



208095

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 DEL ACIDO  
ISONICOTINICO", a favor de la firma suiza, P. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CIE., S.A., de Basilea (Suiza).

- . -

908095

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos derivados del ácido isonicotínico, procedimiento que reside en el hecho que la hidracida del ácido isonicotínico es tratada con cetonas de la fórmula general

5.  $R_1-CO-R_2$ , en la cual  $R_1$  representa un radical isocíclico, eventualmente substituído, y  $R_2$  un radical alcoilo, o fenilo, pudiendo estar unidos entre sí  $R_1$  y  $R_2$ , por un enlace carbono-carbono y que las bases de Schiff obtenidas son eventualmente hidrogenadas.
10. Como materia de partida se puede utilizar, por ejemplo, las cetonas siguientes: la acetofenona, la p-oxi-acetofenona, la p-dimetilamino-acetofenona, la 3,4-dimetoxi-acetofenona, la propiofenona, la butirofenona, la fenil-n-amil-cetona, la fenil-isoamil-cetona, la fenil-n-hexil-cetona, la fenil-n-heptil-cetona,
15. la p-tolil-n-pentadecil-cetona, la alfa-acetonaftalina, la

208095

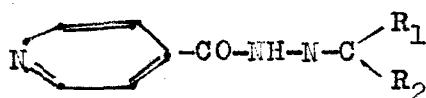


5. beta-acetonaftalina, la indanona-(1), la alfa-tetralona, la fluorenona, la metil-ciclopropil-cetona, la metil-ciclobutil-cetona, la metil-ciclopentil-cetona, la metil-ciclohexil-cetona, la metil-ciclopenten-(1)-il-cetona, la metil-ciclohexen-(1)-il-cetona, la alfa-decalona.

10. Para la reacción de la hidracida del ácido isonicotínico con el compuesto carbonilo, es ventajoso utilizar cantidades equimoleculares de los constituyentes de la reacción. Además, se recomienda adicionar un diluyente, por ejemplo, un alcohol inferior, como por ejemplo, metanol, etanol, o isopropanol, o mezclas de agua y alcohol. Es ventajoso que se lleve a cabo la reacción a una temperatura elevada.

15. La hidrogenación de las bases de Schiff que se forman (hidrazonas), es realizada, de preferencia, por la vía catalítica, bajo agitación, con hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación, como por ejemplo, negro de platino. Para hacer esto, se trabaja ventajosamente a temperatura ambiente. Las bases de Schiff que pueden obtenerse según el procedimiento conforme al invento, pueden ser representadas por la siguiente fórmula:

20.



25. en la cual  $R_1$  y  $R_2$ , tienen el mismo significado que arriba. Sus productos de hidrogenación presentan, en lugar del enlace doble  $\text{-N=C} <$  un enlace simple  $\text{-NH-CH} <$ . Estos compuestos aportan propiedades notables en el terreno de la quimioterapia y pueden ser utilizados como medicamentos para combatir la tuberculosis. A este respecto, los compuestos, particularmente eficaces, son por ejemplo, la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil)etiliden)-

30. -hidracina, y la 1-isonicotinil-2-(alfa-ciclopropil-etiliden)-

208095



-hidracina. Ejemplos de compuestos que pueden ser preparados conforme al invento son indicados por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1.

1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etiliden)-hidracina.

5. Una mezcla de 40 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, 40 partes en volumen de acetofenona y 200 partes en volumen de metanol, es calentada durante dos horas a ebullición con reflujo. Al enfriarse, se separa la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etiliden)-hidracina. Es obtenida por filtración y
10. recristalizada en metanol; punto de fusión 173-173,5°C.

EJEMPLO 2.

1-isonicotinil-2-alfa-(3',4'-dimetoxifenil)-etiliden-hidracina.

