

260554



260554

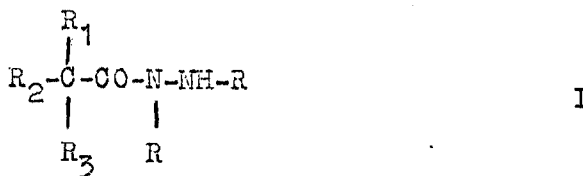
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE HIDRAZIDAS DEL ACIDO CARBOXILICO DISUBSTITUIDAS EN N¹ y N²", 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 del ácido carboxílico disubstituidas en N¹ y N² y a un procedimiento para su fabricación. Más particularmente, este invento se refiere a hidrazidas ácidas que tienen la fórmula general



5.

en que un R representa alkilo inferior y el otro



260554

R representa aralkilo, R_1 y R_2 representan individualmente grupos alquilo inferior o se juntan para formar un residuo de alqueno inferior, y R_3 representa alquilo inferior,

5. y sales de dichos compuestos.

Los grupos de alquilo inferior representados por R, R_1 , R_2 y R_3 en la fórmula anterior son grupos alifáticos saturados de cadena recta y de cadena ramificada, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, amilo, isoamilo, hexilo, heptilo, etc. Los grupos R_1 y R_2 pueden además estar juntos en una mitad de alqueno inferior que,

10.

junto con el átomo de carbono al que estén enlazados (adyacente al grupo carbonilo), forma un grupo alicíclico dotado de 3 a 6 átomos de carbono, o sea ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano. R representa también un grupo aralkilo, de preferencia un grupo fenilo-alqueno inferior

15.

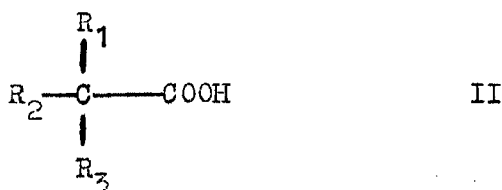
que incluye, por ejemplo, bencilo, alfa-metilbencilo, fenetilo, alfa-metilfenetilo y similares. Entre los compuestos descritos anteriormente se prefieren los que se derivan del ácido piválico o del ácido 1-metilciclopropanocarboxílico y en

20.

los que uno de los grupos representados por R es el grupo isopropilo, mientras el otro grupo representado por R es un grupo bencilo.

25.

Los compuestos de fórmula I pueden producirse condensando un ácido que tenga la fórmula general





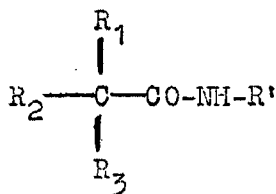
en que R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que en la fórmula I,
o un derivado funcional del mismo, con una hidrazina de la fórmula general



5. en que R' tiene el mismo significado que R en la fórmula I y puede representar también hidrógeno,
o con una hidrazona de la fórmula general



10. en que R' tiene el mismo significado que en la fórmula III y R'' representa un grupo bivalente correspondiente a R ,
e hidrogenando el producto de condensación resultante, o bien tratando una amida de ácido que tenga la fórmula general



15. en que R' , R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado indicado antes,



260554

con ácido nitroso y reduciendo el grupo nitroso al grupo amino, introduciendo el grupo R en el caso de que R' represente hidrógeno y, si se desea, transformando el producto de la reacción en una sal.

5. En la reacción del ácido de fórmula II o su derivado funcional con la hidrazina de fórmula III o la hidrazona de fórmula IV, los reactivos se emplean de preferencia en proporciones equimolares y en presencia de un disolvente. Si se emplea el ácido libre para reaccionar con una
10. hidrazona o una hidrazina monosustituídas, la condensación se efectúa de preferencia en presencia de una carbodiimida tal como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida. En esa reacción se forman como productos secundarios que son separados fácilmente de la mezcla reaccional derivados de urea correspondientes a la carbodiimida. Esta reacción puede efectuarse
15. a temperatura entre 0° y 50°C aproximadamente, de preferencia a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

20. Los derivados reactivos de los ácidos de fórmula II incluyen por ejemplo haluros de ácido, especialmente el cloruro de ácido, los ésteres de ácido o los anhídridos de ácido. Los anhídridos de ácido incluyen los formados a base de dos moléculas del ácido que contengan el grupo acilo deseado. Pueden ser anhídridos simétricos o anhídridos mixtos
25. con ácidos alcano-carboxílicos inferiores o monoésteres de ácido carbónico.

30. Si se emplea una hidrazona en la reacción inicial, la azometina resultante de la condensación puede hidrogenarse catalíticamente en presencia de un catalizador tal como el platino o el negro de paladio o puede reducirse con hidru-



260554

ro de aluminio-litio.

- En el caso de que R' represente hidrógeno, el símbolo R puede introducirse en la hidrazida resultante haciéndola reaccionar con un compuesto que ceda el grupo R, por ejemplo bromuro de etilo, cloruro de bencilo, yoduro de isopropilo, tosilato de metilo o sulfato de dimetilo. Tal reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo un alcoholato alcalinometálico, especialmente etilato sódico, una amida alcalinometálica, hidruro alcalinometálico, metal alcalino o una base orgánica terciaria tal como la piridina.

