

AÑO 1958

Expediente núm.



242867

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **20** años, en España

a favor de

F. HOPMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME, de nacionalidad

s u i s a domiciliado en **Basilea (Suiza)**,

calle de **Grenzacherstrasse** núm. **124**.

por:

**“PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDRAZIDAS ACIDAS
SUBSTITUIDAS”**,

Nº 6786

Agente Sr. **JAIMÉ ISERN MIRALLES**.



242867

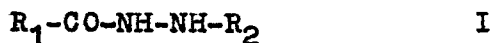
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDRAZIDAS ACIDAS
SUBSTITUIDAS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE
& CIE. SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza), Gren-
zacherstrasse, nº 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevas hidrazidas
ácidas substituídas de fórmula general



5. en la cual R_1 representa un radical hidrocarburo acíclico que lleva por lo menos un substituyente seleccionado del grupo consistente en halógeno, hidroxí, alcoxi que no contiene más de 4 átomos de carbono y alkilmercapto que no contiene más de 4 átomos de carbono, y R_2 representa un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales



242867

hidrocarburo alicíclicos que no tienen más de 6 átomos de carbono, radicales hidrocarburo acíclicos saturados que no tienen más de 6 átomos de carbono y radicales aralkílicos, y a las sales de las mismas.

5. En la anterior fórmula I, el radical hidrocarburo acíclico substituído representado por R_1 puede ser un radical hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, mientras que el radical hidrocarburo acíclico saturado, representado por R_2 puede ser un radical hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada.

10.

En uno de sus aspectos la invención está relacionada con un procedimiento para la manufactura de los nuevos compuestos de hidrazidas ácidas substituídas mencionados anteriormente el cual consiste en condensar un ácido de fórmula general



15.

con una hidrazina substituída de fórmula general



teniendo R_1 y R_2 , en las fórmulas II y III, el mismo significado que en la fórmula I,

en presencia de una carbodiimida N,N' -disubstituída y, en caso deseado, convirtiendo el producto de condensación en una sal.

20.

De acuerdo con este procedimiento, se condensa un ácido de fórmula II o sus sales, por ejemplo las sales de metal alcalino, con una hidrazina substituída de fórmula III en presencia de una carbodiimida, sin conversión preliminar de este ácido o de sus sales en compuestos más reactivos, tales como los ésteres, halogenuros, amidas y similares. Las carbo-

25.



242867

- diimidias N,N'-disustituídas utilizadas como agentes condensantes pueden ser obtenidas, por ejemplo tratando derivados de urea disustituídos con sulfocloruro de p-tolueno en piridina. Los derivados de urea correspondientes son recuperados después de la condensación. Si se utiliza carbodiimidias adecuadamente sustituidas, por ejemplo N,N'-díciclohexil-carbodiimida, se obtiene derivados de urea como subproductos, los cuales pueden ser separados fácilmente del producto reaccional. 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 temperatura ambiente. Ventajosamente se utiliza un disolvente para la reacción. Los disolventes que pueden ser utilizados para esta finalidad incluyen disolventes orgánicos, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo, así como agua.

- En otro de sus aspectos, la invención está relacionada con la preparación de nuevas hidrazidas ácidas sustituidas, de la fórmula I anterior, condensando un derivado funcional reactivo de un ácido de la anterior fórmula II, tal como, por ejemplo un éster, halogenuro, anhídrido o amida del mismo, con una hidrazina sustituida de la anterior fórmula III. La condensación es efectuada preferentemente calentando los componentes de reacción juntos.

- Un método ulterior para la preparación de las nuevas hidrazidas ácidas sustituidas consiste en calentar una sal formada a partir de un ácido de la anterior fórmula II y una hidrazina sustituida de la anterior fórmula III.

