

AÑO

Expediente núm.



245084

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

245084

PATENTE DE INVENCION.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCION por 20 años, en España

a favor de

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza., de nacionalidad

..... domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de núm.

por:

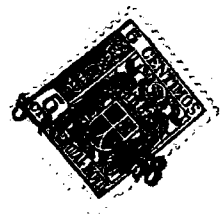
« Procedimiento para la obtención de una nueva hidracina ».

Nº 10958

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE ESPAÑOLA

MEMORIA



PATENTE DE INVENCION

CIBA. Case 4068/3912/4006/1+2

245084

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de una
"nueva hidracina".

=====

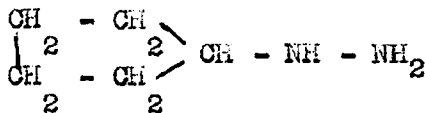
Solicitante:

C I B A, Société Anonyme, entidad suiza, domiciliada
en BASILEA, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la
obtención de ciclopentilo-hidracina de la fórmula

5.



así como de sus sales.

10.

El nuevo compuesto posee un valioso efecto
excitador central con una distribución extraordinaria
del punto de ataque central. Se puede, por lo tanto,
emplear para aumentar las funciones centrales, tales

245084



- 2 -

como por ejemplo en estados de depresión centrales.

- El nuevo compuesto se obtiene por métodos en sí ya conocidos. Así se puede, por ejemplo, en hidracina, sus sales o derivados con restos fácilmente dissociables por agentes hidrolíticos o hidrogenolíticos, introducir, directa o indirectamente el resto ciclopentílico y dissociar los restos dissociables, eventualmente existentes, en cualquier etapa del procedimiento y, si se desea, de la base obtenida se preparan las sales o de las sales obtenidas la base libre.
- 5.
- 10.

- Por ejemplo, la hidracina se condensa con ciclopentanona o sus derivados carbonílicos transformables bajo las condiciones de reacción en la cetona libre, tales como por ejemplo cetales, y la hidracina monosustituída obtenida se transforma por reducción en la ciclopentilohidracina. Ventajosamente se emplea la hidracina en forma de una sal, por ejemplo, hidrocioruro de hidracina. Los derivados de hidracina o restos fácilmente dissociables por hidrolisis o hidrogenolisis, que asimismo se pueden emplear en lugar de hidracina como material inicial, contienen como tales restos, por ejemplo, un resto acílico, bencilidénico o bencilico. La condensación a la hidracina monosustituída se logra, al emplearse la cetona libre e hidracina insustituída o sus sales como material inicial, por ejemplo, mediante una simple mezcla de los dos componentes de la reacción, especialmente en proporción molar, preferentemente en disolvente, por ejemplo agua. La reducción puede realizarse con hidrógeno nascente o catalíticamente activado o con un agente que ceda hidrógeno, tal como un hidruro metálico complejo
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



245084

- 3 -

y se realiza preferentemente en un disolvente adecuado. Especialmente se puede reducir en solución acuosa con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo, platino finamente distribuido.

5. Además, se puede reaccionar un éster reactivo de ciclopentanol, por ejemplo con ácidos halogenohidrogénicos, ácidos sulfónicos orgánicos o ácidos sulfúricos, con hidracina, sus sales o sus derivados con restos fácilmente dissociables por hidrólisis o hidrogenólisis y, en caso dado,

10. obtener la ciclopentilo-hidracina y sus sales por tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenolizantes.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en unir el átomo de nitrógeno de ciclopentilamina, en forma directa o indirecta, con un grupo amino, y si se desea, preparar de las bases obtenidas las sales o de las

15. sales obtenidas la base libre. Esto se efectúa, por ejemplo, por condensación con ácido hidroxilamino-O-sulfónico o con cloroamina. También por reacción de ciclopentilamina con derivados reaccionables del ácido carbámico, tales como sus ésteres, halogenuros o amidas, por ejemplo

20. urea y nitrosación del derivado urico obtenido, se puede obtener la N-nitroso-N-ciclopentilo-urea y por la usual reducción e hidrólisis transformar en la ciclopentilo-hidracina. El nuevo compuesto se puede obtener asimismo

25. por la hidrólisis ácida de la 3-ciclopentilo-sidona, que es de fácil acceso por la transformación de ciclopentilamina en el correspondiente éster N-alkilo-glicínico, por ejemplo, por reacción de éster bromoacético, nitrosación de este producto intermedio y deshidratación del compuesto

30. nitroso, por ejemplo, con anhídrido acético; finalmente

245084



- 4 -

el éster N-nitroso-N-alquilo-glicínico mencionado se puede reducir al correspondiente éster N-amino-alquilo-glicínico y por hidrólisis transformar en la ciclopentilohidracina.

