

259482

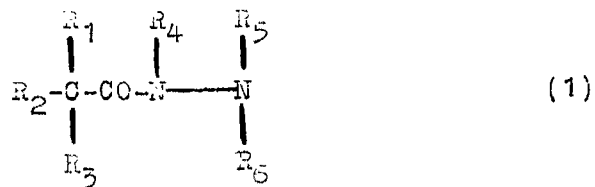
PATENTE
DE
INVENCION

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a hidrazidas ácidas substituí-
das que tienen la fórmula



5. en la cual R_1 y R_2 representan individualmente grupos alquilo inferiores o se juntan para formar un residuo de alquileo inferior, R_3 represente hidrógeno o alquilo inferior, R_4 represente hidrógeno, alquilo inferior,



259482

- alqueno inferior, fenilalquilo inferior o cicloalquilo (cicloalquilo)inferior-alquilo o (cicloalquilo-alquilo inferior)-alquilo inferior derivados de grupos hidrocarburos alicíclicos dotados de 3 a 6 átomos de carbono y R_5 y R_6 representan cada uno alquilo inferior, alqueno inferior, fenilalquilo inferior o cicloalquilo-(cicloalquilo)inferior-alquilo o (cicloalquilo-alquilo inferior)-alquilo inferior derivados de grupos hidrocarburos alicíclicos dotados de 3 a 6 átomos de carbono, mientras uno, a lo sumo, de los substituyentes representados por R_4 , R_5 y R_6 es un grupo fenilalquilo inferior,

y a sales de dichos compuestos.

- Los grupos de la fórmula anterior representados por R_1 , R_2 y R_3 constituyen grupos alifáticos saturados de cadena recta o cadena ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, butilo terciario, amilo, etc. Además, los grupos R_1 y R_2 pueden estar unidos entre sí formando una mitad de alqueno inferior que, junto con el átomo de carbono al que están unidos (adyacente al grupo carbonilo), forma un grupo alicíclico dotado de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano y especialmente ciclopropano. R_4 , R_5 y R_6 representan grupos de alquilo inferior y grupos alicíclicos del mismo tipo descrito, así como grupos de alqueno inferior tales como alilo, butenilo y similares, y grupos de fenilalquilo inferior tales como bencilo, alfa-metilbencilo, feniletilo y similares. Los grupos alicíclicos pueden también llevar substituyentes de alquilo inferior y estar unidos con el átomo de nitrógeno por medio de un grupo de alquilo inferior.



259482

- Uno, a lo sumo, de los símbolos R_4 , R_5 o R_6 represente un grupo fenilalquilo inferior en un compuesto dado, mientras los dos símbolos restantes representan otros substituyentes como los que se han definido antes. Substituyentes especialmente preferidos que representan los símbolos R_4 , R_5 y R_6 son etilo, isopropilo, butilo secundario o bencilo. Desde el punto de vista farmacológico, las hidrazidas derivadas del ácido trimetilacético o del ácido 1-metil-ciclopropancarboxílico y en las cuales R_4 representan hidrógeno, uno de los grupos R_5 y R_6 representa un grupo alquilo inferior y el otro presente un grupo alquilo inferior, son especialmente útiles.

Hidrazidas ácidas representativas de este invento son las siguientes:

- 1-trimetilacetil-2,2-diisopropilhidrazina
15. 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-etil-2-butilhidrazina
 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-etil-2-bencilhidrazina
 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-bencil-2-isopropilhidrazina
 1-trimetilacetil-2-bencil-2-isopropilhidrazina
 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-bencil-2-ciclopropilhidrazina
20. 1-(etildimetilacetil)-2-bencil-2-ciclopropilmetil-hidrazina
 1-(dietilmetilacetil)-2-ciclopentil-2-fenilhidrazina
 1-ciclopentancarboxil-2-bencil-2-isopropilhidrazina
 1-trietilacetil-2-isobutil-2-alfa-metilbencilhidrazina
 1-trimetilacetil-2-alil-2-bencilhidrazina
25. 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-isopropil-2-(alfa-metilfenetil)-hidrazina
 1-trimetilacetil-1,2,2-triisopropilhidrazina
 1-(1-metilciclopentancarboxil)-2-bencil-1,2-diisopropilhidrazina
30. 1-trimetilacetil-1-alil-2-bencil-2-isopropilhidrazina