- Para introducir los substituyentes representados por R en el átomo N², también es posible hacer reaccionar la hidrazina con un compuesto de carbonilo y reducir luego la hidrazona resultante ya sea catalíticamente en presencia de platino o de catalizador de carbón-paladio, ya sea químicamente por reacción con hidruro de litio-aluminio. Los compuestos de carbonilo que pueden emplearse en esa reacción incluyen, por ejemplo, la acetona, la metiletil-cetona, el benzaldehido o la acetofenona.

- Las hidrazidas de ácido substituídas a que se refiere este invento forman sales bien definidas tanto con ácidos inorgánicos como con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácidos halohídricos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, etc.; con otros ácidos minerales, tales el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, y con ácidos orgánicos como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido canfosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido mandélico, etc. Sales preferidas son



260554

los halohidratos, particularmente el clorhidrato. Las sales de adición de ácido pueden producirse tratando el derivado de hidrazina en un disolvente inerte con un exceso del ácido correspondiente a la sal deseada.

5. Los productos de este invento son inhibidores de las oxidazas monoamínicas, que desactivan los reguladores fisiológicos tales como la serotonina, la triptamina, la epinefrina, etc. y en consecuencia estimulan el sistema nervioso central. Son útiles como antidepresores y sirven también para aumentar el peso en casos de caquexia. El compuesto libre de hidrazina o una sal de adición de ácido medicinalmente aceptable pueden administrarse oralmente o parentéricamente en formas de dosificación sólidas o líquidas tales como pastillas, cápsulas, inyectables, elixires y similares,
10. preparadas mezclando una dosificación terapéutica de la hidrazina o la sal con el vehículo, excipiente, etc., según la práctica farmacéutica convencional.

15. Los ejemplos que se dan a continuación sirven para ilustrar este invento. Todas las temperaturas están registradas en grados centígrados.
- 20.

E J E M P L O 1.

- A una solución de 40 g de isopropilhidrazina en 500 cc de éter se añadieron 55 g de benzaldehído en un período de 5 minutos. Se calentó la mezcla en reflujo durante 1 hora, separando el agua formada en la reacción. Se secó la solución etérea sobre sulfato sódico y se la concentró.
25. El residuo fué fraccionado en vacío. La fracción que hirvió a 50-60°/0.01 mm contenía la N¹-isopropil-N²-bencilidenedrazina. 34 g de esta fracción se mezclaron con 35 cc de piridina y 250 cc de benceno absoluto. Se añadieron go-
- 30.



260554

- ta a gota 25 g de cloruro de pivaloilo en un período de unos 10 minutos, con lo que la temperatura se remontó algo y cristalizó clorhidrato de piridina. Se calentó la mezcla en reflujo durante una hora y se la filtró. El filtrado se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y se separó por destilación el benceno. El residuo fué cristalizado en éter de petróleo para obtener N¹-pivaloil-N¹-isopropil-N²-bencilidenhidrazina, que fundió a 80-81°.
- 5.
10. 30 g del producto obtenido antes se hidrogenaron en 200 cc de metanol en presencia de catalizador carbón-paladio hasta que se hubo absorbido una proporción equivalente de hidrógeno. El residuo se destiló en vacío. La proporción principal destiló a 87-89°/0,04 mm y consistió en N¹-pivaloil-N¹-isopropil-N²-bencilhidrazina, $n_D^{27} = 1,5026$.
15. El destilado obtenido antes se mezcló con una proporción equivalente de ácido clorhídrico alcohólico y luego se diluyó con agua la mezcla. Cristalizó clorhidrato de N¹-pivaloil-N¹-isopropil-N²-bencilhidrazina, de punto de fusión 156-158° (descomposición).
- 20.

E J E M P L O 2.

- A una mezcla de 93 g de acetofenona y 63 g de isopropilhidrazina se añadió 1 cc de ácido acético glacial y se calentó la mezcla en baño maría durante dos horas.
25. Al cabo de 10 minutos empezó a separarse agua. Se enfrió luego el producto de la reacción y se añadió una pequeña cantidad de éter para facilitar la separación del agua formada en la reacción. El producto de condensación bruto fué secado sobre sulfato sódico y luego destilado para obtener N¹-isopropil-N²-(alfa-metilbenciliden)-hidrazina pura, de
- 30.



punto de ebullición 132-136°/18 mm, $n_D^{22} = 1,5525$. 37 g de este producto se disolvieron en una mezcla de 35 cc de piridina y 250 cc de benceno y a la solución se agregaron 25 g de cloruro de pivaloilo. Se calentó la mezcla y empezó a separarse clorhidrato de piridina. Hirviendo durante una hora se dió remate a la reacción. Después de enfriar la mezcla reaccional, se separó por filtración y el precipitado y se lavó el filtrado con solución de bicarbonato sódico y con solución saturada de cloruro sódico; luego se le concentró. El residuo fue fraccionado en alto vacío para obtener N¹-isopropil-N¹-pivaloil-N²-alfa-metilbencilidenedrazina, de punto de ebullición 98°/0,03 mm, $n_D^{26} = 1,5274$.

