



247391

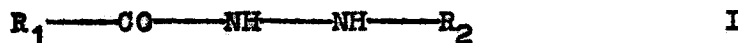
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS HETEROCICLICOS DE HIDRAZINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos de hidrazina y a sales de los mismos. Más particularmente, el invento se refiere a compuestos representados por la fórmula estructural



5.

en la cual R_1 representa un radical de pirazina que puede llevar de 1 a 3 substituyentes de halógeno, alquilo, alcoxi o alquil-mercapto, y R_2 representa un radical aralkilo, un radical de hidrocarburo alicíclico



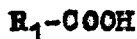
247391

20F

que tiene no más de 7 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene no más de 7 átomos de carbono,

y a sales de dichos compuestos.

- 5. En particular, R₁ en la fórmula anterior representa un anillo de pirazina que puede estar insustituído o llevar 1 a 3 halógenos tales como bromo, cloro, yodo, etc., o grupos alquilo, tanto de cadena recta como ramificada, preferiblemente grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, hexilo, heptilo y similares; grupos alcoxi, preferiblemente grupos alcoxi inferiores tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y similares, o grupos alquil-mercapto, preferiblemente grupos alquilmercapto inferiores tales como metilmercapto, etilmercapto, propilmercapto, etc.
- 10. R₂ preferiblemente representa grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tales como los enumerados anteriormente o aquellos grupos que tienen un radical fenilo unido, así como grupos cicloalkilo saturados, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y similares.
- 15. En uno de sus aspectos, la invención se refiere con un procedimiento para la manufactura de los derivados heterocíclicos de hidrazina anteriores, el cual consiste en condensar un ácido de fórmula general



II

con una hidrazina substituída de fórmula general



III

- 25. teniendo R₁ y R₂ en las fórmulas II y III el mismo significado que en la fórmula I,

247391



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

- De acuerdo con este procedimiento, se condensa un ácido de fórmula II o sus sales, por ejemplo las sales de metales alcalinos, con una hidrazina sustituida de fórmula III en presencia de una carbodiimida, sin conversión preliminar de este ácido o de su sal en compuestos más reactivos, tales como los ésteres, halogenuros, anhídridos, amidas y similares. Las carbodiimidias N,N'-disustituídas utilizadas como agentes condensantes pueden ser obtenidas, por ejemplo tratando derivados disustituídos de urea 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-carodiimida, se obtiene como subproductos derivados de urea que pueden ser separados fácilmente de los productos de reacción. La reacción puede ser llevada a cabo, por ejemplo, a una temperatura entre 0 y 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente por encima de la temperatura ambiente. Con ventaja se utiliza un disolvente para la reacción. Los disolventes que pueden ser utilizados para esta finalidad incluyen los disolventes orgánicos, por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo, diexano, tetrahidrefurano, dimetilformamida o acetonitrilo, así como agua.
- En otro de sus aspectos, la invención concierne a la preparación de derivados heterocíclicos de hidrazina correspondientes a la anterior fórmula I, 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 fórmula anterior

247391

20F



4.

III. La condensación es efectuada de preferencia calentando los dos componentes reaccionales juntos.

5. Un método ulterior para la preparación de las nuevas hidrazidas de ácido substituídas consiste en calentar una sal formada de un ácido de la anterior fórmula II y una hidrazina substituída de la anterior fórmula III.

10. Otro método de preparar los productos de la invención consiste en hacer reaccionar la hidrazida de un ácido correspondiente a la anterior fórmula II con un compuesto carbonílico y reducir simultánea o subsiguientemente la hidrazona del compuesto carbonílico resultante. La reducción puede ser llevada a cabo por hidrogenación catalítica en un disolvente inerte y en presencia de catalizadores, tales como platino, paladio sobre carbón vegetal y similares, o por reacción con hidruro de litio-aluminio. Una modificación de este método

15. consiste en tratar la hidrazona formada con un compuesto Grignard, preferiblemente halegenuro de metil- o etil-magnesio, e hidrolizar el producto así formado. Los compuestos carbonílicos que pueden ser utilizados en este método incluyen, por

20. ejemplo, acetona, metil-etil-cetona y benzaldehído.