259482

- 7-(1-metilciclopropencarbonil)-1-bencil-2,2-diisopropilhidrazinas
- 1-trimetilsacetil-2-bencil-1,2-dietilhidrazinas
- 1-trimetilsacetil-2,2-dietil-1-fenetilhidrazinas
9. 1-(1-metilciclopropencarbonil)-2-etil-2-butil-1-(alfa-metilfenil)-hidrazinas
- 1-isobutiroil-2-bencil-2-isopropilhidrazinas
- 1-ciclopropencarbonil-2-etil-2-butilhidrazinas
- 1-ciclohexencarbonil-2-aliil-2-etilhidrazinas
10. 1-(2-metilvaleroil)-1-bencil-2,2-diisopropilhidrazinas.

Los compuestos de la clase antes descrita pueden producirse en general haciendo reaccionar un ácido de la fórmula



o un derivado funcional reactivo del mismo, con una hidrazina de la fórmula



19. en la cual R_7 , R_8 y R_9 representen cada uno hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, fenilalquilo inferior o cicloalquilo, (cicloalquilo)-alquilo inferior o (alquilo inferior-cicloalquilo)-alquilo inferior derivados de grupos hidrocaburos alicíclicos dotados de 3 a 6 átomos de carbono, siendo uno, a lo sumo, de los grupos R_7 , R_8 o R_9 fenilalquilo inferior,
- 20.



259482

y luego, si se desea, reduciendo cualquier enlace doble y/o introduciendo substituyentes adicionales representados por R_4 , R_5 o R_6 que no estén todavía en la molécula. La reacción del compuesto ácido con la hidrazina de fórmula III se lleva a cabo empleando proporciones aproximadamente equimolares de los reactivos en un disolvente inerte.

- Si se emplea un ácido libre de fórmula II para reaccionar con una hidrazina monosustituída o un derivado de hidrazina disustituída que contenga uno o dos substituyentes en el mismo nitrógeno, la condensación se lleva a cabo de preferencia en presencia de una N,N'-carbodiimida. Puede emplearse una carbodiimida cualquiera para la reacción de condensación, ya que los grupos unidos al radical carbodiimida no interfieren con la reacción principal. Grupos ilustrativos que puedan unirse al radical carbodiimida incluyen los grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo y similares, grupos cicloalquilo tales como el ciclohexilo y similares, y grupos aromáticos tales como toluilo, bencilo y similares. Se prefiere la N,N'-diciclonexil-carbodiimida. Tales carbodiimidas disustituídas pueden producirse, por ejemplo, tratando una urea disustituída con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina. Durante la reacción, la carbodiimida se convierte en un derivado uréico. Empleando carbodiimidas convenientemente substituídas, se forman como productos secundarios derivados uréicos que pueden separarse fácilmente del producto de reacción. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura entre 0° y 50° , y de preferencia a temperatura ambiente o ligeramente elevada.

- Derivados ácidos reactivos que pueden emplearse son los halogenuros de ácido, en especial el cloruro, los ésteres, como los ésteres de alquilo inferior, o los anhídridos. Pueden



250189

emplécese en hidratos simétricos de ácidos que se forman a base de dos moléculas del ácido que contiene el grupo scilo deseado, lo mismo que en hidratos mixtos, como por ejemplo los formados a base de ácidos alcanosboxílicos interiores o con monoésteres de ácido carbónico.

- 10. Cuando R₂ y/o R₃ en el derivado hidrazínico empleado como material de partida en la primera etapa representen hidrógeno, los grupos R₂ y, o R₃ pueden introducirse en una etapa subsiguiente. La introducción de otros substituyentes puede llevarse a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar la hidrazida de ácido obtenida como resultado de la reacción de condensación con un reactivo que ceda el grupo R₂ o R₃, por ejemplo bromuro de etilo, cloruro de bencilo, yoduro de isopropilo, tosilato de metilo o sulfato de dimetilo, en presencia de una base, por ejemplo un alcoholato alcalinometálico tal como el etóxido sódico, una amida alcalinometálica, un hidruro alcalinometálico, metales alcalinos o una base orgánica terciaria tal como la piridina. Por otra parte, puede acilarse ulteriormente una hidrazida de ácido α^2 -monosustituída, formada en la primera fase, y el grupo scilo secundario puede reducirse selectivamente con hidruro de litio-aluminio. Como ulterior alternativa, es posible también tratar, en la primera etapa de reacción, dos moléculas del ácido o de un derivado reactivo del mismo, con un derivado hidrazínico de la fórmula general



