

AÑO 1958

Expediente núm. _____



242886

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. HOEFMAN-LA ROCHE & CIE, S.A., de nacionalidad

suiza domiciliado en BASILEA (SUIZA)

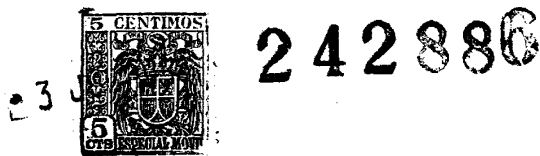
calle de - - - - - núm. - - - - -

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HIDRAZIDAS SUSTITUIDAS
DE AMINOÁCIDOS"

Nº 6784

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES



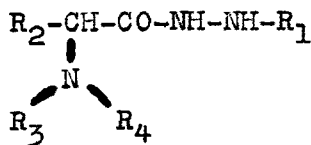
P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE HIDRAZIDAS SUSTITUIDAS DE AMINOÁCIDOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

- / -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a nuevas hidrazidas de aminoácidos substituídas de fórmula general



I

en la que representan:

5. R_1 un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales aralkilo y radicales hidrocarburo alicíclicos o



242886

alifáticos lineales o ramificados saturados que contienen hasta 7 átomos de carbono,

R₂ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre,

5.

R₃ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y

R₄ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R₂ y R₃

10.

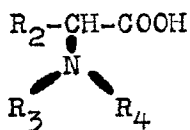
o R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,

y a las sales de las mismas.

La invención se refiere también a procedimientos para la fabricación de las nuevas hidrazidas de aminoácidos substituídas de fórmula general anterior y a sales de las mismas.

15.

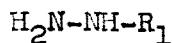
En uno de sus aspectos, la invención está relacionada con un procedimiento para la preparación de estas hidrazidas de aminoácidos substituídas consistente en condensar un ácido de fórmula general



II

20.

con una hidrazina substituída de fórmula general



III

presentando R₁, R₂, R₃ y R₄, en las fórmulas anteriores II y III, el mismo significado que en la fórmula I,

25.

en presencia de una carbodiimida y, en caso deseado, en desalcilar el producto de condensación y, si se desea, en transformar el producto así formado en una sal.



242886

- Este procedimiento resulta particularmente apropiado cuando se utiliza como materiales de partida alfa-acilaminoácidos. Los ácidos pueden ser utilizados como tales, no siendo necesario transformarlos en compuestos más reactivos, como sus ésteres, halogenuros, amidas, anhídridos y similares. Las carbodiimidias N,N'-disustituídas utilizadas como agentes de condensación pueden ser obtenidas, por ejemplo, tratando derivados de urea disustituídos con sulfocloruro de p-tolueno en piridina. Los derivados de urea correspondientes son recuperados al final de la reacción. Si se utiliza carbodiimidias sustituidas apropiadamente, por ejemplo carbodiimida de dicitclohexilo, se obtiene derivados de urea como productos secundarios que pueden ser separados fácilmente del producto reaccional. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente, o a temperatura ligeramente más alta que la temperatura ambiente. Es conveniente utilizar un disolvente; como tal pueden ser usados tanto disolventes orgánicos, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o acetonitrilo, como también agua.
- En otro de sus aspectos la invención está relacionada con la preparación de nuevas hidrazidas de aminoácidos sustituidas por condensación de un derivado de aminoácido reactivo, como el éster, halogenuro, amida o anhídrido, con una hidrazina sustituida. Preferentemente, la condensación del derivado de ácido reactivo con la hidrazina es efectuada sometiendo a reflujo una mezcla de los mismos.
- Otro método para la preparación de los productos de la invención consiste en calentar las sales de hidrazina de los ácidos a una temperatura elevada. El agua que se forma al efecto, ventajosamente, es evacuada de modo continuo.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.



242886

5. Un método ulterior de preparar los productos de la invención consiste en hacer reaccionar una hidrazida de aminoácidos con un compuesto de carbonilo e hidrogenar simultánea o sucesivamente la hidrazona del compuesto de carbonilo formada de este modo; en esta fase reaccional se puede reducir, igualmente, otros enlaces insaturados que se encuentren presentes en la hidrazona. La hidrogenación es llevada a cabo, preferentemente en presencia de catalizadores, como óxido de platino, paladio sobre carbón vegetal, y similares. Alternativamente, la hidrogenación puede ser efectuada por reducción química de las hidrazonas, por ejemplo por tratamiento con hidruro de aluminio-litio. Si R_3 representa un grupo que puede ser disociado hidrogenolíticamente, como el grupo carbobenzoxi, este grupo es eliminado en la fase de hidrogenación. Una modalidad alternativa de llevar a cabo esta reacción consiste en tratar la hidrazona formada con un compuesto de Grignard e hidrolizando el producto así formado.
- 10.
- 15.

- Representantes apropiados de materiales de partida que pueden ser utilizados en los procedimientos según la invención, son por ejemplo los siguientes alfa-aminoácidos y sus derivados, tales como alanina, argirina, asparraguina, ácido asparagínico, citrulina, cisteína, cistina, glutamina, ácido glutámico, glicina, glicociamina, histidina, hidroxiprolina, isoleucina, creatina, leucina, lisina, metionina, norleucina, norvalina, ornitina, fenilalanina, prolina, ácido piroglutámico, sarcosina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina. Tanto los ácidos ópticamente activos, como asimismo los ácidos racémicos, o los derivados de los mismos pueden ser utilizados como materiales de partida. La configuración óptica de los materiales de partida queda invariada durante el procedimiento del invento. El grupo alfa-amino puede ser alquilado o acilado. Grupos acilo apropiados
- 20.
- 25.
- 30.



242886

son por ejemplo radicales de ácidos monocarboxílicos que pueden ser eliminados por tratamiento con soluciones alcalinas, como el radical trifluoacetilo, o que pueden ser eliminados por hidrogenólisis, como por ejemplo el radical carbobenzoxi.

5. En caso deseado, ambos radicales R_3 y R_4 pueden ser enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico, como piperidina, morfolina o pirrolidina.

10. Productos finales particularmente preferidos son aquellos en los que R_1 representa el radical isopropilo, butilo secundario, bencilo o fenetilo.