25. Las hidrazidas de ácido substituídas obtenidas de acuerdo con los procedimientos de esta invención forman sales bien definidas con ácidos inorgánicos, por ejemplo con ácidos hidrácidos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido yodhídrico; con otros ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; así como con ácidos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido cítrico, ácido camfosulfónico, ácido etansulfónico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido mandélico y similares. Son preferidas las sales de los ácidos hidrácidos,

30.

247391

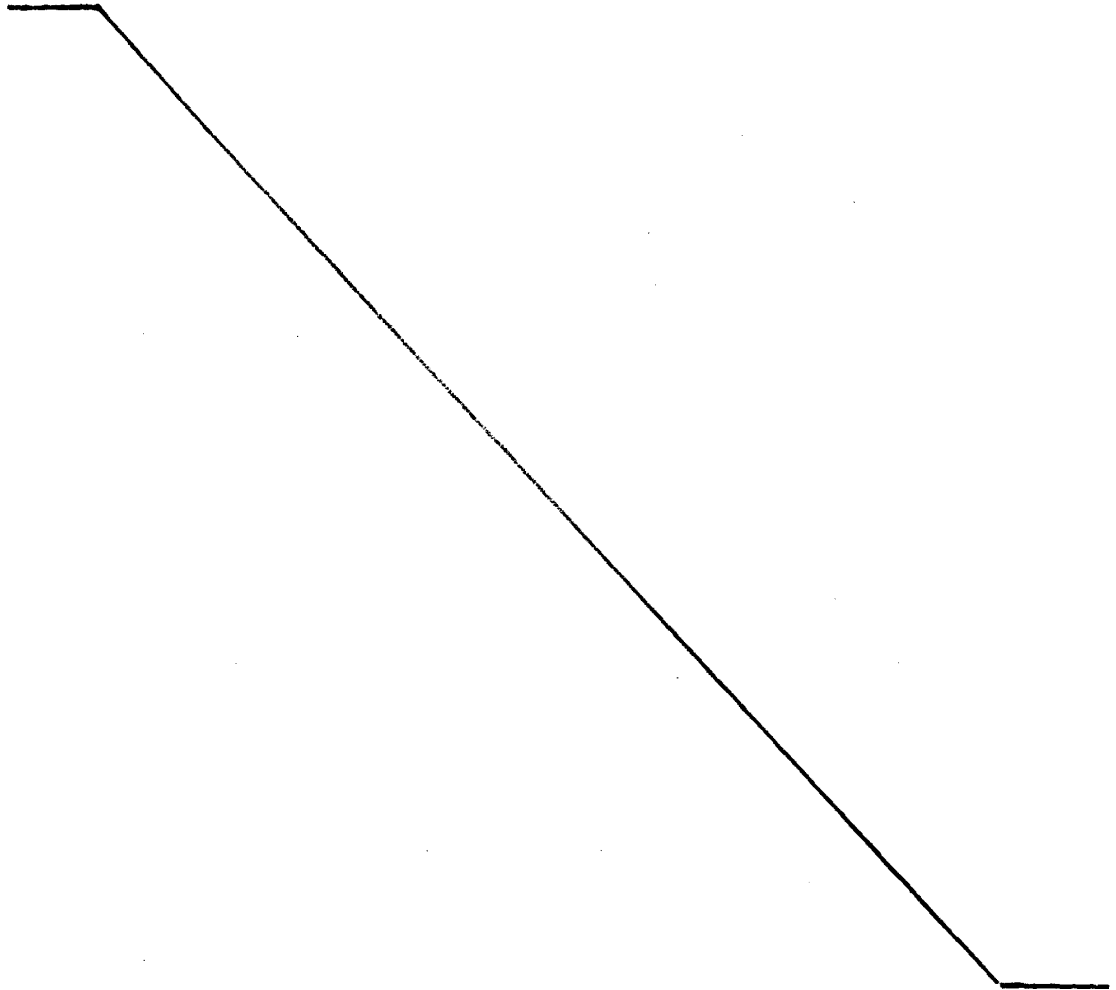
20F



especialmente los clorhidratos. Las sales de adición ácidas son preparadas convenientemente haciendo reaccionar la hidrazida de ácido substituída con un exceso del ácido apropiado, preferiblemente en un disolvente inerte.

