



254637

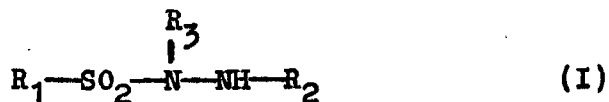
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE HIDRAZIDAS DE ACIDO SULFONICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. Société Anonyme, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

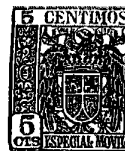
MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a hidrazidas de ácido sulfónico, particularmente a las hidrazidas de ácido sulfónico representadas por la fórmula estructural



5. en la cual, R₁ representa un miembro del grupo compuesto de radicales hidrocarburos alifáticos, aromáticos, aralif ticos y heterocíclicos y de productos de substitución halógena de los mismos, y

254637



5. R_2 y R_3 representan cada uno un miembro del grupo compuesto de hidrógeno, radicales aralquílicos, radicales hidrocarburos alicíclicos que no tienen más de 7 átomos de carbono y radicales hidrocarburos alifáticos saturados que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, siendo uno por lo menos de dichos radicales R_2 y R_3 distinto al hidrógeno,

y a un procedimiento para la fabricación de estos compuestos.

10. En particular, R_1 representa en la fórmula anterior un radical saturado de cadena recta o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, amilo, hexilo y similares, un radical arilo, tal como fenilo, naftilo, etc., un radical aralquilo, tal como bencilo, 1-feniletilo, 1-bencil-etilo, fenilisopropilo, etc, un radical alquilfenilo, tal como toloilo, etilfenilo, etc, o un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros, tal como tienilo, piridilo, etc. R_2 y R_3 representan de preferencia radicales fenilalquilo, tal como bencilo, 1-feniletilo, 1-bencil-etilo, etc., radicales cicloalquilos tales como ciclopropilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, etc., y radicales alquilos inferiores, tal como isopropilo, butilo secundario, butilo terciario, etc.
- 15.
- 20.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse condensando un compuesto que tenga la fórmula general



25. en la cual X representa un miembro del grupo compuesto del halógeno, aciloxi, sulfoniloxi o amino, y R_1 tiene el mismo significado expresado antes,

3- 254637



con hidrazina, un agente productor de hidrazina o con una hidrazina substituída que tenga la fórmula general



en la cual R_2 y R_3 tienen el mismo significado expresado antes,

5. introduciendo, si es necesario, un substituyente R_2 diferente del hidrógeno por reacción con el compuesto carbonilo correspondiente y reducción de la hidrazona formada, e introduciendo, si es necesario, un substituyente R_3 distinto del hidrógeno por conversión de la hidrazida en una sal metálica
10. y tratamiento de la última con un agente que suministre un radical R_3 .

15. La reacción de un compuesto de fórmula II con hidrazina, un agente que ceda hidrazina o un compuesto de fórmula III, se efectúa de preferencia en un disolvente, por ejemplo benceno, alcohol o agua. Es ventajoso que un compuesto de fórmula II sea un halogenuro substituído de ácido sulfónico, especialmente el cloruro. El halogenuro de hidrógeno formado en la reacción con hidrazina o sus productos de substitución se extraen, de preferencia, por la adición de un
20. agente ácido fijador tal como la piridina, el hidróxido sódico, etc. Un exceso de reactivo hidrazínico puede servir como agente ácido fijador.

25. Empleando un compuesto hidrazínico monosubstituído para reaccionar con el compuesto de sulfonilo, se obtiene una hidrazida de ácido sulfónico N^1 - o N^2 - substituída, se



gún los substituyentes de los reactivos respectivos.

Se ha descubierto que en presencia de un substituyente de cadena ramificada de la hidrazina, por ejemplo grupos isopropilo o 1-benciletilo, el grupo de ácido sulfónico se junta predominantemente con el átomo de nitrógeno no substituído. Sin embargo, empleando bencilhidrazina o etilhidrazina, la sulfonilación ocurre principalmente en el mismo átomo de nitrógeno de la hidrazina en que está ya fijado un substituyente. Dado que únicamente son capaces de formar sales alcalinometálicas los derivados de hidrazina en que el átomo de nitrógeno que contiene el grupo sulfonilo lleva un átomo adicional de hidrógeno, las hidrazidas de ácido sulfónico N¹- y N²- substituídas pueden separarse fácilmente.

Las hidrazidas de sulfonilo no substituídas en el segundo átomo de nitrógeno pueden convertirse con un compuesto de carbonilo, de preferencia en un disolvente orgánico inerte tal como el etanol o el benceno, para formar hidrazonas. Las hidrazonas intermedias así formadas pueden convertirse, por reducción, en compuestos de la fórmula I. La reducción puede efectuarse por tratamiento con hidruro de litio y aluminio en solución etérea, con borohidruro sódico o potásico en alcohol acuoso o por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo de paladio-carbono.

