



248267

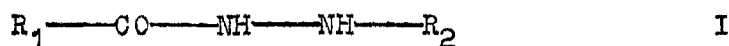
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE HIDRAZINAS HETEROCICLICAS Y SUS SALES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. SOCIETE ANONYME, domicilia da en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de hidrazinas heterocíclicas 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 tiofeno, pirrólico o de N-alquilpirrol que puede llevar substituyentes halógeno, alquilo, alcoxi o alquilmercapto establecidos en C, y
- R_2 un radical aralquilo, un radical hidrocarburo alicí-



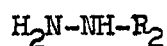
248267

- clico con no más de 7 átomos de carbono o un radical hidrocarburo alifático saturado, de cadena ramificada o recta, con no más de 7 átomos de carbono, y a sales de dichos compuestos.
5. En particular, R_1 representa en la fórmula anterior un anillo tiofénico, pirrólico o N-alquilpirrólico que puede no estar substituído o llevar halógenos establecidos en C tales como bromo, cloro, yodo, etc.; grupos alquilo, tanto de cadena recta como de cadena ramificada, de preferencia grupos alquilo inferiores como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, hexilo, heptilo y similares; grupos alcoxi, de preferencia grupos alcoxi inferiores como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y similares; o grupos alquilmercapto, de preferencia grupos alquilmercapto inferiores como metilmercapto, etilmercapto, propilmercapto, etc. R_2 representa de preferencia grupos hidrocarburos alifáticos saturados como los enumerados antes o bien grupos que tienen ligado un radical fenilo, por ejemplo bencilo, así como grupos cicloalquilo saturados, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y similares. Los radicales N-alquilo del anillo pirrólico son de preferencia radicales alquilo, tales como metilo y etilo.
- 10.
- 15.
- 20.
25. En uno de sus aspectos este invento se refiere a un procedimiento para fabricar los derivados de hidrazinas heterocíclicas antes mencionados, el cual consiste en condensar un ácido de la fórmula general



II

con una hidrazina substituída de la fórmula general





248267

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

en presencia de una carbodiimida N,N'-bisubstituída y, si se desea, convirtiendo en una sal el producto de condensación.

5. En conformidad con este procedimiento, se condensa con una hidrazina substituída de fórmula III, en presencia de una carbodiimida, un ácido de fórmula II o sus sales, por ejemplo las sales de metales alcalinos, sin conversión preliminar de dicho ácido o de sus sales en compuestos más reactivos tales
10. como ésteres, haluros, anhídridos, amidas y similares. Las carbodiimidias N,N'-bisubstituídas que se emplean como agentes condensantes pueden obtenerse, por ejemplo, tratando derivados de urea bisubstituídos con sulfocloruro de p-tolueno en piridina. Los correspondientes derivados de urea se recuperan después de la condensación. Si se emplean carbodiimidias substituídas adecuadas, por ejemplo N,N'-díciclohexilcarbodiimida, los derivados de urea se obtienen en forma de productos secundarios que pueden separarse fácilmente del productos de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, a temperatura de 0 a 50^o, y de preferencia a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente superior a la ambiente. Para la reacción se utiliza con ventaja un disolvente. Los disolventes que pueden emplearse para tal fin incluyen los disolventes orgánicos, como por ejemplo el cloruro de metileno, el cloroformo, el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetilformamida o
25. el acetonitrilo, así como el agua.

30. En otro de sus aspectos, este invento se refiere a la preparación de derivados de hidrazinas heterocíclicas de la anterior fórmula I por condensación de un derivado funcional reactivo de un ácido de la anterior fórmula II, como por



248267

ejemplo un éster, un haluro, un anhídrido o una amida del mismo, con una hidrazina substituída de la anterior fórmula III. La condensación se efectúa de preferencia calentando juntos los componentes de la reacción.

5. Otro método para preparar las nuevas hidrazidas ácidas substituídas consiste en calentar una sal formada a base de un ácido de la anterior fórmula II y una hidrazina substituída de la anterior fórmula III.

10. Otro método para preparar los productos objeto de este invento consiste en hacer reaccionar la hidrazida de un ácido de la anterior fórmula II con un compuesto de carbonilo y en reducir simultánea o consecutivamente la hidrazona resultante del compuesto de carbonilo, con lo cual pueden reducirse también otros grupos no saturados. La reducción puede llevarse a
15. cabo por hidrogenación catalítica en un disolvente inerte y en presencia de catalizadores como el óxido de platino, paladio sobre carbón y similares; o por reacción con compuestos complejos metálicos, como hidruro de litio y aluminio, hidroborato sódico, etc. Una modificación de este método consiste en
20. tratar la hidrazona formada con un compuesto Grignard, de preferencia haluro metílico o etílico de magnesio, e hidrolizar el producto así formado. Los compuestos de carbonilo que cabe emplear en este método incluyen, por ejemplo, la acetona, la metiletilcetona y el benzaldehído.

