partes en peso de p-oxibenzaldehido en 400 partes en volumen de agua, se continúa calentando durante 5 minutos, se deja enfriar, se filtra por aspiración y se purifica la l-isonicotinil-2-(4'-oxibenciliden)-hidracina, así obtenida, por calentamiento a ebullición en 500 partes en volumen de etanol. Punto de fusión 270-274°C.

20.

EJEMPLO 3.

l-isonicotinil-2-(3'-oxibenciliden)-hidracina.

Se calienta una mezcla de 13,7 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 13,8 partes en peso de m-oxibenzaldehido puro durante 10 minutos a 170°C., se recoge la masa fundida, una vez enfriada, en hidróxido sódico diluido, se acidifica el filtrado con ácido acético y ácido clorhídrico diluido

30.

207691



do, se filtra con negro animal y se lleva el filtrado al pH 6. El producto que se separa es filtrado por aspiración y recristalizado en etanol. La 1-isonicotinil-2-(3'-oxibenciliden)-hidracina, así obtenida, funde a 283°C.

5.

EJEMPLO 4.

1-isonicotinil-2-(2',5'-dioxi-benciliden)-hidracina.

10. Se calienta una mezcla de 12 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 10 partes en peso de 2,5-dioxibenzaldehído durante unos minutos a 170°C. en una atmósfera de dióxido de carbono, se extrae con agua la masa fundida enfriada, se filtra el residuo por aspiración y se recristaliza el mismo en mucho etanol. La 1-isonicotinil-2-(2',5'-dioxi-benciliden)-hidracina, así obtenida, funde a 265-270°C., descomponiéndose.

15.

EJEMPLO 5.

1-isonicotinil-2-(3'-metoxibenciliden)-hidracina.

20. 30 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 30 partes en peso de m-metoxibenzaldehído son calentadas a ebullición en 150 partes en volumen de etanol durante 15 minutos bajo reflujo. Después del enfriamiento se filtra por aspiración la 1-isonicotinil-2-(3'-metoxibenciliden)-hidracina, separada por cristalización, y se lava con éter. Punto de fusión 180-182°C.

1-isonicotinil-2-(3',4'-dimetoxi-benciliden)-hidracina.

25.

30. Una mezcla de 42 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, 51 partes en peso de aldehído veratrílico y 600 partes en volumen de isopropanol, es calentada hasta la disolución total en baño maría. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional, se separa la 1-isonicotinil-2-(3',4'-dimetoxi-benciliden)-hidracina. Se filtra y cristaliza en



isopropanol. Punto de fusión 189-190°C

207691

EJEMPLO 7

1-isonicotinil-2-piperoniliden-hidracina.

5. Una mezcla de 27,4 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, 30 partes en peso de piperonal, y 200 partes en volumen de agua es calentada a alrededor de 50°C. bajo agitación. Se forma un precipitado. Se deja reposar la mezcla hasta que la separación sea total. Seguidamente se separa el precipitado por filtración y se suspende en isopropanol caliente. Después
10. del enfriamiento de la suspensión obtenida se obtiene la 1-isonicotinil-2-piperoniliden-hidracina bajo la forma de prismas incoloros o de agujas finas con punto de fusión de 236-237°C.

EJEMPLO 8.

1-isonicotinil-2-(4'-acetilaminobenciliden)-hidracina.

15. 14 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico son calentadas a ebullición con 18 partes en peso de p-acetaminobenzaldehído en 150 partes en volumen de metanol durante 15 minutos con reflujo. Se deja enfriar, se filtra por aspiración y se recristaliza en ácido acético glacial. El punto de fusión
20. de la 1-isonicotinil-2-(4'-acetaminobenciliden)-hidracina, así obtenida, se encuentra encima de 250°C.

EJEMPLO 9.

1-isonicotinil-2-(4'-dimetilaminobenciliden)-hidracina.

25. 15 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico con calentadas a ebullición con 17 partes en peso de p-dimetilaminobenzaldehído en 100 partes en volumen de metanol durante 30 minutos con reflujo. Se deja enfriar, se añade agua, se filtra por aspiración y se recristaliza en metanol. El punto de fusión de la 1-isonicotinil-2-(4'-dimetilaminobenciliden)-hidracina,
30. así obtenida, se encuentra hacia 200-202°C.



207691

EJEMPLO 10

1-isonicotinil-2-(4'-nitrobenciliden)-hidracina.

12 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico son calentadas a ebullición con 14 partes en peso de p-nitrobenz aldehído en 100 partes en volumen de metanol durante 30 minutos bajo reflujo. Se deja enfriar, se filtra por aspiración, y se recristaliza en ácido acético glacial. El punto de fusión de la 1-isonicotinil-2-(4'-nitrobenciliden)hidracina, así obtenida, se encuentra encima de 250°C.

