

257726



39

257726

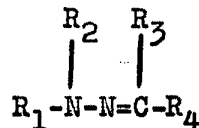
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS DE HIDRAZINA Y SALES DE LOS MISMOS", a favor de la firma suiza F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de hidrazina y a un procedimiento para su fabricación. Más particularmente, el invento se refiere a derivados de hidrazina que tienen la fórmula estructural siguiente:



I

5.

en la cual  $R_1$  representa hidrógeno o acilo,  $R_2$  representa aralquilo o grupos alifáticos o alicíclicos hasta 7 átomos de carbono,  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo y  $R_4$  representa piridilo,



257726

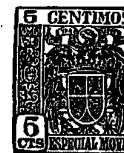
y a sales de dichos compuestos.

En la fórmula I, el símbolo  $R_1$  representa, además de hidrógeno, grupos de ácido carboxílico de la serie alifática, por ejemplo grupos de ácido graso (alcanoilo), tanto inferiores como superiores, hasta 18 átomos de carbono aproximadamente, tales como grupos acetilo, propionilo, butirilo, pivaloilo, palmitoilo y similares: grupos cicloalcanoilo, de preferencia que contienen de 4 a 7 átomos de carbono, tales como los grupos ciclopropanocarbonilo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo y similares, grupos acilo aromáticos monocíclicos, por ejemplo grupos fenilalcanoilo inferiores tales como los grupos benzoilo, fenacetilo y similares, así como también grupos acilo heterocíclicos, de preferencia grupos acilo monoheterocíclicos de 5 a 7 miembros que contienen nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como tenoilo, furoilo, isonicotinoilo, nicotinoilo, picolinoilo y similares, Los grupos acilo pueden contener también substituyentes tales como los halógenos, grupos hidroxilo y grupos alquiltercapto y alcoxi hasta 4 átomos.

$R_2$  representa grupos alquilo inferiores de cadena recta o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y similares, grupos fenilalquilo inferiores tales como bencilo, y grupos cicloalquilo de 3 a 6 carbonos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.  $R_3$  representa grupos alquilo inferiores semejantes a los representados por  $R_2$ .  $R_4$  representa el radical 2-, 3- o 4-piridilo.

Compuestos representativos de los considerados en este invento son los siguientes:

1-isopropil-2- $\left[ \text{piridil}-(2)\text{-metilen} \right]$ -hidrazina



257726

- 1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(3)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-bencil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-isopropil-2- $\sqrt{\text{alfa-piridil-(4)-etilen}}$ -hidrazina  
 5. 1-bencil-2- $\sqrt{\text{alfa-piridil-(4)-etiliden}}$ -hidrazina  
 1-benzoil-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-(4-cloro-benzoil)-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -  
 -hidrazina  
 1-(2-tenoil)-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 10. 1-(2-furoil)-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-pivaloil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-benzoil-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(2)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-p-clorobenzoil-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{piridil-(3)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-benzoil-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{alfa-piridil-(3)-etiliden}}$ -hidrazina  
 15. 1-benzoil-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{alfa-piridil-(2)-etiliden}}$ -hidrazina  
 1-pivaloil-1-isopropil-2- $\sqrt{\text{alfa-piridil-(4)-etiliden}}$ -hidrazina  
 1-benzoil-1-bencil-2- $\sqrt{\text{piridil-(2)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-p-clorobenzoil-1-bencil-2- $\sqrt{\text{piridil-(4)-metilen}}$ -hidrazina  
 1-pivaloil-1-bencil-2- $\sqrt{\text{alfa-piridil-(4)-etiliden}}$ -hidrazina.

20. Los compuestos que se han descrito se producen conden-  
 sando un compuesto de la fórmula



en la cual  $R_1$  tiene el mismo significado de antes y  
 $R_5$  representa hidrógeno, aralquilo o grupos alicíclicos  
 o alifáticos hasta 7 átomos de carbono,

25. con un compuesto de carbonilo de la fórmula



en la cual  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado que en  
 la fórmula I,



257726

acilando, si se desea, la hidrazona resultante en el caso de que  $R_1$  represente hidrógeno, introduciendo el radical  $R_2$  en el caso de que  $R_5$  represente hidrógeno y, también si se desea, transformando el producto de reacción en una sal.