25. Las hidrazidas ácidas substituídas obtenidas en virtud de este invento y mediante sus procedimientos forman sales bien definidas con los ácidos inorgánicos, por ejemplo con los ácidos hidrohálicos tales como el clorhídrico, el bromhídrico y el yodhídrico; con otros ácidos minerales, tales como el
30. sulfúrico, el fosfórico y el nítrico; y asimismo con ácidos



248267

- orgánicos, tales como el tartárico, el cítrico, el canfosulfónico, el etanosulfónico, el salicílico, el ascórbico, el maleico, el mandélico y similares. Sales preferidas son los hidratos de halogenuro, en particular los clorhidratos. Las sales ácidas de adición se preparan convenientemente haciendo reaccionar la hidrazida ácida substituída con un exceso del ácido apropiado, de preferencia en un disolvente inerte.

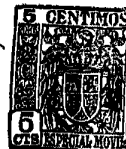
5. Los compuestos de este invento son inhibidores de las aminooxidasas; algunos de ellos muestran notable actividad antidepresora y actúan como aumentadores de peso en los casos de caquexia. Constituyen, por lo tanto, valiosos agentes terapéuticos.

10. En los ejemplos que se dan a continuación y que sirven para ilustrar el invento, todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

- Se calientan al reflujo durante 2 horas 250 g de hidrazida del ácido tiofeno-2-carboxílico en 1000 cc de acetona. Luego se evapora hasta sequedad la mezcla de la reacción en vacío. El residuo, hidrazina 1-(2-tenoil)-2-isopropilidénica, se cristaliza de acetona-éter de petróleo; punto de fusión 108-109°.

20. 130 g de la hidrazina 1-(2-tenoil)-2-isopropilidénica obtenida antes se hidrogenan en 1000 cc de etanol en presencia de 6 g de óxido de platino y 30 g de carbón activado a 40° y 20 atmósferas de presión de hidrógeno hasta que se ha absorbido una proporción de hidrógeno equivalente. Se separa luego de la mezcla reaccional el catalizador, por filtración, y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo cristalino, hidrazina 1-(2-tenoil)-2-isopropílica, se recrystaliza de éter de
- 25.
- 30.



24827
petróleo-acetato de etilo; punto de fusión 110-111°.

E J E M P L O 2.

5. 4,2 g de hidrazina 1-(3-tenoil)-2-isopropilidénica (producida a base de hidrazida del ácido tiofeno-3-carboxílico por tratamiento al reflujo con acetona según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, de punto de fusión 121°, se disolvieron en 50 cc de etanol y se hidrogenaron en presencia de 0,3 g de óxido de platino y 2 g de carbón activado según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El producto de la hidrogenación,
10. hidrazina 1-(3-tenoil)-2-isopropilica, después de la recristalización de éter fundió a 123°.

E J E M P L O 3.

15. 12,8 g de ácido tiofeno-2-carboxílico se disolvieron en 300 cc de acetonitrilo, se trataron con 10,1 g de trietilamina y 15,85 g de monoclórhidrato de bencilhidrazina y luego se removió el todo durante 1/2 hora. Se agregaron 20,63 g de dicitclohexilcarbodiimida y se mantuvo la temperatura al principio por debajo de 30° por ligera refrigeración. Después de agitar durante 4 horas, se separó por filtración la urea
20. N,N'-dicitclohexilica precipitada y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo en éter y se extrajo exhaustivamente la solución etérea con ácido clorhídrico 3n.

25. Se ajusto el extracto al pH 9-10 por la adición de solución concentrada de hidróxido sódico y luego se extrajo con éter. Se concentró el extracto etéreo y se cristalizó el residuo de benceno-éter de petróleo. El producto, 1-(2-tenoil)-2-bencilhidrazina, fundió a 114-115°.

E J E M P L O 4.

Se preparó hidrazina 1-(2-pirroil)-2-isopropilidénica,

24826



de punto de fusión 182°, tratando al reflujo hidrazida del ácido pirrol-2-carboxílico con acetona según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Se disolvieron en 1000 cc de etanol 10 g de la hidrazina 1-(2-pirroil)-2-isopropilidénica y se

5. hidrogenaron en presencia de 0,5 g de óxido de platino a la temperatura ambiente y a presión normal hasta que se hubo absorbido una proporción de hidrógeno equivalente. El producto de la hidrogenación cristalizó parcialmente y se disolvió calentando ligeramente la mezcla reaccional. Luego se separó

10. por filtración el catalizador. Se concentró el filtrado y el producto, hidrazina 1-(2-pirroil)-2-isopropílica, cristalizó en forma de agujas finas, de punto de fusión 211-212°.