En las hidrazidas de sulfonilo en las cuales R₃ representa hidrógeno, puede introducirse un substituyente adicional por conversión del compuesto en una sal metálica y tratamiento con una substancia que proporcione un radical R₃ diferente del hidrógeno. La conversión del compuesto en su sal metálica, por ejemplo en sal alcalinometálica, se efectúa por tratamiento con hidróxido sódico, etilato sódico-

- 5 - 254637



co, hidruro sódico, amida potásica, etc. El compuesto metálico se trata luego con un compuesto reactivo, por ejemplo un halogenuro o un éster de ácido arilsulfónico.

5. Si en la fórmula I R₃ representa hidrógeno, se obtienen por tratamiento con bases inorgánicas u orgánicas, por ejemplo carbonatos e hidróxidos alcalinometálicos o metaloalcalinotérreos tales como el hidróxido sódico, el carbonato cálcico, alcanolaminas como la etanolamina, o alquilendiaminas, como la etilendiamina, etc., las sales correspondientes.

10. Los productos obtenidos en conformidad con este invento inhiben la monoaminooxidasa. Presentan notable actividad antidepresora y aumentan el peso en los casos de caquexia. Son sumamente útiles en la psicoterapia para el tratamiento de los estados de depresión o alenación. Pueden administrarse oralmente o parenteralmente, incorporando la hidrazina en formas de dosificación farmacéutica convencionales.

15.

Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar este invento, sin limitarlo por ello. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

20. EJEMPLO 1.

Se agregaron a porciones 28 gramos de cloruro de p-toluensulfonilo a una solución de 22,2 gramos de hidrazina isopropílica y 300 cc de benceno. Después de 2 horas se separó por filtración, bajo succión, el clorhidrato precipitado de hidrazina isopropílica, se lavó con agua por tres veces la solución bencénica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró en el vacío. El residuo aceitoso se trituró con éter y los cristales que se formaron fueron separados filtrando bajo succión. El producto, hidrazina 1-p-toluensulfónil-2-isopropílica, se recrystalizó en una pequeña cantidad

25.

30.

254637



de tolueno; punto de fusión, 96-98°.

E J E M P L O 2.

5. Se trataron 24,4 gramos de hidrazina bencílica con 19 gramos de cloruro p-toluensulfónico en 250 cc de benceno, tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se separó por filtración, bajo succión, el precipitado, se extrajo el clorhidrato de hidrazina bencílica lavando con agua y se cristalizó el residuo en dioxano. El producto, hidrazina 1-p-toluensulfonil-1-bencílica, fundió a 125-126°.

10. Se preparó, conforme al mismo procedimiento, hidrazina 1-p-clorobencensulfonil-1-bencílica, de punto de fusión 111-112°, empleando cloruro p-clorobencensulfónico en lugar de cloruro p-toluensulfónico.

E J E M P L O 3.

15. Se instiló lentamente en una solución de 19 g de cloruro p-toluensulfónico en 55 cc de benceno, con agitación, una solución de 30 g de hidrazina 1-benciletílica en 15 cc de benceno. Se dejó reposar la mezcla hasta el día siguiente. Se filtró bajo succión el clorhidrato de (1-benciletil)-
20. -hidrazina precipitado y se lavó con agua por tres veces la capa bencénica. Luego se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El residuo cristalizó después de trituración con éter enfriado con hielo. El producto, 1-p-toluensulfonil-
25. -2-(1-benciletil)-hidrazina, se recrystalizó en una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono; punto de fusión, 96-98°.

E J E M P L O 4.

30. Se disolvieron en 250 cc de alcohol, con calentamiento a 50-60°, 91 g de cloruro p-toluensulfónico. Se agregó a porciones una mezcla, enfriada con hielo, de 65 cc de hidrato de hidrazina al 80% y 100 cc de alcohol. A fin de

-7- 254637 300



5. evitar que la reacción se desarrollara demasiado vigorosamente, de cuando en cuando se enfrió la mezcla reaccionante con agua helada. Al cabo de dos horas se filtró la mezcla, bajo succión, y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de alcohol enfriado por hielo y un gran volumen de agua. La hidrazida de ácido p-toluensulfónico que así se obtuvo fundió a 109-111°.

10. Se hirvieron al reflujo durante 3 horas 40 g. de hidrazida de ácido p-toluensulfónico y 500 cc de acetona. Se dejó cristalizar la mezcla en el refrigerador hasta el día siguiente y luego se filtró, bajo succión, y se lavó con una gran cantidad de éter. La 1-p-toluensulfonil-2-isopropilidenedhidrazina así obtenida fundió a 159-160°.

15. Se disolvieron en 500 cc de dioxano 45 g de 1-p-toluensulfonil-2-isopropilidenedhidrazina y se hidrogenaron en presencia de 20 g de negro de platino al 5%. La hidrogenación se desarrolló muy lentamente y se detuvo por completo cuando estuvo absorbido el 75% aproximadamente de la cantidad teórica de hidrógeno.