Se hidrogenó el producto por el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1, para obtener N¹-isopropil-N¹-pivaloil-N²-alfa-metilbencilhidrazina en forma de aceite viscoso, de punto de ebullición 87°/0,05 mm, $n_D^{26} = 1,5020$.

EJEMPLO 3.

20. Se mezclaron 20 cc de benzilhidrazina con 70 cc de acetona y se calentó en reflujo durante media hora. Se separó luego por destilación el exceso de acetona y se fraccionó el residuo para obtener N¹-bencil-N²-isopropilidenedrazina, de punto de ebullición 120°/10 mm, $n_D^{24} = 1,5385$.
25. 15,1 g del producto obtenido antes se disolvieron en una mezcla de 15,5 cc de piridina y 110 cc de benceno; luego se añadieron 11,1 g de cloruro de pivaloilo. Después de hervir durante una hora, se enfrió la mezcla reaccional, se separó por filtración el clorhidrato de piridina precipitado y se lavó el producto con solución de bicarbonato sódico.
- 30.



260554

dico y con solución saturada de cloruro sódico. Después de concentrar la solución bencénica, se destiló el residuo para obtener N¹-bencil-N¹-pivaloil-N²-isopropilidenedhidrazina, de punto de ebullición 99°/0,03 mm, n_D²⁶ = 1,5190.

5. Este producto fué hidrogenado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, para obtener N¹-bencil-N¹-pivaloil-N²-isopropilhidrazina en forma de aceite viscoso.

Por el procedimiento descrito antes se obtienen los siguientes derivados de hidrazina:

- 10. N¹-pivaloil-N¹-etil-N²-fenetilhidrazina.
N¹-pivaloil-N¹-(alfa-metilfenetil)-N²-isopropilhidrazina.
N¹-(1-metilciclopropancarbolil)-N¹-isopropil-N²-bencilhidrazina.
N¹-(1-metilciclopropancarbolil)-N¹-bencil-N²-isopropilhidrazina.
- 15. N¹-(1-metilciclopropancarbolil)-N¹-(alfa-metilbencil)-N²-isopropilhidrazina.
N¹-(1-metilciclopropancarbolil)-N¹-isopropil-N²-(alfa-metil-fenetil)-hidrazina.

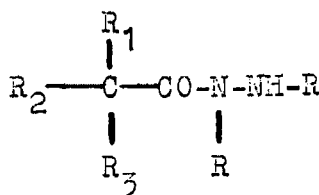
20. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo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



NOTA 26 554

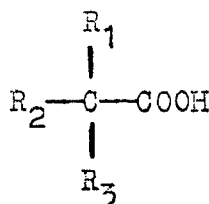
Descrito el objeto de la invención se declara nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad suiza núm. 77 294 del 24 de Agosto de 1959:

5. 1. Procedimiento para la fabricación de hidrazidas de ácido carboxílico disubstituídas en N¹ y N² de la fórmula general



10. en que un R representa alkilo inferior y el otro R representa aralkilo, R₁ y R₂ representan individualmente grupos de alkilo inferior o juntos forman un residuo de alqueno inferior, y R₃ representa alkilo inferior,

y sales de dichos compuestos, el cual comprende el condensar un ácido que tenga la fórmula general



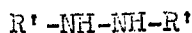
15. en que R₁, R₂ y R₃ tienen el significado indicado antes,

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

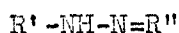


260554

fórmula general

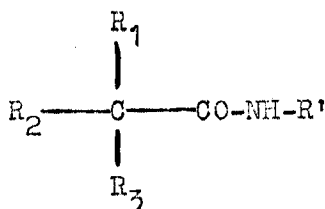


en que R' tiene el mismo significado que R y puede representar también hidrógeno,
o con una hidrazona de la fórmula general



5.

en que R' tiene el mismo significado definido antes y R'' representa un grupo divalente correspondiente a R,
y el hidrogenar el producto de condensación resultante,
o el tratar una amida de ácido que tenga la fórmula general

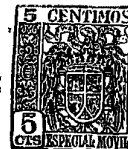


10.

en que R₁, R₂, R₃ y R' tienen el mismo significado anterior,
con ácido nitroso y el reducir el grupo nitroso a grupo amino, el introducir el grupo R en caso de que R' de la hidrezida resultante represente hidrógeno y, si se desea,
el transformar en una sal el producto de la reacción.

15.

2. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en que se emplea como material de partida ácido pivé-



260554

lico o un derivado funcional reactivo del mismo.

3. Procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, en que se emplea como material de partida ácido 1-metil-ciclopropencarboxílico o un derivado funcional reactivo del mismo.

5.

4. Procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, en que el derivado funcional reactivo de ácido es el cloruro o un anhídrido.

10.

5. Procedimiento para la fabricación de hidrazidas del ácido carboxílico disustituídas en N¹ y N².

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

Madrid, a 23 de Agosto de 1960.

15.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE SOCIETE ANONYME.

p. a.

RECIBIDA Madrid 24/8/60

tr:sb

R/rm.