- 20. con lo cual se obtiene un producto N¹, N²-disencilado. Por reducción subsiguiente con hidruro de litio-aluminio, el grupo scilo en el mismo átomo de nitrógeno que el grupo R₃



250482

- se reduce a grupo hidrocarburo. Si tanto R_1 como R_2 representan hidrógeno, puede introducirse otro sustituyente tratando con un compuesto de carbonilo, por ejemplo acetona, metiletilcetona, benzaldehído o similares y reduciendo a continuación la hidrazona formada, por ejemplo mediante hidrogenación catalítica empleando catalizador de platino o de carbón-paladio o por tratamiento con hidruro de litioaluminio. En una etapa adicional, puede hidrogenarse de manera convencional cualquier otro grupo insaturado.
- 5.
10. Las hidrazinas ácidas substituídas de este invento forman sales bien definidas tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos, por ejemplo con los ácidos halogenhídricos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, etc., con otros ácidos minerales tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, y con ácidos orgánicos tales como el ácido tartérico, el ácido cítrico, el ácido cenfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido mandélico, etc. Sales preferidas son los halogenhidrazatos, en especial el clorhidrato. Las sales de adición de ácido pueden producirse tratando el derivado hidrazínico en un disolvente inerte con un exceso del ácido correspondiente a la sal deseada.
- 15.
- 20.
- Los productos de este invento son inhibidores de las oxidasas monoamínicas, que desactivan reguladores fisiológicos tales como la serotonina, la triptamina, la epinefrina, etc., y en consecuencia estimulan el sistema nervioso central. Son útiles como antidepresivos y sirven para aumentar también el peso en los casos de caquexia. El compuesto hidrazínico libre, o una sal de adición de ácido medicinalmente aceptable deri-
- 25.
- 30.



25-9-52

vada del mismo, pueden administrarse oral o parentéricamente en formas convencionales de dosificación sólida o líquidas tales como pastillas, cápsulas, inyectables y similares.

Los ejemplos que se dan a continuación ilustran este invento. Las temperaturas están registradas en escala centígrada.

EJEMPLO 1.

- 10. 10,2 g de ácido trimetilacético, 10,1 g de trietilamina y 15,8 de monohidrato de bencilhidrazina se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente en 300 cc de acetonitrilo. Se agregaron 20,5 g de dicitlonexil-carbodiimida y se agitó la mezcla durante unas 3 horas más, cuidando de que la temperatura de la mezcla reaccional no excediera de 30°.
- 15. Se separó por filtración la dicitlonexil urea precipitada, se evaporó del filtrado el disolvente, en vacío, y se recogió en éter el residuo. La solución etérea se secudió primeramente con solución de bicarbonato sódico. Luego se extrajo la solución varias veces con ácido clorhídrico Zn. Se combinaron los extractos y se ajustaron a pH 7-8 por adición de hidróxido cálcico. Por extracción con éter y evaporación del disolvente, se obtuvo 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina, de punto de fusión 55-59°.
- 20.

- 25. 20,6 g de 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina se disolvieron en 50 cc de alcoholato sódico 2n y se añadieron 13 g de bromuro de isopropilo. Se calentó la mezcla reaccional al reflujo durante 4 horas y luego se concentró en vacío. Se recogió el residuo en éter, se lavó con agua, se secó y se volvió a concentrar. Después de recrystalizar el residuo en acetato de etilo, la 1-trimetilacetil-2-bencil-2-isopropilhidrazina fundió a 138°.
- 30.



255432

EJEMPLO 2.