15. Las nuevas hidrazidas de aminoácidos substituídas, obtenidas según los procedimientos de esta invención forman sales bien definidas con ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo con ácidos halogenohídricos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales, como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico; y con ácidos orgánicos, como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido alcanforsulfónico, ácido etansulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido mandélico y similares. Sales preferidas son
20. los hidrohalegenuros, especialmente el clorhidrato. Las sales de adición ácidas son preparadas haciendo reaccionar los derivados de hidrazina con el ácido apropiado, preferentemente en un disolvente inerte, con un exceso del ácido.

25. Los compuestos de esta invención son inhibidores de la oxidasa de amina; algunos de ellos presentan una notable actividad antidepresiva y actúan como agentes incrementadores de peso en los casos de caquexia. Constituyen, por lo tanto, valiosos agentes terapéuticos.

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



242886

EJEMPLO 1.

5. 22 g de etiléster de N-acetil-DL-metionina son sometidos durante 12-14 horas al reflujo, juntamente con 11.05 g de clorhidrato de isopropilhidrazina y 14.1 cc de trietilamina en 100 cc de alcohol. La mezcla es concentrada al vacío, el residuo es diluído con 200 cc de tetrahidrofurano, y el clorhidrato de trietilamina que se segrega es separado por filtración. El filtrado es concentrado al vacío y el residuo recristalizado de acetonitrilo. La 1-(N-acetil-DL-metionil)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 121-123°. Resulta muy fácilmente soluble en agua y la solución resultante es neutra al tornasol.

EJEMPLO 2.

15. 22 g de etiléster de N-acetil-DL-metionina son expuestos a reflujo durante 12-14 horas con 7.4 g de isopropilhidrazina en 100 cc de alcohol. La mezcla es concentrada al vacío y el residuo recristalizado de acetonitrilo. El producto así obtenido es idéntico al obtenido en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3.

20. 24 g de metiléster de N-carbobenzoxi-DL-serina son tratados al reflujo durante 12-14 horas con 7.4 g de isopropilhidrazina en 100 cc de alcohol. La mezcla es concentrada al vacío y el residuo recristalizado de acetonitrilo. La 1-(N-carbobenzoxi-DL-seril)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 152-154°.

25. 23 g de 1-(N-carbobenzoxi-DL-seril)-2-isopropil-hidrazina son disueltos en una mezcla de 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y 200 cc de agua, e hidrogenados en presencia de paladio sobre carbón vegetal. Una vez atenuada la absorción de hidrógeno, el catalizador es filtrado por aspiración, el filtrado es diluído con agua a 3000 cc y filtrado a través de una columna de Amberlite (IRA 400). La columna es enjuagada con agua

30.



242886

hasta que el pH haya quedado a aproximadamente 7. El filtrado es evaporado a sequedad en vacío y el residuo recristalizado de acetonitrilo. La 1-DL-seril-2-isopropil-hidrazina funde a 89-90°. Esta substancia es muy fácilmente soluble en agua con reacción

5.

E J E M P L O 4.

24 g de N-acetil-L(+)-alfa-alanin-hidrazida son disueltos en 250 cc de agua y 20 cc de acetona, e hidrogenados en presencia de 0.5 g de óxido de platino. Una vez atenuada la absorción de hidrógeno, el catalizador es separado por filtración, el filtrado es concentrado al vacío y el residuo recristalizado de acetonitrilo. La 1-(N-acetil-L(+)-alfa-alanil)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 147-148°; $[\alpha]_D = -77^\circ$ (c = 1 en agua).

10.

Operando según el método expuesto en este ejemplo, y partiendo de 24 g de N-acetil-D(-)-alfa-alanin-hidrazida, se obtiene la 1-(N-acetil-D(-)-alfa-alanil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 148-150°; $[\alpha]_D = +74^\circ$ (c = 1 en agua);

15.

Partiendo de 24 g de N-acetil-DL-alfa-alanin-hidrazida se obtiene la 1-(N-acetil-DL-alfa-alanil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 128-130°; partiendo de 22.1 g de N-acetil-DL-beta-fenil-alanin-hidrazida se obtiene la 1-(N-acetil-DL-beta-fenil-alanil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 173-174°; partiendo de 100 g de sarcosin-hidrazida (obtenida de metiléster de sarcosina y una solución metanólica de hidrato de hidrazina, punto de ebullición 110°/0.5 mm; punto de fusión alrededor de 36°), se obtiene la 1-sarcosil-2-isopropil-hidrazina que funde a 73-75°.

20.

25.

E J E M P L O 5.

47 g de N-carbobenzoxi-L(-)-tirosin-hidrazida son disueltos en una mezcla de 30 cc de ácido clorhídrico concentrado, 300 cc de alcohol absoluto y 400 cc de agua, e hidrogenados en

30.



2428863

5. presencia de paladio sobre carbón vegetal. Una vez atenuada la absorción de hidrógeno, el catalizador es separado por aspiración, el filtrado es concentrado y disuelto en poca agua. La solución así obtenida es llevada al pH 5 mediante dietilamina y otra vez evaporada a sequedad. Después de recristalización de alcohol, se obtiene el monoclórhidrato de L(+)-tirosin-hidrazida que funde a 205-207°; $(\alpha)_D = +83^\circ$ (c = 1 en agua).
10. 31 g de monoclórhidrato de L(+)-tirosin-hidrazida son disueltos en 500 cc de agua y 12.6 cc de acetona, e hidrogenados en presencia de 1.0 g de óxido de platino. Una vez atenuada la absorción de hidrógeno, el catalizador es filtrado por aspiración y la solución es filtrada a través de una columna de Amberlite (IRA-410). El filtrado es llevado al pH 3.5 mediante ácido sulfúrico, seguidamente concentrado a sequedad y el residuo es recristalizado de acetona. El sulfato de 1-L(+)-tirosil-2-isopropil-hidrazina pentahidratado, así obtenido, funde a 145-150°; $[\alpha]_D = +38.3^\circ$ (c = 1 en agua).
15. 12 g de clórhidrato de L(+)-tirosin-hidrazida son disueltos en 6 g de anhidrido hidrocínámico, 100 cc de agua y 50 cc de alcohol e hidrogenados en presencia de 0.5 g de óxido de platino. La solución resultante es llevada al pH 8 por adición de solución de hidróxido sódico. El residuo oleaginoso así formado es disuelto en acetato de etilo y recristalizado de acetonitrilo; la 1-L(+)-tirosil-2-beta-fenetil-hidrazina así obtenida funde a 141-143°; $[\alpha]_D = +48.8^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal).

