



.2



241157

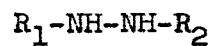
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS HETEROCICLI-  
COS DE HIDRAZINA", a favor de la firma suiza F. HOFMANN-LA  
ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza),

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados  
heterocíclicos de hidrazina de fórmula general



5. en la cual  $R_1$  representa un miembro seleccionado del  
grupo consistente en los radicales picolinoilo y ni-  
cotinoilo y  $R_2$  representa un grupo aralkilo,  
y a sales de los mismos.

Los grupos aralkilo representados por  $R_2$  incluyen gru-  
pos monoarilo y diarilo, particularmente alquilo inferior-feni-



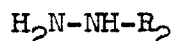
241157

2 AG

lo, alkilo inferior-difenilo, alkilo inferior-fenilo-alkilo inferior, tal como bencilo, fenilisopropilo, tolilisopropilo, etc., siendo los preferidos el bencilo y el beta-fenilisopropilo.

5. La invención también se refiere a procedimiento para la manufactura de los nuevos derivados heterocíclicos de hidrazina, correspondientes a la anterior fórmula general, y de sales de ellos.

10. En uno de sus aspectos, la invención se refiere a un procedimiento para la manufactura de los anteriores derivados heterocíclicos de hidrazina, nuevos, el cual consiste en condensar un miembro seleccionado del grupo consistente en ácidos picolínico y nicotínico, y sales de los mismos, con una hidrazina substituída de fórmula general



15. en la cual  $R_2$  representa un grupo aralkilo, en presencia de una carbodiimida y, en caso deseado, transformar el producto de condensación en una sal.

20. De acuerdo con este procedimiento, se puede condensar ácidos picolínicos y nicotínicos o sales de ellos con una hidrazina substituída por aralkilo en presencia de una carbodiimida, sin transformar estos ácidos en compuestos más reactivos, tales como sus ésteres, halogenuros, amidas y similares. Las carbodiimidias N-N'-disubstituídas utilizadas como agentes de condensación pueden ser obtenidas, por ejemplo, tratando
25. derivados disubstituídos de urea con sulfocloruro de p-tolueno en piridina. Los derivados de urea correspondientes son recuperados al final de la reacción. Si se utiliza carbodiimidias adecuadamente substituídas, por ejemplo diciclohexil-carbodi-



- imida, se obtiene derivados de urea como subproductos, los cuales pueden ser separados fácilmente del producto de reacción. La reacción puede ser llevada a cabo, por ejemplo, a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente superior a la ambiente. Es adecuado utilizar un disolvente; como tal se puede utilizar disolventes orgánicos, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo, así como agua.
- 5.
10. En otro de sus aspectos, la invención se refiere a la preparación de derivados heterocíclicos de hidrazina condensando un miembro seleccionado del grupo consistente en derivados reactivos de los ácidos nicotínico y picolínico, tales como, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, halogenuros o amidas de estos ácidos, con una hidrazina substituída por aralkilo. La condensación del derivado ácido reactivo con la hidrazina es efectuada preferiblemente reflujiendo una mezcla de ellos.
- 15.
20. Otro método de preparar los productos de la invención consiste en hacer reaccionar un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrazina de los ácidos nicotínico y picolínico con un compuesto carbonílico substituído por aralkilo e hidrogenando simultánea o sucesivamente la hidrazona del compuesto carbonílico así formado. La hidrogenación es llevada a cabo preferiblemente en un disolvente inerte y en presencia de catalizadores, tales como óxido de platino, paladio sobre carbón vegetal, y similares. Un modo alternativo de ejecutar esta reacción consiste en tratar la hidrazona formada con un compuesto Grignard e hidrolizar el producto así formado.
- 25.
30. De acuerdo con los procedimientos de esta invención se



puede obtener por ejemplo los siguientes compuestos:

1-nicotinoil-2-bencilhidrazina

1-nicotinoil-2-(2-fenil-isopropil)-hidrazina

1-nicotinoil-2-difenilmetil-hidrazina

5. 1-picolinoil-2-bencilhidrazina

2-picolinoil-2-(2-fenil-isopropil)-hidrazina

2-picolinoil-2-difenilmetil-hidrazina

y similares.

- Los derivados heterocíclicos de hidrazina obtenidos de acuerdo con los procedimientos de esta invención forman sales bien definidas con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo con ácidos halogenhídricos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico; con otros ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico; y con ácidos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido canforsulfónico, ácido etansulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido mandélico, y similares. Sales preferidas son los hidrohalegenuros, especialmente los clorhidratos. Las sales de adición ácidas son preparadas haciendo reaccionar el derivado de hidrazina con el ácido apropiado, preferiblemente en un disolvente inerte y con un exceso del ácido.
- 10.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de esta invención son inhibidores de oxidasas amínicas; algunos de ellos presentan una actividad antidepresiva notable y actúan como agentes incrementadores de peso en casos de caquexia. Son, por tanto, valiosos agentes terapéuticos.
- 25.