Se disolvieron 11 g de cloruro de trimetilacetilo en 70 cc de piridina y se agregaron 10,5 g de 1,1-diisopropilhidrazina. Se dejó reposar la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se concentró en vacío. Se recogió el residuo en cloruro de metileno y se sacudió con solución saturada de carbonato potásico. Luego se secó la solución de cloruro de metileno por medio de carbonato potásico anhidro y se concentró. Después de cristalizar en éter de petróleo, se obtuvo 1-trimetilacetil-2,2-diisopropilhidrazina en forma de agujas que fundieron a 134-135°.

EJEMPLO 3.

Se disolvieron en 100 cc de alcoholato sódico 1n 20,6 g de 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina, se agregaron 14,2 g de yoduro de metilo y se calentó la mezcla al reflujo durante 1 1/2 horas. Se concentró la mezcla reaccional y se distribuyó el residuo entre éter y agua. Se lavó con agua la capa etérea, se la secó y concentró. El residuo se cristalizó en éter de petróleo para obtener 1-trimetilacetil-2-bencil-2-metilhidrazina, de punto de fusión 106-107°.

EJEMPLO 4.

Se disolvieron en 100 cc de alcoholato sódico 1n 20,6 g de 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina, se agregaron 10,9 g de bromuro de etilo y se calentó a reflujo la mezcla durante 1 1/2 horas. Luego se concentró la mezcla y se distribuyó el residuo entre éter y agua. La capa etérea se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se cristalizó en éter de petróleo para obtener 1-trimetilacetil-2-etil-2-bencilhidrazina, de punto de fusión 104-105°.



259482

EJEMPLO 5.

5. Se disolvieron en 100 cc de alcoholato sódico 1n 20,5 g de 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina, se agregaron 12,1 g de bromuro de alilo y se calentó al reflujo la mezcla durante 1 1/2 horas. Luego se concentró la mezcla reaccional y se distribuyó el residuo entre éter y agua. La capa etérea se lavó con agua, se secó y se concentró. Después de cristalizar el residuo en éter de petróleo, se obtuvo 1-trimetilacetil-2-alil-2-bencilhidrazina, de punto de fusión 92-99°.

10. 24,6 g de 1-trimetilacetil-2-alil-2-bencilhidrazina se disolvieron en 250 cc de alcohol y se sacudieron con 1 g de catalizador de óxido de platino en atmósfera de nitrógeno hasta que la cantidad de hidrógeno calculada para la reducción de un enlace doble hubo sido absorbida. Luego se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado y se cristalizó el residuo en éter de petróleo. El producto, 1-trimetilacetil-2-bencil-2-propilhidrazina, se obtuvo en forma de cristales que funden a 107-108°.

EJEMPLO 6.

20. Se disolvieron en 100 cc de alcoholato sódico 1n 20,6 g de 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina, se agregaron 13,7 g de bromuro de butilo y se calentó al reflujo la mezcla durante 1 1/2 horas. Se concentró la mezcla reaccional y se distribuyó el residuo entre éter y agua. La capa etérea se lavó con agua, se secó y se evaporó. Después de cristalizar el residuo en éter de petróleo, se obtuvo 1-trimetilacetil-2-bencil-2-butilhidrazina, de punto de fusión 96-97°.

EJEMPLO 7.

30. Se disolvieron en 50 cc de alcohol 11,5 g de hidrazida del ácido trimetilacético, se agregaron 8,5 g de trimetilace-



259482

telégrafo y se calentó el reflujo la mezcla durante 1/2 hora. Después de enfriar, cristalizó 1-trimetilacetil-2-(2,2-dimetilpropiliden)-hidrazina (e punto de fusión 212-213°).

9. 10,4 g del producto obtenido antes se disolvieron en 200 cc de una solución metanólica al 10% de ácido acético y luego se oscudieron con catalizador de óxido de platino en atmósfera de hidrógeno. Después de absorción de la proporción calculada de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado y se recogió en éter el residuo. La solución se oscudió con solución saturada de carbonato sódico y se secó con carbonato potásico anhidro. El residuo obtenido después de evaporar el éter se cristalizó en éter de petróleo para obtener 1-trimetilacetil-2-neopentilhidrazina, de punto de fusión 112-114°.