15. Una mezcla de 28 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, 37 partes en peso de 3,4-dimetoxi-acetofenona, y 100 partes en volumen de isopropanol, es calentada hasta la disolución total en el baño de vapor. Después del enfriamiento, se separa la 1-isonicotinil-2-alfa-(3',4'-dimetoxifenil)-etiliden-hidracina. Es obtenida por filtración y recristalizada en isopropanol; punto de fusión 189,5-190,5°C.

EJEMPLO 3.

1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-n-butiliden)-hidracina.

25. Una mezcla de 7,4 partes en peso de butirofenona y 6,85 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico es calentada durante 4 horas en baño de vapor. La masa fundida enfriada es recristalizada en una mezcla de etanol y éter. El punto de fusión de la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-n-butiliden)-hidracina así obtenida se encuentra a 145-147°C.

EJEMPLO 4.

30. 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-n-octiliden)-hidracina.

208095



5. Una mezcla de 17,5 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, 26 partes en peso de fenil-n-heptiloetana, y 100 partes en volumen de metanol, es calentada durante alrededor de dos horas a ebullición con reflujo. Inmediatamente después se evapora la mezcla reaccional, hasta la mitad de su volumen, dejando enfriar. La 1-isonicotinil-(alfa-fenil-n-octiliden)-hidracina formada es separada y es obtenida por filtración. Después de recristalización en una mezcla de isopropanol y ligroína, se obtiene el producto bajo la forma de agujas blancas, sedosas, con punto de fusión 125,5-126,5°C.

EJEMPLO 5.

1-isonicotinil-2- $\alpha$ -(p-tolil)-n-hexadeciliden- $\gamma$ -hidracina.

15. Una mezcla de 58,3 partes en peso de p-tolil-n-pentadecil-cetona y 24,2 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico, es calentada durante 4 horas a 165°C. Después del enfriamiento, la masa fundida es tratada a fondo en caliente con benceno, el extremo es concentrado por evaporación a sequedad y el residuo es recristalizado en isopropanol. La 1-isonicotinil-2- $\alpha$ -(p-tolil)-n-hexadeciliden- $\gamma$ -hidracina, así obtenida, funde a 100-102°C.

EJEMPLO 6.

1-isonicotinil-2- $\alpha$ -(beta-naftil)-etiliden- $\gamma$ -hidracina.

25. Una mezcla de 13,7 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 17 partes en peso de metil-beta-naftil-cetona, es calentada durante 20 minutos a 170°C. y la masa fundida obtenida después del enfriamiento es recristalizada en etanol. La 1-isonicotinil-2- $\alpha$ -(beta-naftil)-etiliden- $\gamma$ -hidracina, así obtenida, funde a 217-218°C.

EJEMPLO 7.

30. 1-isonicotinil-2- $\alpha$ -indaniliden-(1)- $\gamma$ -hidracina,

208095



5. 5 partes en peso de hidracina del ácido isonicotínico y 4,9 partes en peso de indanon-(1) son calentadas a ebullición en 100 partes de volumen de óxido butílico durante 2 horas con reflujo. Después del enfriamiento se seca y se recristaliza el residuo en metanol y éter. El punto de fusión de la 1-isonicotinil-2-(indaniliden-(1))-hidracina, así obtenida, se encuentra a 202-203°C.

EJEMPLO 8.

1-isonicotinil-2-(9-fluoreniliden)-hidracina.

10. Una mezcla de 7 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 9 partes en peso de fluorenona es calentada en 200 partes en volumen de alcohol durante 4 horas a ebullición con reflujo. Después del enfriamiento se separan cristales, los cuales son filtrados, lavados en alcohol y recristalizados en aproximadamente 300 partes en volumen de dioxano. La 1-isonicotinil-2-(9-fluoreniliden)-hidracida, así obtenida, funde a 213-215°C.

EJEMPLO 9

1-isonicotinil-2-(alfa-ciclopropil-etiliden)-hidracina.

20. 27,4 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico y 16,8 partes en peso de metil-ciclopropil-cetona son calentadas durante 10 minutos a aproximadamente 110° C. La masa fundida obtenida después del enfriamiento es recristalizada en benceno y acetato de etilo. La 1-isonicotinil-2-(alfa-ciclopropil-etiliden)-hidracina, así obtenida, funde a 132°C.