5. Los compuestos de esta invención son inhibidores de amino-oxidasa; algunos de ellos presentan una actividad anti-depresiva notable y actúan como incrementadores de peso en estados de caquexia. Son, por tanto, valiosos agentes terapéuticos.

10. Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



247391



6.

959

2

E J E M P L O 1.

- Se añade 14.8 g de isopropil-hidrazina en 50 ml de cloruro de metileno a una suspensión de 24.8 g de ácido 2-pirazincarboxílico en 300 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Se instila una solución de 20.6 g de N,N'-diciclohexil-carbodiimida en 40 ml de cloruro de metileno dentro de un período de 1/2 hora mientras se agita. La mezcla es agitada durante otras 2 a 3 horas. La diciclohexil-urea precipitada es filtrada por aspiración. El filtrado es evaporado a sequedad en vacío. El residuo es recogido en una mezcla caliente de 100 ml de éter de petróleo de alto punto de ebullición y 70 ml de acetato de etilo. Éste es enfriado entonces y el subproducto precipitado, 2-pirazincarbonil-diciclohexilurea, es filtrado bajo aspiración. El filtrado es concentrado, el residuo es tratado con agua, el material no disuelto es filtrado y el filtrado es evaporado a sequedad en vacío. El residuo aceitoso es fraccionado bajo alto vacío. Se obtiene 1-(2-pirazincarbonil)-2-isopropil-hidrazina de punto de ebullición 105-106°/0.1 mm como aceite viscoso amarillo que se vuelve cristalino inmediatamente.

E J E M P L O 2.

- Se calienta 7.2 g de éster metílico del ácido 2-pirazincarboxílico y 8.6 g de benzil-hidrazina durante 30 minutos en un baño de vapor. Después de enfriar la mezcla es disuelta en 20 ml de metanol y diluida lentamente con 125 ml de agua, con lo que la cristalización empieza. El material precipitado es filtrado, sacudido con 100 ml de hidróxido sódico 3N y la mezcla obtenida es filtrada. El filtrado es puesto al pH 7 por medio de ácido clorhídrico concentrado, después de lo cual cristaliza la 1-(2-pirazincarbonil)-2-benzil-hidrazina. La masa

247391



.7.

20

9

5. cristalina es secada y recristalizada de éter de petróleo/éter, con lo cual se obtiene agujas incoloras de punto de fusión 77 a 78°. El clorhidrato es obtenido tratando la base en solución etérea con un equivalente de ácido clorhídrico alcohólico, punto de fusión 195-197° después de recristalización de alcohol-éter.

EJEMPLO 3.

10. Se refluja 15 g de 2-pirazincarbonil-hidrazida durante 4 horas con una mezcla de 200 ml de acetona y 200 ml de alcohol. La solución es concentrada in vacuo y el residuo cristalizado de acetona-éter de petróleo; punto de fusión 142-144°. Quince gramos de la 1-(2-pirazin-carbonil)-2-isopropiliden-hidrazina así obtenida son hidrogenados en 1 litro de metanol, en presencia de 0.3 g de un catalizador de paladio y 3 g de carbón vegetal hasta quedar absorbido un equivalente de hidrógeno.
15. La mezcla reaccional es filtrada y destilada in vacuo. La fracción que destila a 97°/0.05 mm consiste en 1-(2-pirazincarbonil)-2-isopropil-hidrazina, que cristaliza al quedar en reposo, tiene un punto de fusión de 80-82°.