E J E M P L O 5.

Se disolvieron en 50 cc de alcohol 14 g de hidrazida del ácido tiofeno-2-carboxílico y se trataron al reflujo durante

15. 5 horas con 13 g de bencilmetilcetona. Al refrigerar a 0°, el producto, 1-(2-tenoil)-2-(1-bencil-etiliden)-hidrazina, cristalizó y presentó un punto de fusión de 136-138°.

23 g de la 1-(2-tenoil)-2-(1-bencil-etiliden)-hidrazina así obtenida se disolvieron en 700 cc de éter absoluto y se

20. trataron lentamente, mientras se agitaba y se refrigeraba con agua helada, con una solución de 2,6 g de hidruro de litio y aluminio en 50 cc de éter absoluto. Luego se continuó la agitación durante 5 horas, dejando que la temperatura subiera

25. hasta 20°. Se agregaron con precaución 7 cc de agua y se trató la mezcla al reflujo durante 30 minutos. Se separó por filtración el material no disuelto y se volvió a hervir con éter. Se filtró la solución etérea, se unieron y concentraron los filtrados y se trató por tres veces el residuo con 300 cc de

26M
248267

- lejía de sosa 3n. Se ajustaron los extractos alcalinos a un pH 8-9 por medio de ácido clorhídrico concentrado y se recogió en éter el aceite que se separó. Se secó la solución etérea y se la trató con ácido clorhídrico alcohólico, con lo que se separó un producto cristalino, el cual fue filtrado y recristalizado del alcohol. El producto, clorhidrato de 1-(2-tenoil)-2-(1-bencil-etil)-hidrazina, fundió a 233-235°.
- En una mezcla de agua y éter se agitó el clorhidrato así obtenido con la cantidad de lejía de sosa necesaria para ajustar la capa de agua a un pH 8-9. Luego se separó la capa de agua, se secó y se concentró. La destilación a 145°/0,005 mm dio el producto 1-(2-tenoil)-2-(1-bencil-etil)-hidrazina en forma de un aceite incoloro.
- Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos anteriores, pueden prepararse también los compuestos que a continuación se exponen:
- 1-(2-tenoil)-2-etil-hidrazina, 1-(2-tenoil)-2-n-butil-hidrazina, 1-(2-tenoil)-2-butil sec.-hidrazina, 1-(2-tenoil)-2-butil-hidrazina terciaria, 1-(5-cloro-2-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(5-cloro-2-tenoil)-2-n-butilhidrazina, 1-(5-cloro-2-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(3-metil-2-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(3-metil-2-tenoil)-2-ciclopropilhidrazina, 1-(3-metil-2-tenoil)-2-bencil-hidrazina, 1-(4-metil-2-tenoil)-2-n-propilhidrazina, 1-(4-metil-2-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(4-metil-2-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(5-metil-2-tenoil)-2-etilhidrazina, 1-(5-metil-2-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(5-metil-2-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(4,5-dibromo-2-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(4,5-dibromo-2-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(3-tenoil)-2-n-butilhidrazina, 1-(3-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(2-bromo-3-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(2-



26M
248267

- bromo-3-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(2-metil-5-metoxi-3-tenoil)-2-isopropilhidrazina, 1-(2-metil-5-metoxi-3-tenoil)-2-bencilhidrazina, 1-(2-pirroil)-2-etilhidrazina, 1-(2-pirroil)-2-butilhidrazina secundaria, 1-(2-pirroil)-2-bencilhidrazina,
- 5. 1-(1-metil-2-pirroil)-2-isopropilhidrazina, 1-(1-metil-2-pirroil)-2-n-butilhidrazina, 1-(1-metil-2-pirroil)-2-bencilhidrazina, 1-(1-etil-2-pirroil)-2-etilhidrazina, 1-(1-etil-2-pirroil)-2-isopropilhidrazina, 1-(1-etil-2-pirroil)-2-bencilhidrazina, 1-(3,5-dimetil-2-pirroil)-2-isopropilhidrazina,
- 10. 1-(3,5-dimetil-2-pirroil)-2-n-butilhidrazina, 1-(3,5-dimetil-2-pirroil)-2-butilhidrazina terciaria, 1-(3,5-dimetil-2-pirroil)-2-bencilhidrazina, 1-(3,5-dimetil-4-bromo-2-pirroil)-2-isopropilhidrazina, 1-(3,5-dimetil-4-bromo-2-pirroil)-2-bencilhidrazina, 1-(3-pirroil)-2-isopropilhidrazina, 1-(3-pirroil)-
- 15. -2-butilhidrazina secundaria, 1-(3-pirroil)-2-bencilhidrazina, 1-(2,5-dimetil-3-pirroil)-2-etilhidrazina, 1-(2,5-dimetil-3-pirroil)-2-isopropilhidrazina, 1-(2,5-dimetil-3-pirroil)-2-bencilhidrazina, 1-(1,2,5-trimetil-3-pirroil)-2-isopropilhidrazina, 1-(1,2,5-trimetil-3-pirroil)-2-butilhidrazina terciaria,
- 20. 1-(1,2,5-trimetil-3-pirroil)-2-bencilhidrazina.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.