E J E M P L O 6.

30. 23 g de clórhidrato de DL-serin-hidrazida (obtenido por hidrogenólisis de N-carbobenzoxi-DL-serin-hidrazida en agua en presencia de 1 mol de ácido clorhídrico; punto de fusión 187-



23 JU

242896

-189°) son disueltos en 150 cc de agua y, después de la adición de 16 cc de benzaldehído, hidrogenados a saturación en presencia de 0.5 g de óxido de platino. Entonces el catalizador es filtrado, la mezcla es evaporada a sequedad y el residuo es recristalizado de alcohol. El clorhidrato de l-DL-seril-2-bencil-hidrazina así obtenido funde a 195-198°.

5.

Si se hace reaccionar del mismo modo 15.5 g de clorhidrato de DL-serin-hidrazida con 6.5 g de acetaldehído, el producto reaccional es filtrado a través de una columna de Amberlite y el filtrado es llevado al pH 4 mediante ácido sulfúrico, obteniéndose el sulfato de l-DL-seril-2-etil-hidrazida que funde a 150-152°.

10.

Si se utiliza propionaldehído en vez de benzaldehído, se obtiene el clorhidrato de l-DL-seril-2-propil-hidrazina que funde a 160-161° (después de recristalización de alcohol/éter).

15.

Si se utiliza butiraldehído en lugar de benzaldehído, se obtiene el clorhidrato de l-DL-seril-2-n-butil-hidrazina, que funde a 150-152° (después de recristalización de alcohol/éter).

20.

Si se utiliza valeraldehído en vez de benzaldehído, se obtiene el clorhidrato de l-DL-seril-2-n-valeril-hidrazina que funde a 131-134° (después de recristalización de alcohol/éter).

25.

Si se utiliza capronaldehído en vez de benzaldehído, se obtiene el clorhidrato de l-DL-seril-2-n-capril-hidrazina que funde a 130-132° (después de recristalización de alcohol/éter).

Si se utiliza enantaldehído en vez de benzaldehído, se obtiene el clorhidrato de l-DL-seril-2-n-enantil-hidrazina que funde a 121-123° (después de recristalización de alcohol/éter).

30.

Si se utiliza fenilacetona en lugar de benzaldehído, se obtiene el clorhidrato de l-DL-seril-2-(alfa-bencil-etil)-hidrazina que funde a 80-85°.



E J E M P L O 7.

242886

5. 24 g de N-carbobenzoxi-DL-serina son disueltos en 200 cc de tetrahidrofurano y tratados con 14.1 cc de trietilamina. Se le adiciona 11.05 g de clorhidrato de isopropilhidrazina, se agita la mezcla durante 20 minutos y se filtra por aspiración el clorhidrato de trietilamina que se segrega. Con enfriamiento mediante hielo y agitación se adiciona a gotas al filtrado claro, 20.6 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida mezclados con 50 cc de tetrahidrofurano. Después de estar en reposo durante 2 horas,
10. el contenido del recipiente reaccional que se solidifica, formando una masa cristalina, es filtrado por aspiración y digerido con 300 cc de ácido clorhídrico 3n. Luego el producto reaccional entra en disolución, mientras que la diciclohexil-urea queda remanente como residuo. La mezcla es filtrada y el filtrado es llevado al pH 6-7 mediante lejía de sosa, la masa cristalina que se segrega es filtrada por aspiración y recristalizada de acetonitrilo. La 1-(N-carbobenzoxi-DL-seril)-2-isopropil-hidrazina funde a 152-154°.
- 15.

20. De la hidrogenólisis según el ejemplo 3 resulta la 1-DL-seril-2-isopropil-hidrazina que funde a 89-90°.

25. Si se utiliza 7.4 g de isopropilhidrazina en vez de trietilamina y clorhidrato de isopropilhidrazina, adicionando 250 cc de acetonitrilo para disolver la N,N'-diciclohexil-carbodiimida, entonces se obtiene también 1-(N-carbobenzoxi-DL-seril)-2-isopropil-hidrazina que funde a 152-154°.

30. De modo análogo y partiendo de 18 g de N-carbobenzoxi-DL-serina y 6.7 g de butilo secundario-hidrazina se obtiene la 1-(N-carbobenzoxi-DL-seril)-2-butilo secundario-hidrazina que funde a 133-134° (después de recristalización de alcohol) y, después de hidrogenólisis, la 1-DL-seril-2-butilo secundario-



242886

-hidrazina que funde a 93-94°;

5. partiendo de N-carbobenzoxi-D(+)-serina se obtiene la 1- \overline{N} -carbobenzoxi-D(+)-seril-2-isopropil-hidrazina que funde a 162-163°, $[\alpha]_D = +19.1^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal) y, después de hidrogenólisis la 1-D(+)-seril-2-isopropil-hidrazina que funde a 105-106°, $[\alpha]_D = -6.1^\circ$ (c = 1 en agua);

10. partiendo de N-carbobenzoxi-L(-)-serina es obtenida la 1- \overline{N} -carbobenzoxi-L(-)-seril-2-isopropil-hidrazina que funde a 162-163°, $[\alpha]_D = -19.2^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal) y, después de hidrogenólisis la 1-L(-)-serin-2-isopropil-hidrazina que funde a 105-106°, $[\alpha]_D = +8.1^\circ$ (c = 1 en agua);

15. partiendo de N-carbobenzoxi-DL-serina y metilhidrazina es obtenida la 1-(N-carbobenzoxi-DL-seril)-2-metil-hidrazina que funde a 185-186° y, después de hidrogenólisis la 1-DL-seril-2-metil-hidrazina que funde a 94-97°.

E J E M P L O 8.