20. Se separó por filtración el catalizador y se evaporó en vacío el filtrado, con lo cual quedó un residuo bruto que tenía un punto de fusión incierto de 60 a 90°. Se purificó el producto bruto hirviendo el material con una pequeña cantidad de tolueno y con ello el material inicial no usado quedó sin disolver. Se filtró la mezcla mientras estaba caliente y se enfrió a 0° el filtrado. Después de enfriar, cristalizó 1-p-toluensulfonil-2-isopropilhidrazina; punto de fusión, 96-98°.

E J E M P L O 5.

30. Se instiló lentamente en una solución de 24,4 g de

254637



- bencilhidrazina en 250 cc de benceno, con agitación, una solución de 7,6 cc de cloruro metansulfónico y 50 cc de benceno. Se dejó reposar la mezcla hasta el día siguiente y luego se separó el clorhidrato precipitado de bencilhidrazina filtrando bajo succión. Se lavó con agua por tres veces la solución bencénica. Después de secar sobre sulfato sódico, se concentró en vacío y el residuo fué triturado con una mezcla de éter y éter de petróleo (2:1). El producto, 1-metansulfonil-1-bencilhidrazina, cristalizó en una pequeña cantidad de tetracloruro de carbono; punto de fusión, 54-57°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 6.

- Se preparó, de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, 1-metansulfonil-2-(1-benciletil)-hidrazina, de punto de fusión 108-109°, empleando 30 g de (1-benciletil)-hidrazina en lugar de bencilhidrazina.
- 15.

E J E M P L O 7.

- Se preparó, en conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, 1-(tiofen-2-sulfonil)-2-bencilhidrazina, haciendo reaccionar 24,4 g de bencilhidrazina con 18,25 g de cloruro tiofen-2-sulfónico. Se separó el precipitado por filtración, bajo succión, se extrajo el hidrocloreto de bencilhidrazina mediante lavado con agua y se cristalizó el residuo en éter; punto de fusión, 100-101°.
- 20.

-9-

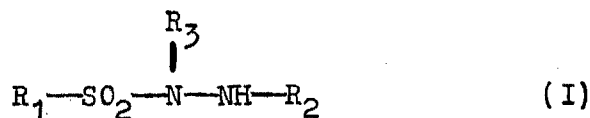
254637



N O T A

Descrito el invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 67 904, depositada el día 31 de Diciembre de 1.958:

- 1. Procedimiento para la fabricación de hidrazida
- 5. de ácido sulfónico representada por la fórmula general



- en la cual R_1 representa un miembro del grupo compuesto de radicales hidrocarburos alifáticos, aromáticos, aralifáticos y heterocíclicos, y productos de sustitución halogenada de los mismos, y
 - 10. R_2 y R_3 representan cada uno un miembro del grupo compuesto de hidrógeno, radicales aralquílicos, radicales hidrocarburos alicíclicos que no tengan más de 7 átomos de carbono y radicales hidrocarburos alifáticos saturados que no tengan más de 2 a 7 átomos de
 - 15. carbono, siendo uno por lo menos de dichos radicales R_2 y R_3 distinto del hidrógeno,
- procedimiento que comprende el condensar un compuesto dotado de la fórmula general



en la cual X representa un miembro del grupo compues-

254637



to de halógeno, aciloxi, sulfoniloxi o amino y R_1 tiene el mismo significado expresado antes, con hidrazina, un agente productor de hidrazina o con una hidrazina substituída que tenga la fórmula general



5. en la cual R_2 y R_3 tienen el mismo significado expresado antes,
- introduciendo, si es necesario, un substituyente R_2 distinto del hidrógeno por medio de reacción con el correspondiente compuesto carbonilo y reducción de la hidrazona formada, e
10. introduciendo, si es necesario, un substituyente R_3 diferente del hidrógeno por conversión de la hidrazida en una sal metálica y tratamiento de esta última con un agente que suministre un radical R_3 .
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el
15. cual el producto de condensación se transforma en una sal alcalinometálica por medio de un derivado alcalinometálico tal como un hidróxido, un alcoholato, un hidruro o una amida, y se trata la sal metálica con un éster reactivo tal como un éster o un halogenuro de ácido arilsulfónico.
20. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el cual se emplea como material de partida un derivado reactivo del ácido p-toluensulfónico, ácido p-clorobencensulfónico, ácido metansulfónico o ácido tiofen-2-sulfónico.
4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3,
25. en el cual se emplea hidrazina isopropílica, hidrazina bencílica o hidrazina 1-bencilétilica.

254637



5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, el cual comprende el introducir el grupo isopropílico, bencílico o 1-benciletílico en el producto de condensación.

5. 6. Procedimiento para la fabricación de hidrazidas de ácido sulfónico.

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

10.

Madrid, a 30 de Diciembre de 1.959.

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

p. a.

JAVIER IZERRA GONZALEZ

tr: sb
m²: rm
n: .m.m.