5. En la primera etapa del procedimiento se condensa un derivado de hidrazina de la fórmula II con un aldehído o una cetona de la fórmula III, de preferencia en un disolvente inerte tal como el benceno, el etanol, agua o similares, a temperatura ambiente o superior a esta.

10. Si se obtiene en la primera etapa un compuesto no acilado, puede acilarse luego la hidrazona en la segunda etapa por medio de un agente acilante. Pueden emplearse derivados ácidos reactivos tales como los halogenuros ácidos, especialmente cloruros, ésteres o anhídridos. Pueden emplearse también anhídridos ácidos simétricos que contengan dos de los mismos grupos acilo o bien anhídridos mezclados,

15. por ejemplo con ácidos alcanóicos inferiores o monoésteres de ácido carboxílico. También pueden emplearse como agentes acilantes ácidos libres. En este caso, la condensación se lleva a cabo de preferencia en presencia de una carbodiimida disustituída en  $N^1$ ,  $N^2$ . La carbodiimida puede obtenerse, por ejemplo, tratando un derivado disustituído de urea con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina.

20. En la reacción de condensación los correspondientes derivados de urea vuelven a formarse. Empleando de preferencia carbodiimidias sustituidas, por ejemplo  $N^1$ ,  $N^2$ -díciclohexil-carbodiimida, se obtienen derivados de urea en forma de productos secundarios que se separan fácilmente del producto de reacción deseado. La reacción puede efectuarse a temperatura en la escala de 0 a 50°C, de preferencia a temperatura ambiente o ligeramente superior.

25. Cuando se emplea en la primera etapa un material de partida de la fórmula II, en la cual  $R_5$  representa hidrógeno, la hidrazona obtenida como resultado de la condensación con el compuesto de carbonilo se trata con un agente que proporcione el grupo  $R_2$ . La introducción de este sustituyente se

30.



lleva a cabo por reacción con un halogenuro de la fórmula  $R_5\text{-hal}$ , en presencia de un alcoholato alcalinometálico de preferencia etóxido sódico.

5. Los compuestos de la fórmula I forman sales ácidas de adición por reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos y estas sales están también dentro del alcance de este invento. Tales sales incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo hidrohalegenuros como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, etc., sulfato, nitrato, fosfato y similares, y sales orgánicas, por ejemplo oxalato, tartrato, citrato, etc.

10. Los productos descritos anteriormente son inhibidores de las oxidasas monoamínicas. Resultan útiles en psicoterapia para el tratamiento de los estados de depresión o perturbación. Son también útiles en casos de caquexia. La base, o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable, puede administrarse en formas convencionales de dosificación tales como tabletas o pastillas, elixires, suspensiones, inyectables y similares.

15. Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar el invento. Las temperaturas están registradas en grados centígrados.

#### E J E M P L O 1.

20. Se suspendieron en 15 cc de etanol acuoso al 50% 5,54 g de 1-benzoil-1-isopropil-hidrazina y se trataron con una solución de 3,53 g de piridil-(4)-aldehído en 20 cc de etanol al 50%. Se calentó lentamente la suspensión a temperatura ligeramente inferior a la del punto de ebullición y luego se dejó enfriar. Al cabo de 24 horas, se agregaron a la mezcla reaccional 100 cc de agua. Se extrajo con éter la solución acuosa, se secó la solución etérea, se la concentró

25.

30.



257126

y el residuo se cristalizó en agua-metanol (1 : 1). La l-benzoil-1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina fundió a 73-75°.

5. El material de partida, l-benzoil-1-isopropil-hidrazina, se preparó de la manera siguiente:

10. A una solución de 65,6 g de acetato sódico anhidro en 1 litro de etanol acuoso al 50% se agregaron 88 g de clorhidrato de isopropil-hidrazina y luego 84,8 g de benzaldehído. La solución, que al principio era límpida, se volvió pronto turbia. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora y, después de dejarla en reposo durante un breve período de tiempo, se la extrajo con éter. Se lavó el extracto etéreo con solución de bicarbonato sódico y con agua y luego se secó y concentró. El residuo oleoso fué destilado en alto vacío y se obtuvo 15. l-isopropil-2-benziliden-hidrazina; punto de ebullición, 80-84°/0,07 mm.

