



5356

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDRAZIDAS DE ACIDOS ALFA-AMINADOS", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Société Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de hidrazidas piridin-4-carboxilicas de ácidos alfa-aminados acilados que pueden estar metilados en posición 2 del núcleo piridinico. Estas hidrazidas presentan una actividad análoga a la de la hidrazida del ácido isonicotínico, si bien sin presentar los efectos secundarios perjudiciales de ésta, y constituyen preciosos agentes terapéuticos para combatir la tuberculosis.

5. El procedimiento según la presente invención consiste  
10. en hacer reaccionar un éster tiólico de un ácido alfa-amino-

227355



-acilado con hidrazida de ácido piridin-4-carboxílico que puede estar metilado en posición 2 del núcleo piridínico.

Los ésteres tiólicos requeridos para llevar a cabo este procedimiento, son obtenidos haciendo reaccionar los

5. ácidos alfa-aminados acilados con cloruros de ácidos apropiados como por ejemplo los ésteres del ácido clorofórmico, el cloruro del ácido isovaleriánico, etc, y haciendo actuar los anhídridos mixtos obtenidos sobre compuestos tiólicos de fórmula general



10. en la cual

R representa un radical alcoílo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, etc, un radical arilo, por ejemplo fenilo, toliilo, xiliilo, etc, un radical aralcoílo, por ejemplo bencilo, feniletilo, etc, un radical carboxialcoílo, por ejemplo carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, etc, o un radical carbalcoialcoílo, por ejemplo carbometoxietilo, carbetoximetilo, carbetoxipropilo, etc,

- 15.

La reacción entre los ésteres tiólicos y las hidrazi-

- 20.

das tiene lugar con una gran facilidad, particularmente en el seno de un disolvente. Se puede llevar a cabo la reacción, por ejemplo, en el seno de acetato de etilo, de ácido acético cristalizabile, de piridina, de solución acuosa de bicarbonato sódico o de alcohol que contiene alconolato sódico. El método a aplicar para elaborar la mezcla reaccional es determinado por el tipo del medio reaccional utilizado.

- 25.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento según la presente invención son sólidos cristalinos incoloros. Según el ácido alfa-aminado acilado utilizado, son desde fácil-

225355 - 2



mente hasta muy difícilmente solubles en agua fría. Todos son fácilmente solubles en agua hirviendo. Además, se disuelven fácilmente en soluciones diluidas de ácidos o de bases. En los disolventes orgánicos son prácticamente insolubles, incluso a temperatura de ebullición del disolvente.

5.

En los siguientes ejemplos de realización del presente procedimiento, las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

10.

Se hace hervir al reflujo durante dos horas, 28.5 partes en peso de éster tiofenílico de DL-acetilmetionina (punto de fusión 90-91°; obtenido por reacción entre la DL-acetilmetionina y cloroformiato de etilo, o cloruro del ácido isovaleriánico, y acción del anhídrido mixto obtenido sobre tiofenol) y 13.6 partes en peso de hidrazida de ácido piridin-4-carboxílico en el seno de 200 partes en volumen de acetato de etilo. Después de disolución pasajera, se va formando una papilla espesa de cristales de N-(DL-acetilmetionil)-N'-(piridin-4-carbonil)-hidrazina. Se enfría la papilla

15.

en agua helada, se la escurre y se lava el residuo de filtración con acetato de etilo y éter. Después de recristalización en agua, el punto de fusión del producto obtenido es de 200-202°.

20.

E J E M P L O 2.

25.

Se procede de la manera descrita en el ejemplo 1, utilizando 15 partes en peso de hidrazida de ácido 2-metilpiridin-4-carboxílico. La N-(DL-acetilmetionil)-N'-(2-metilpiridin-4-carbonil)-hidrazina obtenida recristalizada en agua, funde a 163-166° después de redisolución en agua y reprecipitación.

30.



- 2.01

E J E M P L O 3.

Se procede de la manera descrita en el ejemplo 1, utilizando, no obstante, 200 partes en volumen de ácido acético cristalizante como disolvente y reduciendo el tiempo de calentamiento de la mezcla reaccional a 10-15 minutos. Después de la eliminación del ácido acético al vacío, se disuelve el residuo en agua, y se ajusta el pH de la solución a 4-4.5 mediante sosa cáustica acuosa. Se escurre la N-(DL-acetilmetionil)-N'-(piridin-4-carbonil)-hidrazina precipitada y se recristaliza la misma en agua. El producto recristalizado funde a 200-202°.

E J E M P L O 4.

Se hace reaccionar 26.3 partes en peso de éster tioglicólico de DL-acetilmetionina (punto de fusión 125-128°; obtenida haciendo reaccionar DL-acetilmetionina con clorofor- miato de etilo o cloruro de ácido isovaleriánico y acción de anhídrido mixto obtenido sobre ácido tioglicólico) con 13.6 partes en peso de hidrazida de ácido piridin-4-carboxílico, de la manera descrita en el ejemplo 1. Tratando la mezcla reaccional del modo descrito en el ejemplo 1, se obtiene la N-(DL-acetilmetionil)-N'-(piridin-4-carbonil)-hidrazina que funde a 200-202°.

Se obtiene el mismo producto haciendo reaccionar de la manera descrita en el ejemplo 3, 26.3 partes en peso de éster tioglicólico de DL-acetilmetionina con 13.6 partes en peso de hidrazida de ácido piridin-4-carboxílico.

E J E M P L O 5.

Se procede de la manera descrita en el ejemplo 1, o 4, utilizando no obstante 200 partes en volumen de piridina como disolvente. La mezcla reaccional es tratada del modo



descrito en el ejemplo 3.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

= . =

#### N O T A

10. Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 13321 del 3 de Diciembre de 1954.

15. 1. Procedimiento para la preparación de hidrazidas de ácidos alfa-aminados, caracterizado porque se hace reaccionar un éster tiólico de un ácido alfa-aminado acilado con la hidrazida de ácido piridin-4-carboxílico que puede estar metilado en posición 2 del núcleo piridínico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la materia de partida es el éster tiofenílico del ácido alfa-aminado acilado.

20. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la materia de partida es el éster tioglicólico del ácido alfa-aminado acilado.

25. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 o 3, caracterizado porque el ácido alfa-aminado acilado es la acetilmetionina.

22.5255-0



5. Procedimiento para la preparación de hidrazidas de ácidos alfa-aminados.

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

5.

Madrid, a 2 de Diciembre de 1955.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.a.

**JAIME ISERN MIRALLES**

**P. P.**

tr:jpt  
o/mp.