- Otro método de preparar los productos de la invención consiste en hacer reaccionar la hidrazida de un ácido de la



242867²

anterior fórmula II con un compuesto carbonílico y reducir simultánea o subsiguientemente la hidrazona resultante del compuesto carbonílico. La reducción puede ser llevada a cabo por hidrogenación catalítica en un disolvente inerte y en presencia

- 5. de catalizadores tales como platino, paladio sobre carbón vegetal, y similares, e por reacción con hidruro de litio-aluminio. Una modificación de este método consiste en tratar la hidrazona formada con un compuesto de Grignard, preferiblemente halogenuro de metil- o etil-magnesio, e hidrolizar el
- 10. producto así formado. Los compuestos carbonílicos que pueden ser utilizados en este método incluyen, por ejemplo, acetona, metil-etil-cetona y benzaldehido.

De acuerdo con esta invención se puede obtener, por ejemplo, los siguientes compuestos:

- 15. 1-(hidroxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(hidroxiacetil)-2-bencil-hidrazina, 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-butilo terciario-hidrazina, 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-bencil-hidrazina,
- 20. 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-feniletal-hidrazina, 1-(gamma-hidroxiobutiril)-2-feniletal-hidrazina, 1-(gamma-hidroxiobutiril)-2-butilo secundario-hidrazina, 1-(metoxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(etoxiacetil)-2-bencil-hidrazina, 1-(etoxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(dietoxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(dietoxiacetil)-2-bencil-hidrazina,
- 25. 1-(beta-hidroxiopropionil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(2-etoxiopropionil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(alfa-dietoxiopropionil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(alfa-metilmercaptopropionil)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(gamma-metilmercaptobutiril)-2-iso-propil-hidrazina, 1-(cloroacetil)-2-iso-propil-hidrazina y
- 30. 1-(beta-clorocrotonil)-2-iso-propil-hidrazina.

242867²

5. Un grupo preferido de compuestos de fórmula $R_1-CO-NH-NH-R_2$ incluye aquellas hidrazidas ácidas substituídas en las que R_1 es un radical hidrocarburo alifático inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que está substituída a lo menos por un grupo hidroxí o alcoxi, y R_2 es el radical iso-propilo o bencilo; miembros de este grupo que son preferidos particularmente incluyen las hidrazidas substituídas derivadas del ácido láctico y de los ácidos dialcoxiacéticos, especialmente ácido dietoxiacético.
10. Las hidrazidas ácidas substituídas obtenidas de acuerdo con los procedimientos de esta invención forman sales bien definidas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos hidrohlogénicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; con otros ácidos minerales, tales como
15. el ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; así como con ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido camfersulfónico, ácido etansulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido mandélico y similares. Sales preferidas son los hidrohlogenuros, especialmente
20. los clorhidratos. Las sales de adición ácidas son preparadas convenientemente haciendo reaccionar la hidracida ácida substituída con un exceso del ácido apropiado, preferiblemente en un disolvente inerte.
25. Les compuestos de esta invención son inhibidores de la amina-oxidasa; algunos de ellos presentan una notable actividad antidepresora y actúan como incrementadores de peso en casos de caquexia. Por tanto, son agentes terapéuticos valiosos.
30. En los ejemplos siguientes, todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



242867

E J E M P L O 1.

1-Metoxiacetil-2-iso-propil-hidrazina.

5. Se disuelve 8,8 g de ácido metoxiacético y 10,1 g de trietilamina en 150 ml de acetonitrilo. Después de la adición de 11.05 g de monoclórhidrato de iso-propilhidrazina la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante una hora, y luego se añade 20,7 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida a la mezcla reaccional que después es agitada durante otras 3 a 4 horas, mientras se mantiene la temperatura de reacción entre 25 y 30°

10. por enfriamiento intermitente. La díciclohexil-urea precipitada es filtrada, y el filtrado es concentrado in vacuo a una temperatura que no excede de 60°. El residuo es extraído con éter, con lo cual el clórhidrato de trietilamina queda sin disolver. La solución etérea es extraída primeramente con solución saturada de bicarbonato sódico y luego, por partes, con 70 ml de ácido clorhídrico 2N. Los extractos de ácido clorhídrico combinados son ajustados a un pH comprendido entre 7 y 8 por medio de solución concentrada de sosa cáustica, saturados con sal común y extraídos varias veces con éter. Después

15. de eliminar el disolvente de los extractos etéreos combinados y secados, se obtiene 1-metoxiacetil-2-iso-propil-hidrazina, $n_D^{25} = 1.4587$; punto de ebullición 105-106° a 12 mm Hg.