20. 19.1 g de N-acetil-DL-metionina son suspendidos en 200 cc de cloruro de metileno; se les adiciona 14.1 cc de trietilamina. Se produce disolución completa. Se les adiciona 11.05 g de isopropilhidrazina y se introduce a gotas N,N'-diciclohexil-carbodiimida, enfriando simultáneamente con hielo y agitando. Después de dos horas se filtra por aspiración la diciclohexil-
25. -urea, el filtrado es concentrado al vacío y el residuo es triturado con 200 cc de tetrahidrofurano, quedando sin disolver el clorhidrato de trietilamina. La mezcla es filtrada y el filtrado concentrado al vacío, el residuo es disuelto en 200 cc de
30. agua, se filtra una pequeña cantidad de material no disuelto, el filtrado es concentrado otra vez al vacío y el residuo es



242886

recristalizado de acetonitrilo. La 1-(N-acetil-DL-metionil)-2-isopropil-hidrazina así obtenida es idéntica a la obtenida según los ejemplos 1 y 2 y funde a 121-123°.

5. Si la isopropilhidrazina y la trietilamina son substituidas por 8.8 g de butilo secundario-hidrazina se obtiene la 1-(N-acetil-DL-metionil)-2-butilo secundario-hidrazina que funde a 109-110°.

EJEMPLO 9.

10. A 34 g de N(alfa)-carbобензохи-DL-триптофано се адидиона 14.1 cc de trietilamina en 300 cc de tetrahidrofurano y 11.05 g de clorhidrato de isopropilhidrazina. Al cabo de 10 minutos es separado por aspiración el clorhidrato de trietilamina bajo enfriamiento con hielo y agitación, adicionando al filtrado, a gotas, 20.6 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida,
15. diluida con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano. Al cabo de 2 horas se filtra por aspiración la gruesa masa cristalina y se lava con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano. El material obtenido es triturado con 200 cc de dimetilformamida y se filtra por aspiración la diciclohexil-urea no disuelta,
20. después de lo cual el filtrado es concentrado al vacío y el residuo es triturado con acetato de etilo. El material obtenido es purificado por recristalización de 200 cc de dioxano. La 1- \sqrt{N} (alfa)-carbобензохи-DL-триптофил]-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 183-184°.

25. De una manera análoga y partiendo de 28 g de N(alfa)-acetil-DL-триптофано es obtenida la 1- \sqrt{N} (alfa)-acetil-DL-триптофил]-2-isopropil-hidrazina que funde a 190-191°.

30. Cuando se substituye el clorhidrato de isopropilhidrazina y la trietilamina por 8.8 g de butilo secundario-hidrazina se obtiene de modo análogo la 1- \sqrt{N} (alfa)-carbобензохи-DL-трипто-



242886

fil7-2-butilo secundario-hidrazina que funde a 182-183°.

E J E M P L O 10.

5. 14.7 g de N-acetil-DL-serina son agitados con 200 cc de acetonitrilo y adicionados de 14.1 cc de trietilamina. Se adiciona 11.05 g de isopropilhidrazina a la solución clara y, mientras se enfría con hielo y agita, se añade a gotas a la mezcla obtenida 20.6 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en una reducida cantidad de acetonitrilo. El producto de condensación y la díciclohexil-urea se segregan en una reacción exotérmica, mientras que el clorhidrato de trietilamina queda en solución. Al cabo de dos horas se filtra por aspiración los sólidos, se lava con acetonitrilo y se digiere con 200 cc de agua, La díciclohexil-urea no disuelta es filtrada por aspiración, el filtrado es concentrado al vacío, y el residuo es recristalizado de alcohol. La 1-(N-acetil-DL-seril)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 170-171°.

10.

15.

De modo análogo y partiendo de 16.1 g de N-acetil-DL-alo-treonina (obtenida por acetilación de DL-alo-treonina con anhídrido acético en presencia de óxido de magnesio; punto de fusión 127-129°, después de recristalización de acetonitrilo) es obtenida la 1-(N-acetil-DL-alo-treonil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 214-216°; partiendo de 16.1 g de N-acetil-DL-treonina (obtenida por acetilación de DL-treonina con anhídrido acético en presencia de óxido de magnesio; punto de fusión 127-128°, después de recristalización de acetona) se obtiene la 1-(N-acetil-DL-treonil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 174-175°.

20.

25.

E J E M P L O 11.

30. 25.3 g de N-carbobenzoxi-DL-alo-treonina (obtenida por carbobenzoxilación de DL-alo-treonina en presencia de óxido de

242886³ JL



5. magnesio; punto de fusión 124°, después de recristalización de tetracloruro de carbono) son acabados de elaborar según el método descrito en el ejemplo 10. La mezcla del producto reaccional y la dicitclohexil-urea son tratadas con 300 cc de ácido clorhídrico 3-n y filtradas, después de lo cual el pH del filtrado es llevado a 6-7 mediante lejía de sosa. Por recristalización de dioxano es obtenida la 1-(N-carbobenzoxi-DL-alo-treonil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 190-191°.

10. De la hidrogenólisis según el ejemplo 3, resulta la 1-DL-alo-treonil-2-isopropil-hidrazina que funde a 103-104° (después de recristalización de acetonitrilo).

15. De una manera análoga y partiendo de 25.3 g de N-carbobenzoxi-DL-treonina es obtenida, después de recristalización de acetonitrilo, la 1-(N-carbobenzoxi-DL-treonil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 134-136° y, después de hidrogenólisis según el ejemplo 3, la 1-DL-treonil-2-isopropil-hidrazina que funde a 84-85° (después de recristalización de acetonitrilo).

E J E M P L O 12.

20. 42 g de N-carbobenzoxi-glicina y 14.8 g de isopropil-hidrazina son disueltos en 300 cc de acetonitrilo y se adiciona a gotas a esta solución bajo enfriamiento con hielo y agitación, 41.2 g de N,N'-dicitclohexil-carbodiimida en una pequeña cantidad de acetonitrilo. La mezcla es agitada durante tres horas, después de lo cual es aspirada la dicitclohexil-urea no disuelta, el filtrado es concentrado a sequedad en vacío y el residuo es recristalizado de tetracloruro de carbono. La 1-(N-carbobenzoxi-glicil)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 80-81°.

30. De la hidrogenólisis según el ejemplo 3 resulta la 1-glicil-2-isopropil-hidrazina que funde a 94-95° (después de



recristalización de acetonitrilo).

EJEMPLO 13.