EJEMPLO 10.

1-isonicotinil-2-(alfa-decaliliden)-hidracina.

30. 30 partes en peso de hidracida del ácido isonicotínico son calentadas a ebullición con 33,2 partes en peso de alfa-decalona en 500 partes en volumen de óxido butílico durante 1 1/2

208095



horas con reflujo. Después del enfriamiento es obtenida la 1-isonicotinil-2-(alfa-decaliliden)-hidracina bruta separada por filtración con aspiración, lavada con éter y recristalizada en metanol diluido. Punto de fusión 152°C.

5.

EJEMPLO 11

1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etil)-hidracina.

Una solución de 4,8 partes en peso de 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etiliden)-hidracina (preparada según el ejemplo 1) en 130 partes en volumen de metanol es adicionada a 20 partes en volumen de ácido clorhídrico etanólico concentrado y agitada, en presencia de 0,1 parte en peso de óxido de platino como catalizador, a temperatura ambiente, y bajo una presión de 2,8 - 3,5 atmósferas, con hidrógeno. Después de la absorción de un equivalente molecular de hidrógeno, es interrumpida la hidrogenación. Durante la reacción de hidrogenación se separa el dihidrocloreto de la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etil)-hidracina. La mezcla reaccional es filtrada, el metanol y el etanol son eliminados en el vacío y, finalmente, el dihidrocloreto obtenido es recristalizado en una mezcla de metilo y de isopropanol. El dihidrocloreto puro que forma agujas blancas de punto de fusión 222-223°C. bajo descomposición, suministra después del tratamiento con amoníaco diluido, la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etil)-hidracina libre, oleaginoso.

10.

15.

20.

EJEMPLO 12.

25. 1-isonicotinil-2-(alfa-(p-tolil)-n-hexadecil)-hidracina.

65 partes en peso de la 1-isonicotinil-2-(alfa-(p-tolil)-n-hexadeciliden)-hidracina, obtenida según el ejemplo 5, son agitadas en presencia de 0,6 partes en peso de óxido de platino en 300 partes en volumen de etanol absoluto a temperatura ambiente y bajo una presión de 30 atmósferas con hidrógeno. El filtra

30.

208095



do, separado por secado del catalizador, es concentrado por evaporación a sequedad y el residuo es recristalizado en éter de petróleo a elevado punto de ebullición. El punto de fusión de la 1-isonicotinil-2- $\alpha$ -(p-tolil)-n-hexadecil-7-hidracina, así obtenida, se encuentra a 64-65°C.

5.

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, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba, empleando los medios, proporciones y temperaturas más adecuadas a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

10.

#### NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que la presente solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la demanda estadounidense de patente nº 275.250, de fecha 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 cetonas de la fórmula general  $R_1-CO-R_2$ , en la cual representan  $R_1$  un radical isocíclico, eventualmente substituído,  $R_2$  representa un radical alcoilo o fenilo y  $R_1$  y  $R_2$ , pueden ser unidos entre sí por un enlace carbono-carbón, y que las bases de Schiff obtenidas son eventualmente hidrogenadas.

20.

25.

208095



2<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho de que la reacción es realizada en un diluyente, de preferencia en una solución de alcohol, o de agua y alcohol.

5. 3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho que la cetona es una alcoil-aril-cetona, como por ejemplo, la acetofenona.

10. 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho que la cetona es una alcoil-cicloalcoil-cetona, como por ejemplo, la metil-ciclopropil-cetona.

15. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por el hecho que se condensa la hidracida del ácido isonicotínico con acetofenona y que la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etiliden)-hidracina formada es hidrogenada en presencia de negro de platino como catalizador, formando de este modo la 1-isonicotinil-2-(alfa-fenil-etil)-hidracina.

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

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

Madrid, a 4 de marzo de 1953.-

p.a.

ENCARGADO DE LA ASISTENCIA

P P