5.

EJEMPLO 11.

1-isonicotinil-2-(4'-carboxi-benciliden)-hidracina,

10 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 10 partes en peso de p-carboxibenzaldehído son calentadas a ebullición en 100 partes en volumen de óxido butílico durante 4 horas bajo reflujo. En este momento, el disolvente es evaporado en el vacío, el residuo es lavado con agua, secado, tratado a fondo de modo continuo, con cloroformo, y el residuo no disuelto es recristalizado en etanol. La 1-isonicotinil-2-(4'-carboxi-benciliden)-hidracina, así obtenida, funde a 318°C.

15.

EJEMPLO 12.

1-isonicotinil-2-cinamiliden-hidracina.

Una mezcla de 27,4 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, 26,4 partes en peso de aldehído cinámico, y 500 partes en volumen de isopropanol es calentada hasta la disolución total en baño maría. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional, la 1-isonicotinil-2-cinamiliden-hidracina formada, se separa bajo la forma de pequeños cristales amarillos con punto de fusión 201-202°C.

25.

EJEMPLO 13.

1-isonicotinil-2-(4'-metoxibencil)-hidracina.

30.

207691



- Una solución de 5,1 partes en peso de 1-isonicotinil-2-(4'-metoxi-benciliden)-hidracina (obtenida por reacción de hidracida del ácido isonicotínico y p-metoxibenzaldehído, conforme al modo de proceder del ejemplo 5), es adicionada en 130 partes en volumen de metanol con 20 partes en volumen de ácido clorhídrico etanólico concentrado, y la solución obtenida es agitada a temperatura ambiente, y bajo una presión de 2,8-3,5 atmósferas, en presencia de 0,15 partes en peso de óxido de platino como catalizador, con hidrógeno. Tan pronto como un equivalente molecular de hidrógeno haya sido absorbido, es interrumpida la hidrogenación. Durante la reacción de hidrogenación, se separa el dihidrocloruro de la 1-isonicotinil-2-(4'-metoxibencil)-hidracina. El precipitado es separado por filtración al mismo tiempo que el catalizador, y separado de este último por disolución en agua y nueva filtración. El filtrado acuoso es alcalinizado mediante amoníaco diluido, seguidamente neutralizado mediante ácido acético, después de lo cual se obtiene la base libre de la 1-isonicotinil-2-(4'-metoxi-bencil)-hidracina. Después de recristalización en benzol funde el compuesto a 116-117°C.

20.

EJEMPLO 14.

1-isonicotinil-2-(gamma-fenil-n-propil)-hidracina.

- Una solución de 20 partes en peso de 1-isonicotinil-2-cinamiliden-hidracina (obtenida según el ejemplo 12), en 150 partes en volumen de metanol, es agitada a temperatura ambiente y bajo una presión de 2,8-3,5-atmósferas, en presencia de 0,3 partes en peso de óxido de platino como catalizador, con hidrógeno. Después de la absorción de dos equivalentes moleculares de hidrógeno se separa la 1-isonicotinil-2-(gamma-fenil-n-propil)-hidracina. Entonces la mezcla reaccional es filtrada y el producto de filtración es recristalizado en benceno. Funde a 118-119°C.

207691



5. La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, pudiendo emplear las proporciones, medios y temperaturas más adecuadas a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

10. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la demanda estadounidense nº 275.250, depositada el 7 de marzo de 1952, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

15. 1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido isonicotínico, caracterizado por el hecho de que la hidracida del ácido isonicotínico, es tratada con benzaldehidos monosustituidos, con benzaldehidos disustituidos que llevan sustituyentes idénticos, o con benzaldehidos vinílicos, y que los compuestos bencilidénicos obtenidos son eventualmente hidrogenados.

20. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que la hidracida del ácido isonicotínico es tratada con un benzaldehido sustituido o vinílico en un diluyente, de preferencia, en una solución acuosa, alcohólica, o aportando una mezcla de alcohol y agua, a temperatura elevada.

25. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho que el benzaldehido sustituido es un benzaldehido metoxilado, por ejemplo, un 3,4-dimetoxibenzaldehido.

207091



4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que el benzaldehido substituido es el piperonal.

51 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho que el benzaldehido vinflogo es el aldehido cinámico.

10. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho que la hidracida del ácido isonicotínico es condensada con aldehido cinámico y que la 1-isonicotinil-2-cinamiliden-hidracina es hidrogenada en presencia de negro de platino como catalizador, después de lo cual es formada la 1-isonicotinil-2-(gamma-fenil-n-propil)-hidracina.

7<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de derivados del ácido isonicotínico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 11 de febrero de 1953.-

p.a.

J A I M E I S E R N