5. Se disuelve 26 g de N-trifluoacetil-DL-metionina en 300 cc de acetonitrilo y se adiciona 8.4 g de isopropil-hidrazina. A esta mezcla son adicionados a gotas 23 g de N,N'-dici-
clohexil-carbodiimida en una reducida cantidad de acetonitrilo bajo enfriamiento con hielo y agitación; seguidamente, la mez-
cla es agitada durante 2 horas ulteriores a temperatura ambien-
te, la dicitclohexil-urea es filtrada por aspiración y el filtra-
do es concentrado al vacío. El residuo es recristalizado de tolu-
10. no. La 1-(N-trifluoacetil-DL-metionil)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 111-112°.

15. 12 g de 1-(N-trifluoacetil-DL-metionil)-2-isopropil-hi-
drazina son agitados durante 14-16 h. con una mezcla de 100 cc de
agua y 100 cc de amoníaco concentrado. Se filtra una reducida
cantidad de material no disuelto, se concentra el filtrado, en
gran parte al vacío, se diluye el residuo con agua a unos 1000
cc y se filtra a través de una columna de Amberlite (IRA-400).
El filtrado es concentrado al vacío y el residuo es recristali-
20. zado de tolueno. La 1-DL-metionil-2-isopropil-hidrazina así ob-
tenida funde a 49-51°.

EJEMPLO 14.

25. Se disuelve 24.9 g de N-carbobenzoxi-L-prolina en 150 cc
de acetonitrilo y se adiciona 14.1 cc de trietilamina. A ello
son adicionados 11.05 g de monoclórhidrato de isopropilhidrazi-
na, después de lo cual la mezcla es agitada durante 1/2 hora,
adicionando a la misma 20.6 g de N,N'-dicitclohexil-carbodiimida
disueltos en 50 cc de acetonitrilo. La mezcla es agitada duran-
te tres horas ulteriores, manteniendo la temperatura entre 25 y
30. 30°. La N,N'-dicitclohexil-urea no disuelta es separada por aspi-



242886

5. ración, el filtrado es concentrado al vacío y el residuo es extraído con éter. El extracto etéreo es sacudido en 3 porciones con una cuantía total de 200 cc de ácido clorhídrico 1.5-n. El pH de la solución clorhídrica es llevado a 7-8 mediante lejía de sosa concentrada, después de lo cual se separa un aceite que se cristaliza despacio. Por recristalización de acetato de etilo/éter de petróleo es obtenida la 1-(N-carbobenzoxi-L-prolil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 69-70°; $[\alpha]_D = -66^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal).
10. Por hidrogenólisis según el ejemplo 3 es obtenida la 1-L-prolil-2-isopropil-hidrazina que funde a 62-63° (después de recristalización de éter de petróleo); $[\alpha]_D = -43^\circ$ (c = 1 en agua).
15. De un modo análogo y partiendo de carbobenzoxi-sarcosina es obtenida la 1-(N-carbobenzoxi-sarcosil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 93-95° y, después de hidrogenólisis, la 1-sarcosil-2-isopropil-hidrazina que funde a 73-75°.
- EJEMPLO 15.
20. 26.5 g de N-carbobenzoxi-L-hidroxi-prolina son tratados con arreglo al ejemplo 7, utilizando acetonitrilo como disolvente en lugar del tetrahidrofurano, para obtener la 1-(N-carbobenzoxi-L-hidroxi-prolil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 166°; $[\alpha]_D = -62^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal).
25. Por hidrogenólisis según el ejemplo 3, es obtenida la 1-L-hidroxi-prolil-2-isopropil-hidrazina, cuyo monoclóridato funde a 163-164° (después de recristalización de isopropanol); $[\alpha]_D = -37^\circ$ (c = 1 en agua).
- EJEMPLO 16.
30. Se disuelve 33.3 g de N-carbobenzoxi-L(+)-alanina y 22 cc de trietilamina en 300 cc de cloruro de metileno, y se adi-



242886³ JU

ciona 16.1 g de clorhidrato de isopropilhidrazina.

5. Seguidamente son adicionados a gotas a esta mezcla 31 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida en una cantidad reducida de cloruro de metileno, bajo agitación. Al cabo de dos horas se filtra por aspiración la N,N'-diciclohexil-urea no disuelta, y el filtrado es sacudido dos veces con 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. La solución clorhídrica es lavada con éter, el éter es eliminado al vacío y el producto reaccional es precipitado, fijando el pH de la solución a 5-6 mediante lejía de sosa. Después de recristalización de tolueno la 1- $\overline{\alpha}$ -carbобензохи-L(+)-alanil-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 126-127°; $\overline{\alpha}$ _D = -25° (c = 1 en ácido clorhídrico normal).
- 10.

15. Por hidrogenólisis según el ejemplo 3 es obtenida la 1-L(+)-alanil-2-isopropil-hidrazina, cuyo clorhidrato funde a 204-205° (después de recristalización de alcohol), $\overline{\alpha}$ _D = +6° (c = 1 en agua).

20. De modo análogo y partiendo de N-carbобензохи-L-leucina se obtiene la 1-(N-carbобензохи-L-leucil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 106-108° (después de recristalización de éter de petróleo); $\overline{\alpha}$ _D = +26° (c = 0.66 en ácido clorhídrico normal) y, después de hidrogenólisis, la 1-L-leucil-2-isopropil-hidrazina que funde a 42°; $\overline{\alpha}$ _D = +17° (c = 1 en agua); punto de fusión del monoclорhidrato 163-165°;

25. partiendo de N-carbобензохи-L-isoleucina se obtiene la 1-(N-carbобензохи-L-isoleucil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 169-171° (después de recristalización de alcohol); $\overline{\alpha}$ _D = -9° (c = 1 en ácido clorhídrico normal), y después de hidrogenólisis la 1-L-isoleucil-2-isopropil-hidrazina que funde a 60-61° (después de recristalización de éter de petróleo); $\overline{\alpha}$ _D = +19.5° (c = 1 en agua).
- 30.



E J E M P L O 17.

242886

5. Se disuelve 30 g de N-carbobenzoxi-beta-fenil-DL-alanina y 14.1 cc de trietilamina en 250 cc de cloruro de metileno, adicionando seguidamente 11.05 g de clorhidrato de isopropilhidrazina. Entonces son adicionados a gotas a esta mezcla bajo agitación 20.6 g de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida en una pequeña cantidad de cloruro de metileno. La agitación es continuada durante 2 horas ulteriores y la gruesa masa precipitada que consiste en N,N'-d ciclohexil-urea y el producto reaccional es filtrado por aspiración. Este material es tratado con 300 cc

10. de dimetilformamida, la N,N'-d ciclohexil-urea no disuelta es filtrada por aspiración, el filtrado es concentrado al vacío y el residuo recristalizado de isopropanol. La l-(N-carbobenzoxi-beta-fenil-DL-alanil)-2-isopropil-hidrazina funde a 158-159°.