En los ejemplos siguientes, todas las temperaturas están dadas en grados centígrados.

241157 .2



E J E M P L O 1.

5. Se refluja 14 g de nicotinoilhidrazina y 14 g de p-metil-fenilcetona durante 4 horas en benceno. Después de enfriar cristaliza la 1-nicotinoil-2- $\sqrt{2}$ -(p-metilfenil)-isopropiliden $\sqrt{7}$ -hidrazina. El producto es recristalizado de benceno, punto de fusión 108-110°.

10. Se disuelve 5 g de 1-nicotinoil-2- $\sqrt{2}$ -(p-metilfenil)-isopropiliden $\sqrt{7}$ -hidrazina en 180 cc de alcohol. La solución es hidrogenada a 20° bajo una presión de unas 35 atm. en presencia de 0.2 g de catalizador de óxido de platino. Después de haber absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador es separado por filtración y el filtrado es evaporado a sequedad. El residuo es recristalizado de una pequeña cantidad de metanol, dando 1-nicotinoil-2- $\sqrt{2}$ -(p-metilfenil)-isopropil $\sqrt{7}$ -hidrazina pura, punto de fusión 146°.

15.

E J E M P L O 2.

20. Se refluja 14 g de nicotinoilhidrazina y 30 g de fenilacetona durante 15 horas en 20 cc de benceno. Después de enfriar cristaliza la 1-nicotinoil-2-(2-fenilisopropiliden)-hidrazina, punto de fusión 123-124°.

25. Se disuelve 24 g de 1-nicotinoil-2-(2-fenilisopropiliden)-hidrazina en 200 cc de alcohol y se hidrogena a 38-40° bajo una presión de unas 35 atm. en presencia de 0.2 g de catalizador de óxido de platino. Después de quedar absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, la solución es filtrada y el filtrado es concentrado. El aceite viscoso residual es disuelto en unos 60 cc de alcohol. La solución es neutralizada con ácido clorhídrico alcohólico hasta obtener una evidente acidez con respecto al papel rojo Congo. La solución clara es diluída con aproximadamente un volumen igual de acetona y

30.



241157 - 2

enfriada. El clorhidrato de 1-nicotinoil-2-(2-fenilisopropil)-hidrazina se separa lentamente. El producto es recristalizado de alcohol-acetona, punto de fusión 220°.

E J E M P L O 3.

- 5. Se refluja 14 g de nicotinoilhidrazina y 20 g de benzofenona en 200 cc de xileno durante 20 horas. Después de enfriar la solución es filtrada y el filtrado es concentrado. El aceite viscoso residual es disuelto en alcohol y diluido con éter de petróleo. Al dejar en reposo cristaliza la 1-nicotinoil-2-difenil-metilen-hidrazina, punto de fusión 97-99°.

- 10. Se hidrogena 10 g de 1-nicotinoil-2-difenilmetilenhidrazina en 180 cc de alcohol, a 40° bajo una presión de unas 35 atm., en presencia de 0.2 g de catalizador de óxido de platino. Después de haber quedado absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador es eliminado por filtración y el filtrado es evaporado a sequedad. El residuo es cristalizado de benceno y la 1-nicotinoil-2-difenilmetilhidrazina así obtenida funde a 113-115°.

E J E M P L O 4.

- 20. Se refluja 14 g de nicotinoilhidrazina y 22 g de 1,1-difenilacetona en 400 cc de benceno que contiene 1 cc de ácido acético glacial, durante 7 horas. Al enfriar, se precipita 1 nicotinoil-2-(2,2-difenilisopropiliden)-hidrazina. El producto es recristalizado de alcohol y funde a 182°.

- 25. Se hidrogena 10 g de 1-nicotinoil-2-(2,2-difenilisopropiliden)-hidrazina en 180 cc de alcohol a 30-40° bajo una presión de unas 25-35 atm., en presencia de 0.2 g de catalizador de óxido de platino. Después de quedar absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador es separado por fil-

241157 • 2 A



.7.

tracción y el filtrado es evaporado a sequedad. El residuo, 1-nicotinoil-2-(2,2-difenilisopropil)-hidrazina, es cristalizado de alcohol.

E J E M P L O 5.