E J E M P L O 2.

1-(alfa-metilmercapto-propionil)-2-iso-propil-hidrazina.

25. Se disuelve 11,0 g de monoclórhidrato de iso-propilhidrazina, 10,1 g de trietilamina y 12,0 g de ácido alfa-metilmercapto-propiónico en 170 ml de cloruro de metileno. A la solución resultante se añade dentro de unos 40 minutos y agitando, una solución de 20,4 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida

30. en 30 ml de cloruro de metileno, mientras se mantiene la tem-



242867²

- peratura de reacción entre 30 y 35° por enfriamiento. La mezcla es agitada entonces durante otras 4 horas a temperatura ambiente, y la dicitohexil-urea que se ha precipitado es separada. El filtrado es lavado con 3 porciones de solución saturada de cloruro sódico y luego extraída con ácido clorhídrico 5N. La solución de ácido clorhídrico resultante es neutralizada con bicarbonato sódico sólido y luego extraída con éter. Después de la evaporación del éter el residuo es destilado en un alto vacío para obtener una fracción principal que destila a 88°/0.1 mm Hg. El destilado cristaliza después de un corto tiempo de reposo. Este producto es recrystalizado de éter de petróleo de alto punto de ebullición para obtener 1-(alfa-metilmercapto-propionil)-2-iso-propil-hidrazina en forma de cristales incoloros que funden a 77-78°.
5. Substituyendo 14 g de ácido gamma-metilmercapto-butírico por el ácido alfa-metilmercapto-propiónico del ejemplo 2, se obtiene 1-(gamma-metilmercapto-butiril)-2-iso-propil-hidrazina que es purificada por destilación en un alto vacío; punto de ebullición 90-93°/0.01 mm Hg; punto de fusión 30-31°.
10. E J E M P L O 3.
1-(beta-etoxipropionil)-2-iso-propil-hidrazina.
Se mezcla 44 g de beta-etoxipropionato de etilo con 21 g de hidrato de hidrazina y la mezcla es calentada durante 2 horas a 100°. Al destilar la mezcla reaccional se obtiene beta-etoxipropionil-hidrazida como fracción principal a 80°/0.005 mm. Esta hidrazida es convertida en 1-(beta-etoxipropionil)-2-iso-propiliden-hidrazina que funde a 48,5-50,5°, por ebullición con acetona. Después de la adición de catalizador de platino a una solución de esta hidrazona en etanol, la mezcla es sacudida con hidrógeno a temperatura ambiente y pre-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



242867

5. sión atmosférica hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador es filtrado, el filtrado es concentrado y el residuo destilado en un alto vacío. Se obtiene 1-(beta-etoxipropionil)-2-iso-propil-hidrazina como una fracción que hierve a 65°/0.03 mm Hg. Al enfriar esta hidrazina se solidifica; punto de fusión 31,5-32,5°; $n_D^{25} = 1.4506$.
10. Se substituye el beta-etoxipropionato de etilo del Ejemplo 3 por el metoxiacetato de metilo y se convierte éste en hidrazida metoxiacética (punto de fusión 50-51°; punto de ebullición 71° a 0.01 mm Hg) la cual da la correspondiente 1-(metoxiacetil)-2-iso-propiliden-hidrazina (punto de fusión 73-74°, después de recristalización de una mezcla de acetona y éter de petróleo). De la última se obtiene 1-(metoxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina (punto de ebullición 105-106°/12 mm Hg; $n_D^{24} = 1.4587$) que se solidifica a temperaturas más bajas.
- 15.

E J E M P L O 4.

1-(beta-hidroxipropionil)-2-iso-propil-hidrazina.