15. De la hidrogenólisis según el ejemplo 3 resulta la l-(beta-fenil-DL-alanil)-2-isopropil-hidrazina, cuyo clorhidrato funde a 187-188°.

20. De manera análoga y partiendo de N-carbobenzoxi-beta-fenil-L-alanina se obtiene la l-(N-carbobenzoxi-beta-fenil-L-alanil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 172-174° y, después de hidrogenólisis según el ejemplo 3 la l-(beta-fenil-L-alanil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 54-55°; $[\alpha]_D = +49.5^\circ$ (c = 1 en agua). El monoclорhidrato de este producto funde a 168-170°; $[\alpha]_D = +55.5^\circ$ (c = 1 en agua).

25. E J E M P L O 18.

30. 21 g de éster gamma-bencílico de ácido N-carbobenzoxi-L(+)-glutámico (J. Chem. Soc., 1950, 3245) y 84 cc de trietilamina son disueltos en 300 cc de cloruro de metileno. A esta solución son adicionados 6.4 g de clorhidrato de isopropilhidrazina y, a la mezcla obtenida se adiciona a gotas bajo agitación



242886

- 12.6 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Al cabo de dos horas es filtrada por aspiración la N,N'-díciclohexil-urea no disuelta, el filtrado es concentrado al vacío y el residuo es distribuido entre agua y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo secada da el éster gamma-bencílico de la 1-(N-carbobenzoxi-L(+)-alfa-glutamil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 123-125° (después de recristalización de acetonitrilo); $[\alpha]_D^{+40} = -14.8^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal).
- 5.
10. De la hidrogenólisis en alcohol/agua resulta la 1- \overline{L} (+)-alfa-glutamil-2-isopropil-hidrazina que funde a 172-173°; $[\alpha]_D = +31^\circ$ (c = 1 en agua).
- E J E M P L O 19.
15. 31.3 g de N-carbobenzoxi-beta-fenil-DL-treo-serina que funde a 95-97° (obtenida por tratamiento de beta-fenil-DL-treo-serina con carbobenzoxicloruro en una solución alcalina de lejía de sosa) y 14.1 cc de trietilamina son disueltos en 250 cc de dimetilformamida. Se les adiciona 11.05 g de clorhidrato de isopropilhidrazina y a la mezcla así obtenida se adiciona a gotas
20. bajo agitación 20.6 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en una cantidad reducida de dimetilformamida.
- La agitación es continuada durante 2 a 3 horas, después de lo cual se aspira la N,N'-díciclohexil-urea no disuelta, concentrando el filtrado a sequedad en vacío. La 1-(N-carbobenzoxi-
25. -beta-fenil-DL-treo-seril)-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 157-158° (después de recristalización de acetonitrilo).
- De la hidrogenólisis según el ejemplo 3 resulta la 1-(beta-fenil-DL-treo-seril)-2-isopropil-hidrazina, cuyo clorhidrato funde a 188-189°.

EJEMPLO 20.**242886**

- 28 g de N-carbobenzoxi-L(+)-glutamina y 14.1 cc de trietilamina son disueltos en 300 cc de cloruro de metileno, juntamente con 11.05 g de clorhidrato de isopropilhidrazina. Entonces son adicionados a esta solución a gotas y bajo agitación
5. 20.6 g de N,N'-díciclohexil-carbodiimida en una pequeña cantidad de cloruro de metileno. Al cabo de 3 horas se filtra por aspiración el precipitado que consiste en el producto reaccional y en N,N'-díciclohexil-urea, y trata con 300 cc de dimetilformamida.
10. Se aspira la N,N'-díciclohexil-urea no disuelta, se concentra al vacío el filtrado y se recrystaliza el residuo de acetonitrilo. La 1- \overline{N} -carbobenzoxi-L(+)-alfa-glutaminil-2-isopropil-hidrazina así obtenida funde a 159-160°; $[\alpha]_D = -16.9^\circ$ (c = 1 en ácido clorhídrico normal).
15. De la hidrogenólisis en agua y alcohol resulta la 1- \overline{L} (+)-alfa-glutaminil-2-isopropil-hidrazina que funde a 105-107° (después de recrystalización de acetato de etilo); $[\alpha]_D = +20.3^\circ$ (c = 1 en agua).
20. De manera análoga y partiendo de 26.8 g de N-carbobenzoxi-L(+)-asparagina es obtenida la 1- \overline{N} -carbobenzoxi-L(+)-alfa-asparaginil-2-isopropil-hidrazina que funde a 189-191° (después de recrystalización de alcohol); $[\alpha]_D = -13.8^\circ$ (c = 1 en agua) y, después de hidrogenólisis la 1- \overline{L} (+)-alfa-asparaginil-2-isopropil-hidrazina que funde a 143-145° (después de recrystalización de alcohol); $[\alpha]_D = +10.4^\circ$ (c = 1 en agua);
25. partiendo de N-carbobenzoxi-DL-glutamina es obtenida la 1-(N-carbobenzoxi-DL-alfa-glutaminil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 166-168° (después de recrystalización de acetonitrilo), y después de hidrogenólisis, la 1-(DL-alfa-glutaminil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 95-97° (después de recrystalización de
- 30.



242886

acetato de etilo).

EJEMPLO 21.