5. En un frasco de 13 litros provisto de un agitador eficaz, se coloca 1000 g de hidrazida del ácido picolínico y 4000 g de etanol y se añade 730 g de benzaldehído en una buena corriente a la solución hirviente. Después de la adición final del benzaldehído, la mezcla es calentada al punto de ebullición durante 15 minutos, enfriada y filtrada. La torta separada, de 1-benciliden-2-picolinilhidrazina es secada sobre el filtro aspirando aire a través de la torta, y luego es convertida en una lechada con 1000 g de etanol, después de lo cual se filtra nuevamente; punto de fusión 192-194°.
- 10.
15. Se hidrogena 22.5 g de 1-picolinoil-2-benciliden-hidrazina en 175 cc de etanol a una presión de unas 3-4 atm. en presencia de 0.2 g de catalizador de óxido de platino. La hidrogenación tiene lugar a 70° y una vez iniciada es continuada a 25° hasta que resulta absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador es eliminado por filtración y la 1-picolinoil-2-bencilhidrazina es cristalizada de etanol, punto de fusión 87-88°.
- 20.

E J E M P L O 6.

25. Se reduce 942 g de 1-picolinoil-2-benciliden-hidrazina (obtenida según el ejemplo 5) en 5 litros de etanol, con hidrógeno a unas 35 atm. utilizando 150 g de paladio sobre carbón vegetal al 10%, a 25°. La temperatura sube espontáneamente a 50° durante la reacción. La reducción es continuada hasta que la solución reaccional ha absorbido un 20% de exceso de hidró-



geno sobre la cantidad calculada.

- Después de terminar la hidrogenación, el catalizador es filtrado y el licor madre concentrado a 2 litros. Al enfriar cristaliza el producto que es recuperado por filtración. Se
5. obtiene un producto bruto adicional concentrando el filtrado y enfriando. La producción combinada es recrystalizada de 1.8 litros de etanol hirviente. La 1-picolinoil-2-bencilhidrazina cristalina e incolora así obtenida, funde a 87-88°.

- Las sales de este compuesto son obtenidas tal como sigue:
- 10.

- Se disuelve 3 g de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina en 10 cc de etanol que contiene bromuro de hidrógeno gas. Después de añadir éter, cristaliza bromhidrato de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina. La sal es recrystalizada de etanol-éter,
15. punto de fusión 163-164°.

Se añade 3 g de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina a 100 cc de etanol y 5 cc de ácido fosfórico al 85%. Al añadir éter, precipita fosfato de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina como jarabe que no cristaliza.

20. Se añade 3 g de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina a 100 cc de etanol que contiene 5 g de ácido tartárico. Después de la adición de éter a la mezcla reaccional, precipita el tartrato de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina como sólido amorfo que no cristaliza.

25. Se añade 10 cc de ácido clorhídrico al 20% en etanol a 10 g de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina en etanol. Al adicionar éter a la mezcla reaccional se cristaliza clorhidrato de 1-picolinoil-2-bencilhidrazina.

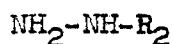
241157 - 2 A



## N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense núm. 650.834 del 5 de Abril de 1.957:

5. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos de hidrazina, caracterizado porque consiste en condensar un miembro seleccionado del grupo consistente en ácidos picolínico y nicotínico, y sales de ellos con una hidrazina substituída de fórmula general



10. en la cual  $\text{R}_2$  representa un grupo aralkilo, en presencia de una carbodiimida y, en caso deseado, transformar el producto de condensación en una sal.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en condensar un miembro seleccionado del grupo consistente en los ácidos picolínico y nicotínico con la hidrazina substituída en un disolvente y a una temperatura comprendida entre 15 y 30°.

20. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque consiste en llevar a cabo la condensación en presencia de dicitclohexil-carbodiimida.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en condensar un miembro seleccionado del grupo consistente en derivados reactivos de los ácidos nicotinoílico y picolinoílico con una hidrazina substituída por



aralkilo y, en caso deseado, transformar el producto de condensación en una sal.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el derivado ácido es un éster de alquilo inferior, un halogenuro o la amida del ácido picolínico o nicotínico.
6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el derivado sustituido de hidrazina es bencil hidrazina.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrazidas de los ácidos nicotínico y picolínico con un compuesto carbonílico sustituido por aralkilo, hidrogenando la hidrazona formada y, en caso deseado, transformando el producto de condensación en una sal.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la etapa de hidrogenación es llevada a cabo en presencia de un catalizador.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador es óxido de platino.
10. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el catalizador es paladio sobre carbón vegetal.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrazidas de los ácidos nicotínico y picolínico con un compuesto carbonílico sustituido por aralkilo, haciendo reaccionar la hidrazona resultante con un compuesto Grignard, hidrolizando el producto así formado y, en caso deseado, transformándolo en una sal.
12. Procedimiento según las reivindicaciones 7 a 11, caracterizado porque el compuesto carbonílico es benzaldehído.

241157 -2



.11.

13. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados heterocíclicos de hidrazina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 2 de Abril de 1.958.

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

p. a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES  
P. P.

tr:mo  
.m.m.