10. 10,6 g de 1-trimetilacetil-2-neopentilhidrazina se disolvieron en 100 cc de alcoholato sódico 1n, se agregaron 12,7 g de cloruro de bencilo y se calentó el reflujo la mezcla durante 7 horas. Se concentró la mezcla y se distribuyó el residuo entre éter y agua. La capa etérea se lavó con agua, se secó y se evaporó. Después de cristalizar el residuo en éter de petróleo, se obtuvo 1-trimetilacetil-2-bencil-2-neopentilhidrazina que fundió a 109-110°.

EJEMPLO 8.

20,5 g de 1-trimetilacetil-2-bencilhidrazina se calentaron en 100 cc de anhídrido acético durante 2 horas en baño de vapor, y luego se concentró bajo vacío de agua. El residuo se recogió en éter y la solución etérea se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. Después de tratar con éter de petróleo, cristalizó 1-trimetilacetil-2-acetil-2-bencilhidrazina en forma de agujas de punto de



250431

Fusión 115-117°.

24,8 g de 1-trimetilacetil-2-acetil-2-bencilhidrazina en un litro de éter absoluto se trataron a porciones con 5,8 g de hidruro de litio-aluminio. Se removió la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, se instilaron gota a gota 10 cc de agua mientras se refrigeraba y luego se calentó al reflujó durante 1/2 hora. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se cristalizó en éter de petróleo para obtener 1-trimetilacetil-2-etil-2-bencilhidrazina, de punto de fusión 105-107°.

EJEMPLO 9.

114 g de éster metílico del ácido 1-metilciclopropanocarboxílico se calentaron al reflujó durante 15 horas con 100 cc de nitrato de hidrazina al 100%. Se destiló el producto reaccional y la fracción que hierve a 71-72°, 0,1 mm se cristalizó en éter de petróleo. Se obtuvo así hidrazida del ácido 1-metilciclopropanocarboxílico en forma de láminas que funden a 72-74°.

11,4 g de hidrazina del ácido 1-metilciclopropanocarboxílico se disolvieron en 200 cc de éter de petróleo (zona de ebullición, 70-80°) mediante calentamiento. Después de la adición de 11 g de benzaldehído, se calentó la mezcla bajo condensador hasta que no destiló más agua. Cristalizó la hidrazina de 1-(1-metilciclopropanocarbonil)-2-bencilideno y, después de enfriar, se la separó por filtración; punto de fusión, 156-158°.

19,5 g de este producto se disolvieron, refrigerando con hielo, en 100 cc de tetrahidrofurano y se agregaron a porciones 5,7 g de hidruro de litio-aluminio. Se agitó la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente, se agregaron con pre-



25. 14. 07.

caución, mientras se refrigeraba, 10 cc de agua, se agitó durante 1 hora más a 40° y se filtró. El filtrado se concentró y se cristalizó el residuo en éter de petróleo. La 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-bencilhidrazina obtenida fundió a 71-72°.

20,4 g de 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-bencilhidrazina se calentaron en baño de vapor en 100 cc de anhídrido acético durante 2 horas y luego se concentró bajo vacío de agua. El residuo se recogió en éter y la solución etérea se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. Después de tratar con éter de petróleo, la 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-acetil-2-bencilhidrazina cristalizó en forma de agujas que funden a 95-97°. 24,6 g de este producto se disolvieron en 2 litros de éter absoluto y se trataron a porciones con 3,3 g de hidruro de litio-aluminio. Se calentó al reflujo la mezcla resultante durante 4 horas, se instilaron gota a gota 10 cc de agua mientras se calentó al reflujo durante 1/2 hora. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. El residuo se cristalizó en éter de petróleo para obtener 1-(1-metilciclopropancarboxil)-2-etil-2-bencilhidrazina, de punto de fusión 88-89°.

EJEMPLO 10.

A 135 g de clorhidrato de N-bencil-isopropilamina en 200 cc de agua se agregó, gota a gota, a 75°, una solución de 70 g de nitrito sódico en 250 cc de agua. Luego se mantuvo la temperatura a 75° durante 2 horas y a continuación se enfrió la mezcla y se recogió en éter el aceite que se separó. La solución etérea se lavó con ácido clorhídrico diluido y agua, se secó y se concentró y luego se destiló el aceite residual. La N-bencil-isopropil-nitrosamina así obtenida tuvo



un punto de ebullición de $77^{\circ}/0,04$ mm, $n_D^{22} = 1,5270$.