20. En una solución que contenía 16,2 g de l-isopropil-2-benciliden-hidrazina en 100 cc de benceno absoluto y 50 cc de piridina absoluta, se virtió gota a gota, con exclusión de la humedad, una solución de 14 g de cloruro de benzoilo en 25 cc de benceno absoluto. Se calentó la mezcla a 80° durante unas 2 horas y luego se concentró a temperatura de 40° aproximadamente y presión de 15 mm aproximadamente. El residuo se dirigió con una gran cantidad de agua y el producto parcialmente solidificado se secó sobre arcilla. El producto, l-benzoil-1-25. -isopropil-2-benciliden-hidrazina, se cristalizó en metanol-agua (2 : 1); punto de fusión, 75,5-77°.

30. Se hirvieron al reflujo durante 60 horas una suspensión de 53,2 g de l-benzoil-1-isopropil-2-benciliden-hidrazina en 300 cc de agua, 100 cc de etanol y 10 cc de ácido acético



257726

5. glacial y 12 g de hidrato de hidrazina al 80%, luego se refrigeró con hielo y por último se trató con 67 cc de ácido clorhídrico 3n. La benzalazina precipitada se separó por filtramiento bajo succión. El filtrado acuoso se trató luego con 50 cc de solución amoniacal concentrada. A continuación se concentró esto bajo vacío de agua a 40-50° y se recogió el residuo en cloroformo. Se secó con sulfato sódico la suspensión resultante, se la filtró y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo se secó sobre ácido sulfúrico durante 24 horas, en vacío, y cristalizó en éter de petróleo de bajo punto de ebullición para dar 1-benzoil-1-isopropil-hidrazina; punto de fusión, 56-58°.

E J E M P L O 2.

15. Una solución de 82 g de acetato sódico en 220 cc de agua se agregó a una solución de 110,5 g de clorhidrato de isopropilhidrazina en 150 cc de agua. Luego se añadieron gota a gota 101,7 g de piridil-(4)-aldehído. Después de remover durante 4 horas a temperatura moderadamente elevada, se dejó reposar la mezcla durante varias horas y luego se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con bicarbonato sódico y solución de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo fué purificado por destilación en alto vacío para obtener 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina; punto de ebullición, 110-113°/0,1 mm, punto de fusión, 61-65°.

25. A una solución de 98 g de 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina en 600 cc de benceno absoluto y 300 cc de piridina absoluta se agregó, gota a gota, una solución de 84,3 g de cloruro de benzoilo en 150 cc de benceno absoluto en un período de 1 hora, agitando mientras se excluía la humedad. Luego se calentó la mezcla a ebullición durante 1 1/2 horas aproximadamente. Se separaron por destilación bajo vacío
- 30.



257726

de agua a 40° los disolventes de piridina y benceno presentes. El residuo se recogió en una gran cantidad de agua y la suspensión resultante se extrajo completamente con éter. Se lavó la solución etérea con soluciones de carbonato sódico y cloruro sódico y se secó. A continuación se separó por destilación el éter. El residuo fué cristalizado en agua y metanol (2 : 1), para obtener 1-benzoil-1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina, de punto de fusión 76,5-77,5°.

E J E M P L O 3.

10. Se trató 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina con cloruro de acetilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, para obtener 1-acetil-1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina, de punto de fusión 92,5-95,5° (cristalizado en éter de petróleo, escala de ebullición 80-105°).

E J E M P L O 4.

15. Se aciló 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina con cloruro de p-clorobenzoilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, para obtener 1-(4-cloro-benzoil)-1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina; de punto de fusión 85-87,5° (cristalizado en éter de petróleo, gama de ebullición 80-105°).

E J E M P L O 5.

20. Se aciló 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina con cloruro de 2-tenoilo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, para obtener 1-(2-tenoil)-1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina, que se precipitó repetidamente en etanol-agua y luego cristalizó en éter de petróleo; punto de fusión 79,5-81°.

E J E M P L O 6.