20. Se mezcla 160,8 g de beta-propiolactona con 650 ml de acetonitrilo y se hace reaccionar con 122 g de hidrato de hidrazina al 100%. La mezcla reaccional es concentrada y el residuo recristalizado de alcohol para obtener beta-hidroxipropionil-hidrazina que funde a 102,5-104°. Calentando este producto con exceso de acetona y concentrando la mezcla reaccional resultante se obtiene 1-(beta-hidroxipropionil)-2-iso-propiliden-hidrazina que, después de recristalización de acetona, funde a 94-95°. Se hidrogena una solución de esta hidrazona en etanol y en presencia de catalizador de platino de la manera descrita en el Ejemplo 3, para obtener 1-(beta-hidroxipropionil)-2-iso-propil-hidrazina que cristaliza de acetato de etilo en forma de finas agujas incoloras con un
- 25.
- 30.



punto de fusión de 99-100°.

242867

E J E M P L O 5.

1-(hidroxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina.

5. Se calienta 100 g de ácido glicólico con 380 ml de metanol y 300 g de ácido sulfúrico concentrado para formar glicolato metílico de punto de ebullición 42-44°/12 mm Hg; $n_D^{25} = 1.4120$. Se calienta 100 g de este éster con un ligero exceso de hidrato de hidrazina sobre la cantidad calculada. El producto reaccional semi-sólido es purificado por recristalización de alcohol. La hidrazida glicólica resultante funde a 91,5-92,5°.
10. Esta hidrazida es hervida con acetona en exceso para formar 1-(hidroxiacetil)-2-iso-propiliden-hidrazina de punto de fusión 113-115°. Se disuelve 20 g de esta hidrazona en etanol y se la hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica
15. después de añadir 0,1 g de catalizador de platino. Después de haber cesado la absorción de hidrógeno, el catalizador es filtrado y el filtrado es concentrado in vacuo. La 1-(hidroxiacetil)-2-iso-propil-hidrazina bruta resultante es recristalizada de acetato de etilo para dar prismas incoloros de punto de fusión 96-97°.
- 20.

Se substituye el ácido glicólico del Ejemplo 5 por ácido gamma-hidroxi-butírico para formar 1-(gamma-hidroxi-butiril)-2-iso-propil-hidrazina de punto de fusión 69-71°.

E J E M P L O 6.

25. 1-(alfa-hidroxi-propionil)-2-iso-propil-hidrazina.

- Se hierve 15 g de hidrazida láctica durante 3 horas en 150 ml de acetona. La mezcla reaccional entonces es evaporada a sequedad y el residuo pegajoso amarillento, después de haber sido secado durante un corto tiempo sobre una placa de arcilla porosa, es hervida una vez más durante 2 horas con 100 ml de
- 30.



242867

acetona. La mezcla reaccional es evaporada nuevamente y el residuo es secado. El residuo seco es recrystalizado de benceno o acetato de etilo. 24 g de la 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-iso-propiliden-hidrazina resultante, de punto de fusión 86-91°, son hidrogenados a temperatura ambiente y presión atmosférica en 700 ml de etanol y en presencia de catalizador de platino hasta que ha quedado absorbida la cantidad calculada de hidrógeno (1 mol per cada mol de la substancia a hidrogenar). Después de eliminar el catalizador, la solución es evaporada a sequedad in vacuo. El residuo es recrystalizado de acetato etílico. Así se obtiene 15 g de 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-iso-propil-hidrazina de punto de fusión 102-103°.

E J E M P L O 7.

1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-fenetil-hidrazina.

15. Se hierve 20,8 g de hidrazida láctica durante 1 hora con 62 g de solución alcohólica al 50% de fenilacetaldehido y 20 ml de etanol. La mezcla reaccional es dejada reposar en frío durante varias horas. El producto precipitado es filtrado por aspiración y recrystalizado de una mezcla de acetato etílico y etanol (6 : 1). 10,3 g de la 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-(beta-feniletalideno)-hidrazina resultante, de punto de fusión 160-163°, son hidrogenados en 500 ml de etanol y en presencia de 0.3 g de óxido de platino a temperatura ambiente y presión atmosférica hasta que resulta absorbida la cantidad calculada de hidrógeno. El catalizador es filtrado por aspiración y el filtrado es evaporado a sequedad. El residuo es recrystalizado de benceno. La 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-fenetil-hidrazina resultante tiene un punto de fusión de 111.5-114°.