5. 173 g del producto anterior se disolvieron en 1,5 litros de éter absoluto y se agregaron gota a gota, con agitación, a una solución de 75 g de hidruro de litio-aluminio en 1,5 litros de éter absoluto. Luego se hirvió la mezcla durante 2 horas, mientras se agitaba, y a continuación se instiló gota a gota y con precaución 200 cc de agua, mientras se refrigeraba con hielo. Se prosiguió la ebullición durante 1 hora más, se filtró la mezcla y se extrajo la torta de filtro con éter hirviente. Los extractos etéreos combinados se concentraron y se destiló el residuo. La 1-bencil-1-isopropilhidro-zina así obtenida tuvo un punto de ebullición de $45^{\circ}/0,05$ mm, $n_D^{22} = 1,5160$.

10. 16,4 g de 1-bencil-1-isopropilhidro-zina se disolvieron en 100 cc de piridina, se agregaron 12,2 g de cloruro de trimetilacetilo y se calentó durante 2 horas a 60° . Luego se concentró en vacío la mezcla reaccional, se distribuyó el residuo entre éter y agua, y la capa etérea se lavó con agua, se secó con carbonato potásico y se concentró. El residuo cristalino se recristalizó en acetato de etilo y fundió a 136° . Resultó idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 1.

RESEÑA 11.

20. Se disolvieron en 100 cc de piridina 19,6 g de 1-bencil-1-metilhidro-zina, se agregaron 12,2 g de cloruro de trimetilacetilo y se calentó durante 2 horas a 60° . Se concentró en vacío la mezcla reaccional, se distribuyó el residuo entre éter y agua, y la capa etérea se lavó con agua, se secó con carbonato potásico y se concentró. El residuo cristalino fue recristalizado en éter de petróleo y fundió a 107° . Resultó idéntico al producto obtenido conforme al ejemplo 1.

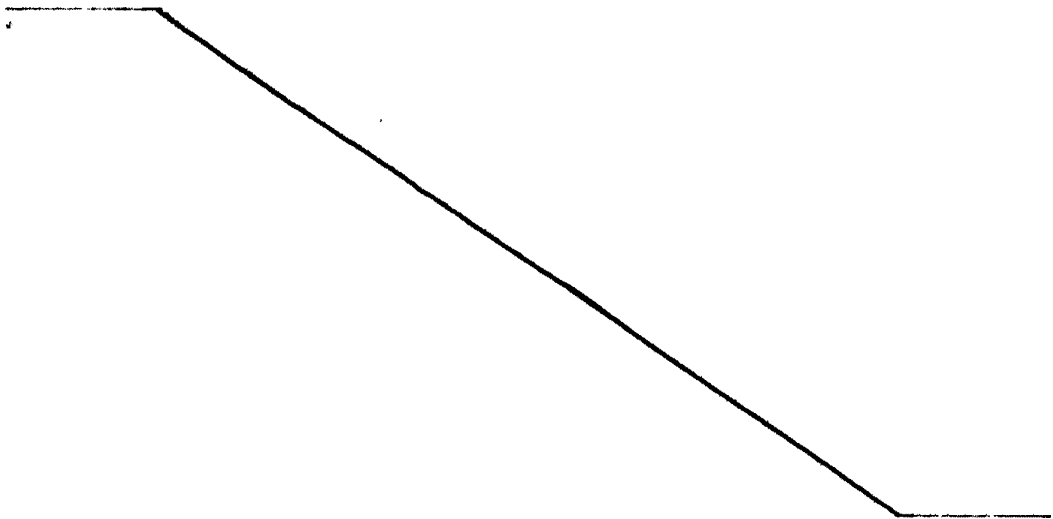


253132

1. EJEMPLO 12.

Se disolvieron en 100 cc de alcoholato sódico 1n 20,4 g de la 1-(1-metilciclopropencarbonil)-2-bencilhidrazina obtenida conforme al ejemplo 9, se agregaron 12,1 g de bromuro de isopropilo y se trató al reflujo durante 3 horas. Se concentró la mezcla reaccional, se distribuyó el residuo entre éter y agua, y la capa etérea se lavó con agua, se secó y se concentró. Después de recristalizar el residuo en éter de petróleo, se obtuvo 1-(1-metilciclopropencarbonil)-2-bencil-2-isopropilhidrazina, de punto de fusión 125-126°.