20. Por el procedimiento de los ejemplos anteriores se obtiene los siguientes compuestos:

25. 1-(pirazincarbonil)-2-n-propil-hidrazina, 1-(pirazincarbonil)-2-isopropil-hidrazina, 1-(pirazincarbonil)-2-butilo secundario-hidrazina, 1-(pirazincarbonil)-2-butilo terciario-hidrazina, 1-(pirazin-carbonil)-2-bencil-hidrazina, 1-(6-metil-2-pirazincarbonil)-2-isopropil-hidrazina, 1-(6-metil-2-pirazincarbonil)-2-ciclopropil-hidrazina, 1-(6-metil-2-pirazincarbonil)-2-(3-pentil)-hidrazina, 1-(6-metil-2-pirazincarbonil)-2-butilo secundario-hidrazina, 1-(6-metil-2-pirazincarbonil)-2-bencil-hidrazina, 1-(3-bromo-2-pirazincarbonil)-2-n-propil-hidrazina,
30. 1-(3-bromo-2-pirazincarbonil)-2-isopropil-hidrazina, 1-(3-bromo-2-pirazincarbonil)-2-bencil-hidrazina.

247391

20

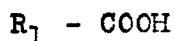


.8.

N O T A

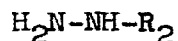
Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 56.139, depositada el día 21 de Febrero de 1.958:

5. 1. Procedimiento para la manufactura de derivados heterocíclicos de hidrazina, el cual comprende el condensar un ácido de fórmula general



en la cual R_1 representa un radical de pirazina que puede llevar 1 a 3 substituyentes de halógeno, alkilo, alcoxi o alkilmercapto

10. con una hidrazina substituída de fórmula general



en la cual R_2 representa un radical aralkilo, un radical hidrocarburo alicíclico que tiene no más de 7 átomos de carbono o un radical de hidrocarburo alifático saturado que tiene no más de 7 átomos de carbono

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

20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual la condensación es llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 15 y 30°.

247391

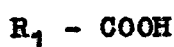
20F



.9.

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

5. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de nuevas hidrazidas de ácido substituídas, caracterizado porque comprende el condensar un derivado funcional reactivo de un ácido de fórmula general



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

10. con una hidrazina substituída de fórmula general



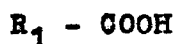
en la cual R_2 tiene el significado definido en la reivindicación 1, y

en caso deseado, convertir el producto de condensación en una sal.

15. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el cual el derivado ácido funcional reactivo utilizado es un éster, halogenuro, la amida y el anhídrido.

20. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la hidrazina substituída es isopropil-hidrazina o bencil-hidrazina.

7. Procedimiento según la reivindicación 1 para la obtención de nuevas hidrazidas de ácido substituídas, el cual comprende condensar la hidrazida de un ácido de fórmula



en la que R_1 tiene el significado definido en la

247391



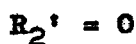
.10.

20

9

reivindicación 1,

con un compuesto carbonílico de fórmula general



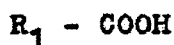
5. en la cual R_2' representa un miembro seleccionado del grupo consistente en radicales de hidrocarburo alicíclicos divalentes que tienen no más de 7 átomos de carbono, radicales alkilideno que tienen no más de 7 átomos de carbono, y radicales aralkilideno,

10. reducir la hidrazona resultante y, en caso deseado, convertir la hidrazida resultante en una sal.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el cual la reducción es llevada a cabo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador.

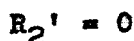
15. 9. Procedimiento según la reivindicación 7, en el cual se utiliza platino como catalizador.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de nuevas hidrazidas de ácido substituídas, el cual 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 divalentes que tienen no más de 6 átomos de carbono, radicales alkilideno que tienen no más

247391

20



.11.

de 6 átomos de carbono y radicales aralkilideno, hacer reaccionar la hidrasena resultante con un compuesto Grignard, hidrolisar el producto de adición resultante, y, en caso deseado, convertir la hidrasida así formada en una sal.

5. 11. Procedimiento para la obtención de derivados heterocíclicos de hidrasina.

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

10.

Madrid, a 20 de Febrero de 1.959.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme.

P. a.

JAINÉ ISERN MIRALLES

P. P.