5. 12.9 g de ácido DL-piroglutámico son disueltos en 150 cc de acetonitrilo y 10.1 g de trietilamina. Se les adiciona 11.05 g de monoclorhidrato de isopropilhidrazina, la mezcla es agitada durante 1 hora, adicionando a gotas una solución de 20.63 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida en 50 cc de acetonitrilo. Se sigue agitando durante 4 horas manteniendo la temperatura entre 25-30°. La N,N'-diciclohexil-urea que se segrega es filtrada por aspiración y el filtrado es concentrado al vacío.
10. El residuo es extraído con tetrahidrofurano y el extracto es concentrado al vacío. El residuo es disuelto en 350 cc de agua, se filtra por aspiración una pequeña cantidad de material no disuelto, el filtrado es diluido con agua a 1000 cc y filtrado a través
15. de una columna consistente en 200 g de Amberlite (IRA-400). El filtrado es lavado, primero, con 4000 cc de agua, seguidamente con 4000 cc de amoníaco 0.2-n, después de lo cual el filtrado es concentrado al vacío. De este modo se obtiene 8 g de l-DL-piroglutamil-2-isopropil-hidrazina; este producto funde a 136-137°
20. (después de recristalización de acetato de etilo).

De un modo análogo y partiendo de ácido L-piroglutámico es obtenida la l-L-piroglutamil-2-isopropil-hidrazina que funde a 119-120°; $[\alpha]_D = -7.1^\circ$ (c = 1 en agua).

EJEMPLO 22.

25. A 2200 g de una solución acuosa al 41.2% de dimetilamina son adicionados a gotas dentro de una hora 306 g de ácido alfa-bromopropiónico bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla reaccional es dejada en reposo durante 5 días a 20-25°, después de lo cual es concentrada a sequedad en vacío y el residuo recogido en 7000 cc de agua. La solución así obtenida es filtrada a
- 30.

242886³



través de una columna de Amberlite (IR/120). El filtrado es lavado con amoníaco acuoso normal y concentrado al vacío. Así son obtenidos 162.2 g de ácido DL-alfa-dimetilamino-propiónico que se descompone a 182-183° (después de recristalización de alcohol).

5. Se introduce ácido clorhídrico gaseoso y seco en una suspensión de 35.1 g del ácido DL-alfa-dimetilamino-propiónico así obtenido, en 350 cc de alcohol absoluto, hasta alcanzar la saturación. La mezcla reaccional es mantenida a temperatura ambiente durante 4 horas, seguidamente evaporada a sequedad en vacío; el producto residual es recogido otra vez en 350 cc de alcohol absoluto y tratado con ácido clorhídrico gaseoso hasta que se alcanza la saturación. Entonces la solución así obtenida es mantenida a temperatura ambiente durante 16 horas, después de lo cual es concentrada al vacío y el residuo es tratado con
10. 300 cc de éter. Después de la adición de hielo y 60 g de bicarbonato potásico, la fase etérea es separada y la fase alcalina acuosa extraída dos veces con 300 cc de éter. Las soluciones etéreas son unidas y secadas mediante potasa anhidra. El éter es separado por destilación y el producto residual es destilado
15. a 56°/12 mm para dar el etiléster DL-alfa-dimetilamino-propiónico como aceite prácticamente incoloro.

20. 29.4 g del etiléster DL-alfa-dimetilamino-propiónico así obtenido son tratados al reflujo durante 8 horas con 30 cc de metanol y 20 g de hidrato de hidrazina. La mezcla es mantenida
25. durante 16 horas a temperatura ambiente y concentrada al vacío para dar un residuo oleaginoso que consiste principalmente en hidrazida de ácido DL-alfa-dimetilamino-propiónico. Este residuo es hervido durante 30 minutos con 50 cc de acetona, la solución es evaporada a sequedad y el residuo es sacudido en atmósfera de
30. hidrógeno a temperatura ambiente, juntamente con 300 cc de alco-

242886³ J



hol y 700 mg de un catalizador de óxido de platino, hasta que ya no se absorbe hidrógeno. El catalizador es eliminado por filtración, el filtrado es concentrado al vacío y al residuo son adicionados 75 g de ácido clorhídrico etanólico al 20%.

5.

Después de la filtración y concentración de las aguas madre se obtiene 40 g de 1-(DL-alfa-dimetilamino-propionil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 168-170°, como cristales incoloros.

10.

De un modo análogo y utilizando ácido alfa-bromo-beta-propiónico y una solución acuosa de dimetilamina como material de partida es obtenida la 1-(DL-alfa-dimetilamino-beta-hidroxi-propionil)-2-isopropil-hidrazina, cuyo monoclóhidrato funde a 141-142°.

E J E M P L O 23.

15.

Se adiciona dentro de 60 minutos 306 g de ácido alfa-bromo-propiónico a 2000 g de una solución acuosa al 35% de metilamina agitando simultáneamente a temperatura ambiente. La mezcla reaccional es mantenida durante 5 días a temperatura ambiente, luego evaporada a sequedad al vacío. El residuo es recogido en 1000 cc de alcohol, otra vez evaporado a sequedad al vacío, y el residuo es disuelto en 2000 cc de alcohol al 96% bajo condiciones calientes. El residuo obtenido por concentración de las aguas madre es recogido en 4000 cc de agua y filtrado a través de una columna de Amberlite (IR/120). El aminoácido es separado de la columna por lavado con amoníaco acuoso normal. De los levigados son obtenidos 86 g de ácido DL-alfa-metilamino-propiónico que sinteriza a 275-282° y se sublima a 292° (después de recristalización de alcohol al 95%).

20.

25.

30.

30.9 g de ácido DL-alfa-metilamino-propiónico así obtenido son disueltos en 300 cc de metanol y tratados con ácido

242886³



- clorhídrico gaseoso hasta que se haya alcanzado la saturación. Después de concentración al vacío se obtiene 44.5 g de un residuo oleaginoso. Este residuo es recogido en 100 cc de metanol, tratado con una solución de 6.9 g de sodio en 100 cc de metanol,
5. la mezcla reaccional es separada del cloruro sódico que se ha separado y, después de la adición de 20 g de hidrato de hidrazida concentrada a 80 cc al vacío. La mezcla reaccional es mantenida durante 30 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se filtra una pequeña cantidad de material no disuelto y el filtra
10. do es evaporado a sequedad. El aceite residual es extraído dos veces con 200 cc de cloroformo hirviendo, los extractos de cloroformo son secados mediante sulfato sódico y concentrados. La hidrazida del ácido DL-alfa-metilamino-propiónico es obtenida como un residuo que funde a 111.5-112.5° (después de recristalización de alcohol/acetato de etilo).
- 15.