5. Para el procedimiento mencionado se pueden emplear también aquellos compuestos que, bajo las condiciones de reacción, se transformen en los mencionados productos iniciales.

10. El nuevo compuesto forma sales con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos formadores de sales, entran por ejemplo, en consideración: ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, maleínico, tartrico, cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; ácido fenilacético, benzóico, p-aminobenzóico, entranílico, p-oxibenzóico, salicílico ó p-aminosalicílico; ácido metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; ácido teluolsulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico. Las sales obtenidas se pueden transformar, en forma en sí ya conocida, en las bases libres.

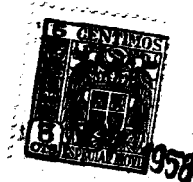
15. La alquilo-hidracina nueva, sus sales o mezclas correspondientes se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán a los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo farmacéutico, orgánico o inorgánico, adecuado para la aplicación enteral, o parenteral. Como tales, entran en
- 20.
- 25.
- 30.



- consideración aquellos materiales que no reaccionan con los compuestos descritos, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactona, vaselina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma,
5. glicoles polialquilénicos, colestestina u otros vehículos de medicamentos conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán agentes
10. auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión. Pueden asimismo contener otras materias terapéuticamente valiosas. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.
15. La invención se refiere asimismo a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte del producto, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.
20. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
25. EJEMPLO 1 - Una solución de 200 g. de hidrato de hidracina en 572 cm³ de ácido clorhídrico 7-n se mezcla, agitando y enfriando con hielo, con 336 g. de ciclopentanona. A continuación se hidriza a temperatura de ambiente y una presión de 100 atm. con 2 g. de óxido de platino como catalizador. En el espacio de tiempo de una hora, se ha reducido la cantidad de hidrógeno calculada
30. para 4 mol, = 89,6 litros. Se filtra en vacío del

245084

- 6 -



5. catalizador, con ácido clorhídrico 2-n, se pone el filtrado a un valor pH de 4 y la solución se reduce en vacío hasta que empiece la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³ de sosa cáustica concentrada enfriando con hielo. Se agrega aún hidróxido de sodio sólido hasta que la ciclopentilo-hidracina se separa en forma de aceite. Este último destila a una presión de 11 mm.Hg. a 60-65°. Punto de fusión del monohidrocloruro: 131-132°.

10. EJEMPLO 2 - 100 g. de bromuro ciclopentílico se calientan con 66 g. de hidrato de hidracina en 200 cm³ de alcohol abs. durante 5 horas en el tubo de bomba a 140°. Después de enfriar se filtra en vacío el cristalizado precipitado, el filtrado se acidifica con ácido clorhídrico alcoholico, se reduce a aproximadamente 1/4 del volumen y los cristales obtenidos se retiran mediante filtración.

15. El residuo cristalino se mezcla con sosa cáustica conc. y el aceite que así se precipita se recibe en cloroformo. Después de vaporizar la solución clorofórmica se destila el residuo. Se obtiene así la ciclopentilo-hidracina descrita en el ejemplo 1.

20.

N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Suiza: N° 52.081 de fecha 26 de Noviembre de 1957, n° 57.621 de fecha 28 de marzo de 1958, n° 61.059 de fecha 26 de junio de 1958 y

30.



nº 65.218 de fecha 21 de Octubre de 1958, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

5. Patente de Invención, por 20 años en España: " Procedimiento para la obtención de una nueva hidracina"; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1º.-Procedimiento para la obtención de una nueva hidracina, caracterizado porque en hidracina, sus sales o derivados con restos fácilmente dissociables con agentes hidrolíticos o hidrogenolíticos, en forma directa o indirecta, se introduce el resto ciclopentilico y los restos mencionados dissociables, eventualmente existentes, se disocian en cualquier etapa del procedimiento
15. o porque el átomo de nitrógeno de la ciclopentilamina, en forma directa o indirecta, se une con un grupo amino y si se desea, de las bases obtenidas se producen sales o de las sales obtenidas las bases libres.

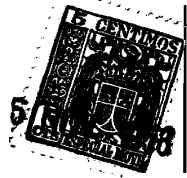
20. 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidracina se condensa con ciclo-pentanon y la hidracina monosustituida obtenida se transforma por reducción en la ciclopentilo-hidracina y sus sales.

25. 3º.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque como material inicial se emplea una sal de hidracina.

4º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizándose porque un éster de ciclopentanol reaccionable se reacciona con hidracina.

30. 5º.- Procedimiento, según las reivindicaciones

245084



1ª - 4ª, caracterizándose porque se emplean aquellos derivados de los materiales iniciales que, bajo las condiciones de la reacción, se transforman en los materiales iniciales.

5.

6ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1ª - 5ª, caracterizándose porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

10.

7ª.- Procedimiento para la obtención de una nueva hidracina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 5 NOV. 1958

C I B A Société Anonyme.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
P.º