

AÑO

Expediente núm.



243309

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

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
..... "alquilohidracina".
.....

Nº 10970

Agente Sr. **Gómez-Acebo y Modet.**



1958

2 45309

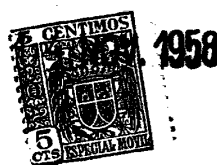
para aumentar las funciones centrales, tal como por ejemplo en los estados de depresión centrales.

- El nuevo compuesto se obtiene por métodos en sí ya conocidos. Así se puede, por ejemplo, introducir en hidracina, sus sales o derivados con restos fácilmente dissociables con agentes hidrolíticos o hidrogenolíticos, en forma directa o indirecta, el resto 2-metilo-pentilo-(4) y los restos dissociables eventualmente existentes dissociarlos en cualquier etapa del procedimiento y, si se desea obtener de la base obtenida las sales o de las sales obtenidas la base libre. Por ejemplo, la hidracina se condensa con 2-metilo-pentilo-(4)-o sus derivados carbonílicos transformables bajo las condiciones de reacción en la cetona libre, tal como cetales, y la hidracina monosustituída obtenida se transforma por reducción en la 2-metilo-pentilo-(4)-hidracina. Ventajosamente se emplea la hidracina en forma de una sal, por ejemplo hidrocioruro hidracínico. Los derivados de la misma con restos fácilmente dissociables por hidrólisis o hidrogenólisis, empleados como material inicial en lugar de hidracina, contienen, como tales, por ejemplo, un resto acílico, bencilidénico o bencílico. La condensación a la hidracina monosustituída se logra al emplearse la cetona libre y hidracina insustituída o sus sales como material inicial, por ejemplo, mediante una simple mezcla de ambos componentes de la reacción, especialmente en proporción molar, preferentemente en solución, por ejemplo en alcohol acuoso. La reducción se puede efectuar con hidrógeno
5.
10.
15.
20.
25.
30.



2 45309

- nascente o catalíticamente activado o con un agente cededor de hidrógeno, tal como un hidruro de metal complejo y se realiza preferentemente en un disolvente adecuado. Especialmente se puede reducir en solución acuosa-alcohólica con hidrógeno en presencia de un catalizador, por ejemplo platino finamente repartido.
- 5.
- Además se puede reaccionar un éster reactivo de 2-metilo-pentanol-(4), por ejemplo con ácidos halogenohidrogénicos, ácidos sulfónicos orgánicos o ácidos sulfúricos, con hidracina, sus sales o sus derivados con restos fácilmente dissociables mediante hidrólisis o hidrogenólisis, y, en caso dado, mediante tratamiento con agentes hidrolizantes o hidrogenilizantes obtener la 2-metilo-pentilo-(4)-hidracina y sus sales.
- 10.
- Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en que el átomo de nitrógeno de 2-metilo-4-amino-pentano se une en forma directa o indirecta con un grupo amino, y, si se desea, de la base obtenida se preparan las sales o de las sales obtenidas la base libre. Esto se efectúa, por ejemplo, por condensación con ácido hidroxilamino-O-sulfónico o con cloroamina. También se puede obtener N-nitroso-N-[2-metilo-pentilo-(4)]-urea de la 2-metilo-4-amino-pentano mediante reacción con derivados reaccionables del ácido carbámico, tal como sus ésteres, halogenuros o amidas, por ejemplo, ureas y nitrozación del derivado de úrea obtenido y transformar mediante la reducción usual e hidrólisis en la 2-metilo-pentilo-(4)-hidracina. El nuevo compuesto se puede obtener también por hidrólisis ácida de 3-[2-metilo-pentilo-(4')] -sidona que es de fácil acceso por transformación
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



2 453 09

- del 2-metilo-4-amino-pentano en el correspondiente éster N-alquilo-glicínico, por ejemplo, por reacción con éster bromoacético, nitrozación de este producto intermedio y deshidratación del compuesto nitroso, por ejemplo, con hidruro acetánico; finalmente el éster N-nitroso-N-alquilo-glicínico se puede reducir también al correspondiente éster N-amino-N-alquilo-glicínico y por hidrólisis transformar en la 2-metilo-pentilo-(4)-hidracina. Para los mencionados procedimiento se pueden emplear también aquellos derivados de los productos iniciales que bajo las condiciones de reacción se transformen en los mencionados materiales iniciales.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los nuevos compuestos forman sales con los ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos formadores de sales entran por ejemplo en consideración: ácidos halogenohidrógenicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico; ácidos carbónicos o sulfónicos alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tal como ácidos fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, cíclico, láctico, maleínico, tártrico, cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; ácidos fenilacético, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-oxibenzoico, salicílico o p-amino-salicílico; ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, oxietanosulfónico, etilenosulfónico; ácidos toluolsulfónicos, naftalinsulfónico o sulfanílico. Las sales obtenidas se pueden transformar en las bases libres en la forma en sí ya conocida.