5.85 g de esta hidrazida son sacudidos en una solución de 80 cc de alcohol y 6 cc de acetona y en presencia de 300 mg de óxido de platino hasta que ya no se absorbe hidrógeno. Al filtrar el catalizador y concentrar el residuo es obtenido un residuo cristalino que consiste en la 1-(DL-alfa-metilamino-propionil)-2-isopropil-hidrazina que funde a 134-135°, (después de recristalización de benceno).

20.

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.

30.

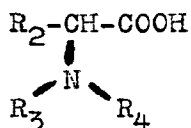


NOTA

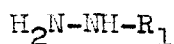
242.886

5. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas números 47.972 del 4 de Julio de 1957, 50.811 del 23 de Septiembre de 1957, 51.971 del 25 de Octubre de 1957, 54.535 del 10 de Enero de 1958 y 55.751 del 12 de Febrero de 1958, existiendo en todas ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la preparación de nuevas hidrazidas de aminoácidos que consiste en condensar un aminoácido de fórmula general



10. con una hidrazina substituída de fórmula general



en la que representa:

15. R_1 un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales aralkilo y radicales hidrocarburo alicíclicos, o alifáticos saturados lineales o ramificados que contienen hasta 7 átomos de carbono,

R_2 un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre.

R_3 un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y

20. R_4 un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R_2 y R_3 , o

242.886-3



R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,

en presencia de una carbodiimida y, en caso deseado, en desalcilar el producto de condensación y, si se desea, en transformar el producto así formado en una sal.

5.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque consiste en llevar a cabo la condensación a una temperatura entre 15 y 30°, en caso deseado, en un disolvente.

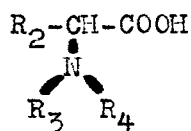
10.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se utiliza agua como disolvente.

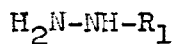
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la condensación es llevada a cabo en presencia de dicitclohexil-carbodiimida.

15.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el condensar un éster, un halogenuro, una amida o el anhídrido de un aminoácido de fórmula general



con una hidrazina substituída de fórmula general



en la que representa:

15.

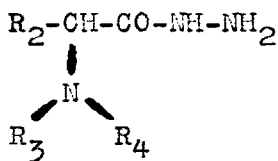
R₁ un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales aralkilo y radicales hidrocarburo alicíclicos o alifáticos saturados, lineales o ramificados, que contienen hasta 7 átomos de carbono,

R₂ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxí-

242886³



- geno, nitrógeno y/o átomos de azufre,
- R₃ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y
- R₄ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R₂ y R₃, o R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,
5. en caso deseado, desacilar el producto de condensación y, si se desea, transformar el producto así formado en una sal.
10. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende el condensar una hidrazida de fórmula general



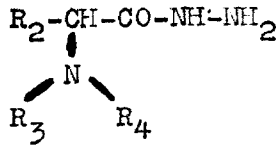
en la que representa:

- R₂ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre,
15. R₃ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y
- R₄ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R₂ y R₃, o R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,
20. con un compuesto de carbonilo aromático, aralifático, alicíclico o alifático saturado, lineal o ramificado, que contiene hasta 7 átomos de carbono, reducir la hidrazona así formada y, en caso deseado, desacilar el producto obtenido y, si se desea, transformarlo en una sal.
- 25.

242886-3



7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende el condensar una hidrazida de fórmula general



en la que representa:

5. R_2 un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre,
- R_3 un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y
10. R_4 un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R_2 y R_3 , o R_3 y R_4 pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,
15. con un carbonilcompuesto aromático, aralifático o alicíclico, o con un compuesto de carbonilo alifático que contiene hasta 5 átomos de carbono, tratando la hidrazona así formada con halogenuro de metil- o etil-magnesio, respectivamente, hidrolizando el producto de condensación y, en caso deseado, desacilar el compuesto así formado y transformarlo en una sal.
20. 8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende el utilizar un alfa-aminoácido natural, o un derivado del mismo.
25. 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la serina o un derivado de la misma.
10. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de

242886³



partida la metionina o un derivado de la misma.

11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la alanina o un derivado de la misma.

5. 12. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida ácido glutámico o un derivado del mismo.

10. 13. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la glutamina o un derivado de la misma.

14. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la asparagina o un derivado de la misma.

15. 15. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la leucina o un derivado de la misma.

16. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la prolina o un derivado de la misma.

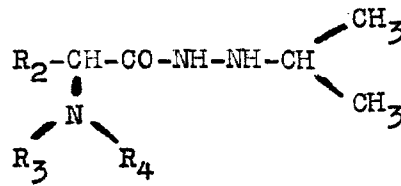
20. 17. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la hidroxiprolina o un derivado de la misma.

25. 18. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida ácido piroglutámico o un derivado del mismo.

19. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque comprende el utilizar como material de partida la tirosina o un derivado de la misma.

30. 20. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque se forma un compuesto de fórmula general

3 JU



242886

en la que representa:

R₂ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre,

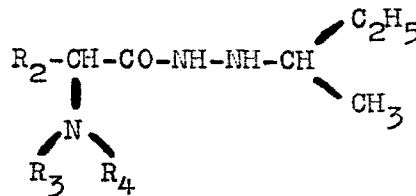
5. R₃ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y

R₄ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R₂ y R₃, o R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,

10.

y sales del mismo.

21. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque son formados un compuesto de fórmula general



15. en la que representa:

R₂ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre,

20. R₃ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y

R₄ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R₂ y

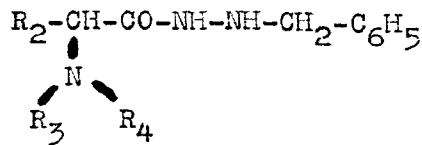
242886³J



R₃, o R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico, y sales del mismo.

22. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado porque son formados un compuesto de fórmula general

5.



en la que representa:

R₂ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales hidrocarburo que pueden contener oxígeno, nitrógeno y/o átomos de azufre,

10. R₃ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno y radicales alkilo, y

R₄ un miembro seleccionado del grupo consistente en hidrógeno, radicales alkilo y acilo, a cuyo efecto R₂ y R₃, o R₃ y R₄ pueden estar enlazados entre sí para formar un anillo heterocíclico,

15.

y sales del mismo.

23. Procedimiento para la preparación de hidrazidas substituídas de aminoácidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 31 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

20.

Madrid, a 3 de Julio de 1958

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

p.a.

JOSE ISERN MIRALLA

tr:jpt
mo/mr.