E J E M P L O 8.

242867

1-Dietoxiacetil-2-iso-propil-hidrazina.

- Se mezcla 168 g de dietoxiacetato etílico con 170 ml de alcohol y 100 g de hidrato de hidrazina (100%), y la mezcla es refluja durante 6 horas. Luego el residuo es destilado in vacuo para dar 130 g de hidrazida dietoxiacética con un punto de ebullición $103^{\circ}/0.02$ mm Hg; $n_D^{22} = 1.4635$. Al reposar a temperatura ambiente este producto se solidifica. 20 g de esta hidrazida son refluja durante 1 hora con 20 ml de acetona.
5. Luego el exceso de acetona es destilado. El residuo es disuelto en 50 ml de alcohol y la solución es hidrogenada a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de una pequeña cantidad de catalizador de platino hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador es filtrado, el filtrado es concentrado in vacuo y el residuo es destilado. Así se obtiene 1-dietoxiacetil-2-iso-propil-hidrazina, de punto de ebullición $78-80^{\circ}/0,1$ mm Hg; $n_D^{23} = 1.4470$.
10. Así se obtiene 1-dietoxiacetil-2-iso-propil-hidrazina, de punto de ebullición $78-80^{\circ}/0,1$ mm Hg; $n_D^{23} = 1.4470$.

E J E M P L O 9.1-Dietoxiacetil-2-bencil-hidrazina.

- Se calienta 22,3 g de la hidrazida dietoxiacética preparada según el Ejemplo 8, durante 1 hora sobre el baño maría con 50 ml de alcohol y 16 g de benzaldehído. El producto reaccional es hidrogenado entonces a temperatura ambiente y presión atmosférica en presencia de catalizador de platino, de la manera descrita en el Ejemplo precedente. Así se obtiene 1-dietoxiacetil-2-bencil-hidrazina que, después de recristalización de una mezcla de benceno y éter de petróleo, funde a 85° .
20. Así se obtiene 1-dietoxiacetil-2-bencil-hidrazina que, después de recristalización de una mezcla de benceno y éter de petróleo, funde a 85° .
- 25.

E J E M P L O 10.

30. 1-(alfa-hidroxiopropionil)-2-iso-propil-hidrazina.



•2 J

242867

- Se refluja una mezcla de 23,6 g de lactato etílico y 14.8 g de iso-propil-hidrazina, durante unas 60 horas y a una temperatura de baño de aceite de 120°. La mezcla reaccional es concentrada entonces al vacío de una bomba de chorro de agua. El residuo sólido es recristalizado de acetato etílico.
5. Así se obtiene 15 g de 1-(alfa-hidroxiisopropionil)-2-iso-propil-hidrazina de punto de fusión 102-103°.

- La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas 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 con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.
- 10.

15.

= . =



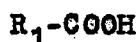
2 JUL

242867

N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas núms. 47.952 del 3 de Julio de 1957 y 51.488 del 11 de Octubre de 1.957, existiendo en ambas unidad de invención:

- 5. 1. Procedimiento para la preparación de hidrazidas ácidas substituídas, y sales de ellas, caracterizado porque comprende el condensar un ácido de fórmula general



- 10. en la R_1 representa un radical hidrocarburo acíclico que lleva per lo menos un substituyente seleccionado del grupo consistente en halógeno, hidroxí, alcoxi que contiene no más de 4 átomos de carbono y alquilmercapto que contiene no más de 4 átomos de carbono, con una hidrazina substituída de fórmula general



- 15. en la cual R_2 representa un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales hidrocarburo alicíclicos que tienen no más de 6 átomos de carbono, radicales hidrocarburo acíclicos saturados que tienen no más de 6 átomos de carbono y radicales aralkilo,
- 20. en presencia de una carbodiimida N,N' -disubstituída, y, en caso deseado, convertir el producto de condensación en una sal.