La nueva alquilohidracina, sus sales o mezclas



2 45309

- correspondientes se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán a los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parental. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos descritos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, vaselina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colestestina u otros vehículos medicinales 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 auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión. Asimismo pueden contener también otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.
5. correspondientes se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán a los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parental. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos descritos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, vaselina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colestestina u otros vehículos medicinales 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 auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión. Asimismo pueden contener también otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.
10. correspondientes se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán a los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parental. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos descritos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, vaselina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colestestina u otros vehículos medicinales 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 auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión. Asimismo pueden contener también otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.
15. correspondientes se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán a los compuestos mencionados en mezcla con un material vehículo orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parental. Como tales entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos descritos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, vaselina, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colestestina u otros vehículos medicinales 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 auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión. Asimismo pueden contener también otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen según los métodos usuales.
20. La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento en las que se parte del compuesto 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.
25. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsio.



V. 1958

2 45309

EJEMPLO 1.

5. Una solución de 200 g. de hidrato hidracní-
co en 400 cm³. de ácido clorhídrico 10-n se mezcla agi-
tando a temperatura de ambiente con 400 g. de metilo-
isobutilocetona. A continuación se agregan 100 cm³. de
alcohol y se sigue agitando durante 1 hora con lo que
la temperatura de la solución de reacción sube a apro-
ximadamente 30°. Se hidriza a continuación a temperatu-
ra de ambiente con una presión de 100atm. y 2 g. de óxi-
do de platino como catalizador. En el plazo de 1½ horas
se ha recibido la cantidad de hidrógeno calculada para
4 mol, 89,6 litros. Se filtra en vacío del catalizador,
el filtrado se pone con ácido clorhídrico 2-n a un valor
pH de 4 y la solución se estrecha en vacío hasta que
15. empieza la cristalización. Ahora se mezcla con 500 cm³.
de sosa caústica concentrada enfriando con hielo. Se
agrega aún hidróxido sódico sólido hasta que se separa
un aceite. Este se decanta y se destila. La 2-metilo-
pentilo-(4)-hidracina, así obtenida, destila bajo una
20. presión de 16 mm.Hg. a 59-61°. Su monohidrocloreuro fuer-
temente hidrosκόpico funde a 61-63°.

EJEMPLO 2.

25. 165 g. de 2-metilo-pentilo(4)-bromuro se ca-
lientan con 100 g. de hidrato hidracníco en 300 cm³. de
etanol absoluto durante 5 horas en el tubo de bomba á
140°. Después de enfriar se filtra en vacío del cristali-
zado obtenido, el filtrado se acidifica con ácido clorhí-
drico alcohólico, se estrecha a aproximadamente 1/4 de
su volumen y los cristales precipitados se separan por



1958

2 453 09

- filtración. A continuación se vaporiza totalmente en vacío. El residuo se mezcla con sosa cáustica concentrada y el aceite precipitado se recibe en cloroformo. Después de vaporizar la solución clorofórmica se destila el residuo. Se obtiene así la 2-metilo-pentilo-
5. (4)-hidracina descrita en el ejemplo 1.

N O T A

- 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,
10. n^o 53.081 de fecha 26 de noviembre de 1957, n^o 57.621 de fecha 28 de marzo de 1958, n^o 61.113 de fecha 27 de junio de 1958 y n^o 65.324 de fecha 22 de octubre de 1958, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y
15. siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, para: "Procedimiento para la obtención de una nueva alquilohidracina"; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1^a.- Procedimiento para la obtención de una nueva alquilohidracina, caracterizado porque en hidracina, sus sales o derivados con restos fácilmente disociables con agentes hidrolíticos o hidrogenolíticos, en forma directa o indirecta se introduce el resto 2-



2 453 09

5. metilo-pentilo-(4) y los restos disociables eventual-
mente existentes mencionados se disocian en cualquier
etapa del procedimiento o porque el átomo de nitrógeno
del 2-metilo-4-amino-pentano se une directamente o in-
directamente con un grupo amino y, si se desea, de las
bases obtenidas se producen las sales o de las sales
obtenidas la base libre.
10. 2^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a,
caracterizado porque la hidracina se condensa con 2-me-
tilo-pentanon-(4) y la hidracina monosustituída obteni-
da se transforma por reducción en la 2-metilo-pentilo-
(4)-hidracina o sus sales.
15. 3^a.- Procedimiento, según las reivindicacio-
nes 1^a y 2^a, caracterizado porque como material inicial
se emplea una sal de hidracina.
20. 4^a.- Procedimiento, según reivindicación 1^a,
caracterizado porque un éster reaccionable de 2-metilo-
pentanol-(4) se reacciona con hidracina.
25. 5^a.- Procedimiento, según reivindicaciones
1^a á 4^a, caracterizado porque se emplean aquellos deri-
vados de los materiales iniciales que bajo las condicio-
nes de reacción se transforman en los productos inicia-
les.
- 6^a.- Procedimiento, según reivindicaciones
1^a á 5^a, caracterizado porque se parte de un compuesto
que se obtiene como producto intermedio en cualquier eta-
pa del procedimiento y se siguen efectuando las etapas
del procedimiento que faltan o el procedimiento se inte-
rumpe en cualquier etapa.

14 NOV 1958



2 45309

72.- Procedimiento, para la obtención de una nueva alquilohidracina; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

5. Este memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 NOV. 1958

CIBA SOCIETE ANONYME.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEX
D. E.