25. Se aciló 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina con clorhidrato de cloruro isonicotínico por el procedimien-

30.



257726

to del Ejemplo 2, para obtener 1-isonicotinoil-1-isopropil-2-  
-piridil-(4)-metilen-hidrazina, de punto de fusión 108-110°  
(cristalizado en éter de petróleo-acetato de etilo, 2 : 1):

EJEMPLO 7.

5. Una solución de 26,1 g de cloruro de 2-furoilo en  
50 cc de benceno absoluto se instiló gota a gota, con agita-  
ción y exclusión de humedad, en una solución de 32,6 g de  
1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina en 200 cc de  
benceno absoluto y 100 cc de piridina absoluta. Se hirvió  
10. suavemente la mezcla durante 1 1/2 horas y se concentró todo  
lo posible a 40° bajo vacío de agua. Se recogió el residuo  
en una pequeña cantidad de etanol y se agitó con una gran  
cantidad de agua helada. El precipitado que se formó se fil-  
tró bajo succión, se disolvió en etanol y volvió a precipi-  
15. tarse por la adición de agua; por último se le cristalizó  
en agua-etanol (2 : 1). La 1-(2-furoil)-1-isopropil-2-piri-  
dil-(4)-metilen-hidrazina fundió a 84-85°.

EJEMPLO 8.

20. Se aciló 1-isopropil-2-piridil-(4)-metilen-hidrazina  
con cloruro de palmitoil por el procedimiento del Ejemplo 7,  
a fin de obtener 1-palmitoil-1-isopropil-2-piridil-(4)-meti-  
len-hidrazina, que se cristalizó repetidamente en mezcla de  
agua-etanol y fundió a 50-54°.

25. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser  
desarrolla en otras formas de realización que difieran en de-  
talle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales al-  
canzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues,  
realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por que-  
dar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivin-  
30. dicaciones.

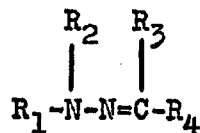


257726

N O T A

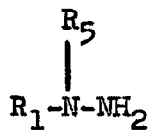
Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente suiza Nº 72.778 de 30 de abril de 1959.

5. 1. Procedimiento para la fabricación de derivados de hidrazina y sales de los mismos, cuyos derivados responden a la fórmula



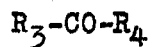
10. en la cual  $R_1$  representa hidrógeno o acilo,  $R_2$  representa aralquilo o grupos alifáticos o alicíclicos hasta 7 átomos de carbono,  $R_3$  representa hidrógeno o alquilo y  $R_4$  representa piridilo,

caracterizado por el hecho de condensar un compuesto de la fórmula



15. en la cual  $R_1$  tiene el mismo significado de antes y  $R_5$  representa hidrógeno, aralquilo o grupos alifáticos o alicíclicos hasta 7 átomos de carbono,

con un compuesto de carbonilo de la fórmula



en la cual  $R_3$  y  $R_4$  tienen el mismo significado de antes;



257726

el acilar, si se desea, la hidrazona resultante en el caso de que  $R_1$  representa hidrógeno, el introducir el radical  $R_2$  en el caso de que  $R_5$  represente hidrógeno y, si se desea, el transformar el producto de reacción en una sal ácida de adición.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se condensa con un aldehído de piridina una l-acil-l-isopropil-hidrazina.

3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se condensa con un aldehído de piridina una l-acil-l-bencil-hidrazina.

4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 y 2, en el cual se condensa con piridil-(4)-aldehído una l-benzoil-l-isopropil-hidrazina.

5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual un aldehído de piridina se condensa con una hidrazina de la fórmula



en la cual  $R_2$  tiene el mismo significado indicado antes.

6. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 5, el cual comprende el acilar la hidrazona resultante.

7. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 5 y 6, en el cual se emplea isopropil-hidrazina o bencil-hidrazina.

8. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 6 y 7, en el cual se emplea como agente acilante un halogenuro de benzoilo



257726

9. Procedimiento para la fabricación de derivados de hidrazina y sales de los mismos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 29 de abril de 1.960.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. SOCIETE ANONYME.

p. a.

Handwritten signature and name: F. Hoffmann-La Roche & Co. S.A.

R/pp.