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



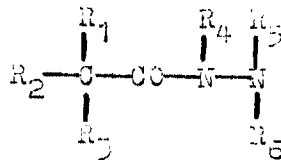
250482



NOTA

Descrito el objeto de la invención se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza núm. 75 494 del 8 de Julio de 1929:

- 1. Procedimiento para la fabricación de hidrazidas de ácido substituídas, de la fórmula



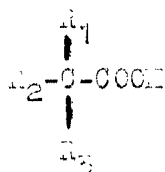
- 5. en la cual R_1 y R_2 representen radicales elegidos en el grupo constituido por alquilo inferior, individualmente, y alquileo inferior, conjuntamente, R_3 represente un miembro del grupo constituido por el hidrógeno y el alquilo inferior, R_4 represente un miembro del grupo constituido por el hidrógeno, el alquilo inferior, el alquileo inferior, el fenilalquilo inferior y el cicloalquilo, el (cicloalquil)inferior-alquilo y el (alquilo inferior-cicloalquilo)-alquilo inferior derivados de grupos hidrocarburos alicíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, y R_5 y R_6 representen cada uno un miembro del grupo constituido por el alquilo inferior, el alquileo inferior, el fenilalquilo inferior y el cicloalquilo, el (cicloalquilo)inferior-alquilo y el (alquilo inferior-cicloalquilo)-al-
- 10.
- 15.
- 20.



259482

quilo inferior derivados de grupos hidrocarburos ali-
cíclicos que tienen de 5 a 6 átomos de carbono, mientras
s lo sumo uno de los símbolos R_4 , R_5 y R_6 representa
fenilalquilo inferior,

5. y sales de las mismas, el cual procedimiento comprende el ha-
cer reaccionar un ácido de la fórmula general



en la cual R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado
definido antes,

o un derivado funcional reactivo del mismo, con una hidrazina
de la fórmula

10.



en la cual R_7 , R_8 y R_9 representen cada uno un miembro
elegido en el grupo constituido por el hidrógeno, el
alquil inferior, el alqueno inferior, el fenilalqui-
lo inferior y el cicloalquilo, el (cicloalquilo)-alqui-
lo inferior y el (alquilo inferior-cicloalquilo)-alqui-
lo inferior derivados de grupos hidrocarburos que tienen
de 5 a 6 átomos de carbono, siendo uno s lo sumo de
los grupos R_7 , R_8 y R_9 fenilalquilo inferior,

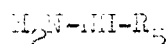
el introducir, si es necesario, substituyentes representados
por R_5 y R_6 , reduciendo si se desea cualquier enlace doble
que exista y, si se desea, el transformar en sal la hidrazida
de ácido.

20.

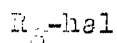
259482



2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual el ácido o el derivado funcional respectivo del mismo se condensan con una hidrazina de la fórmula general



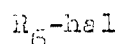
3. en la cual R_5 tiene el mismo significado definido antes, en la hidrazida formada se trata con un halogenuro de la fórmula



4. en la cual R_5 tiene el mismo significado definido antes, en presencia de una base, por ejemplo un alcoholato alcalino-metálico.

5. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se acila ulteriormente una hidrazina de ácido H_2 -monosustituída y se reduce selectivamente el segundo grupo acilo por medio de hidruro de litio-aluminio.

6. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en el cual se emplea hidrazina como material de partida, se hace reaccionar con un compuesto de carbonilo la hidrazida formada, y la hidrazona que se forma se reduce y se trata con un halogenuro de la fórmula



7. en la cual R_6 tiene el mismo significado definido antes, en presencia de una base.

8. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, en el cual se emplea ácido trimetilacético o un derivado funcional respectivo del mismo.



259482

6. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 4, en el cual se emplea ácido 1-metilciclopropencarboxílico o un derivado funcional reactivo del mismo.

7. Procedimiento para la fabricación de hidrazidas de ácido substituídas.

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

Madrid, a 7 de Julio de 1960.

F. HOETMANN-LA ROCHE & CIE, SOCIETE ANONYME.

D. a.