.10.

26 3267 9

NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 57 616, depositada el día 28 de Marzo de 1.958:

5. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de hidrazinas heterocíclicas y sus sales, el cual comprende la condensación de un ácido de la fórmula general



en la cual

10. R_1 representa un radical tiófeno, pirrólico o N-alkilpirrólico que puede llevar substituyentes de halógeno, alkilo, alcoxi o alkilmercapto establecidos en C,
- con una hidrazina substituída de la fórmula general



en la cual

15. R_2 representa un radical aralkilo, un radical hidrocarburo alicíclico con no más de 7 átomos de carbono o un radical hidrocarburo alifático saturado, de cadena recta o ramificada, provisto de no más de 7 átomos de carbono,
20. en presencia de una carbodiimida N,N'-bisubstituída y, si se desea, la conversión del producto de condensación en una sal.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual la condensación se efectúa a una temperatura entre 15° y 30°, y si se desea en un disolvente.

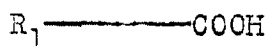
248267



.11.

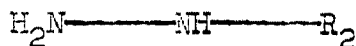
3. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual la condensación se efectúa en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

5. Procedimiento según la reivindicación 1 para la obtención de nuevas hidrazidas ácidas substituídas, el cual comprende la condensación de un derivado funcional reactivo de un ácido de la fórmula general



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

10. con una hidrazina substituída de la fórmula general



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

y, si se desea, la conversión del producto de condensación en una sal.

15. 5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 4, en el cual el derivado funcional reactivo de ácido que se emplea es un éster, un halogenuro, la amida o un anhídrido.

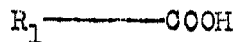
20. 6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 5, en el cual la hidrazina substituída es isopropilhidrazina o bencilhidrazina.

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



248267

fórmula



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

con un compuesto de carbonilo de la fórmula general

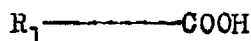


- 5. en la cual R_2' representa un miembro escogido entre el grupo compuesto por radicales hidrocarburos alifáticos divalentes provistos de no más de 7 átomos de carbono, por radicales alquilidenos de cadena recta o ramificada provistos de no más de 7 átomos de carbono, y por radicales aralquilidenos,
- 10. la reducción de la hidrazona resultante y, si se desea, la conversión de la hidrazida resultante en una sal.

- 8. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 7, en el cual la reducción se efectúa por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador.
- 15.

9. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 7, en el cual se emplea como catalizador óxido de platino.

- 10. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de nuevas hidrazidas ácidas substituídas, el cual comprende la condensación de la hidrazida de un ácido de la fórmula
- 20.



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

- 25. con un compuesto de carbonilo de la fórmula general



26 MAR



.13.

248267

en la cual R_2' representa un miembro escogido entre el grupo compuesto de radicales hidrocarburos alicíclicos divalentes provistos de no más de 6 átomos de carbono, de radicales alquilidenos de cadena recta o ramificada provistos de no más de 6 átomos de carbono, y de radicales aralquilidenos,

el hacer reaccionar la hidrazona resultante con un compuesto Grignard, la hidrolización del producto de adición resultante y, si se desea, la conversión de la hidrazida así formada en una sal.

11. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 10, en el cual R_2 representa bencilo, o un radical hidrocarburo alicíclico provisto de no más de 7 átomos de carbono, o un radical hidrocarburo alifático saturado, de cadena recta o ramificada, provisto de 7 átomos de carbono a lo sumo.

12. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de hidrazinas heterocíclicas y sus sales.

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

Madrid, a 26 de marzo de 1.959.

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

p. a.

JOSE MARIA BARCELÓ
F. R.

Sb/.ag.