- 2. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-



242867

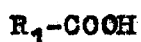
terizado porque la condensación es llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 15 y 30°C.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la condensación es llevada a cabo en presencia de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida.

4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se condensa un ácido de fórmula R_1-COOH , en la cual R_1 representa un radical hidrocarburo alifático inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y está substituído por a lo menos un grupo hidroxil o alcoxi, con una hidrazina substituída de fórmula $H_2N-NH-R_2$, en la cual R_2 representa el radical iso-propilo o bencilo.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se utiliza ácido hidroxiacético, alfa-hidroxipropiónico, beta-hidroxipropiónico, metoxiacético, beta-etoxipropiónico o dietoxiacético.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el condensar un derivado funcional y reactivo de un ácido de fórmula general



en la cual R_1 tiene el significado definido en la reivindicación 1, con una hidrazina substituída de fórmula general



en la cual R_2 tiene el significado definido en la reivindicación 1, y, en caso, deseado, convertir el producto de condensación en una sal.



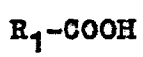
242867

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el derivado funcional y reactivo de ácido utilizado es un éster, halogenuro, la amida o el anhídrido.

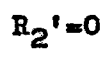
5. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado porque se condensa un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula R_1-COOH , en la cual R_1 representa un radical hidrocarburo alifático inferior que tiene 1 a 4 átomos de carbono que está substituído por a lo menos un grupo hidroxilo o alcoxi, con una hidrazina substituída de fórmula $H_2N-NH-R_2$, en la cual R_2 representa el radical iso-propilo o bencilo.

15. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque se utiliza un derivado funcional reactivo del ácido hidroxiacético, alfa-hidroxipropiónico, beta-hidroxipropiónico, metoxiacético, beta-etoxipropiónico o dietoxiacético.

10. 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el condensar la hidrazida de un ácido de fórmula



20. en la cual R_1 tiene el significado definido en la reivindicación 1, con un compuesto carbonílico de fórmula general



25. en la cual R_2' representa un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales hidrocarburo alicíclicos y divalentes que tienen no más de 6 átomos de carbono, radicales alkilideno que tienen no más de 6 átomos de



242867

carbonylo y radicales aralkilideno,
reduciendo la hidrazona resultante y, en caso deseado, convirtiendo la hidrazida resultante en una sal.

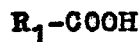
5. 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la reducción es efectuada por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador.

12. Procedimiento según las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado porque se utiliza platino como catalizador.

10. 13. Procedimiento según las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque se condensa la hidrazida de un ácido de fórmula R_1-COOH , en la cual R_1 representa un radical hidrocarburo alifático inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que está substituído por a lo menos un grupo hidroxilo o alcoxi, con un compuesto carbonílico de fórmula $R_2'=O$, en la cual R_2' representa el radical iso-propilideno o bencilideno.

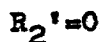
14. Procedimiento según las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado porque se utiliza la hidrazida del ácido hidroxiacético, alfa-hidroxipropiónico, beta-hidroxipropiónico, metoxiacético, beta-etoxipropiónico o dietoxiacético.

20. 15. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el condensar la hidrazida de un ácido de fórmula



en la que R_1 tiene el significado definido en la reivindicación 1,

25. con un compuesto carbonílico de fórmula general



en la cual R_2' representa un miembro seleccionado del gru-



242867 2 JUL

po consistente en radicales hidrocarburo alicíclicos divalentes que tienen no más de 5 átomos de carbono, radicales alquilideno que tienen no más de 5 átomos de carbono y radicales aralkilideno,

5. haciendo reaccionar la hidrazona resultante con un compuesto Grignard, hidrolizando el producto de adición resultante y, en caso deseado, convirtiendo la hidrazida así formada en una sal.

16. Procedimiento para la preparación de hidrazidas ácidas substituídas.

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

Madrid, a 2 de Julio de 1.958.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. SOCIETE ANONYME.

15.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:mo
.m.m.