



262405

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS HIDRAZINICOS", a favor de la firma suiza F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

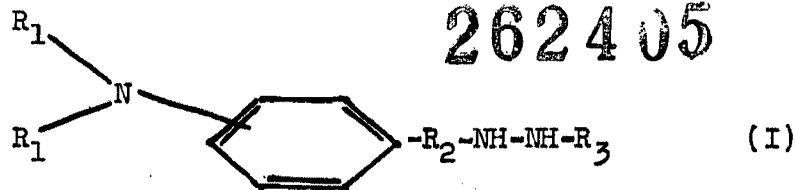
MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Este invento se refiere a nuevos derivados hidrazínicos y a la fabricación de ellos. Más particularmente, el invento se refiere a di-alkilo inferior-aminofenil-alkileno inferior-hidrazinas y 1-(di-alkilo inferior-aminofenil-alkilideno inferior)-2- $\sqrt{5}$ -alkilo inferior-isoxalil-(3)-carbonil-7-hidrazinas y sales de las mismas, así como a la fabricación de ellas.

Los compuestos de este invento pueden representarse por la siguiente fórmula estructural:



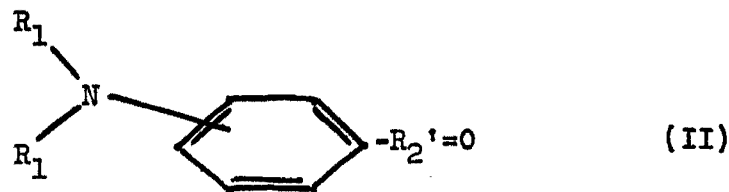
262405



en la que R_1 representa un radical alkilo inferior, R_2 representa un radical hidrocarburo alifático saturado y R_3 representa hidrógeno o el radical 5-alkilo inferior-isoxazolil-(3)-carbonilo.

5.

Los compuestos de este invento, que están representados por la fórmula general I anterior, pueden producirse condensando un compuesto de carbonilo de la fórmula general



10.

en la que R_1 tiene el mismo significado anterior y R_2' representa un radical hidrocarburo alifático saturado,

con un compuesto hidrazínico de la fórmula general



en la que R_4 representa hidrógeno, el radical 5-alkilo inferior-isoxazolil-(3)-carbonilo o un radical acilo que puede ser eliminado con facilidad,

15.

reduciendo la hidrazona así obtenida, eliminando el radical acilo en el caso de que R_4 representa dicho grupo o, en caso de que R_4 representa hidrógeno, y si se desea, acilando por tratamiento con un compuesto de la fórmula general

20.

262405



- tratamiento con un hidruro metálico. Para introducir el radical hidrazínico no substituído, es ventajoso tratar el compuesto de carbonilo con hidrato de hidrazina en presencia de un catalizador de hidrogenación, en un disolvente inerte, en atmósfera de hidrógeno y a presión elevada, con lo que la hidrazona así formada se reduce continuamente. Cuando se emplea una acetona como compuesto de carbonilo, tal cetona se hace reaccionar de preferencia con una hidrazina que esté substituída por un radical acilo
5. fácil de eliminar, por ejemplo hidrazina de acetilo, la hidrazona así formada se reduce y el grupo acilo se elimina, por ejemplo mediante hidrólisis con un ácido mineral acuoso. La hidrazona obtenida por condensación con una
10. 5-alkil-isoxazolil-(3)-carbonil-hidrazina se reduce ventajosamente por tratamiento con hidruro de litio/aluminio en éter o con hidroborato sódico o hidroborato potásico en alcohol acuoso. El radical 5-alkil-isoxazolil-(3)-
15. carbonilo puede introducirse más tarde, por ejemplo mediante tratamiento con el ácido correspondiente o una sal de éste en presencia de una carbodiimida. Dicha
20. reacción puede efectuarse a temperatura baja, de preferencia a alrededor de la temperatura ambiente. Es ventajoso emplear un disolvente orgánico, tal como el cloruro de metileno, el cloroformo, el dioxano, el tetrahidrofurano, la dimetil formamida y el acetonitrilo, o agua. La con-
25. densación con un derivado ácido reactivo se lleva a cabo ventajosamente con un disolvente o sin él y calentando los componentes de la reacción. Los productos obtenidos pueden aislarse de la mezcla reacción según métodos ya
30. de sí conocidos.



282405

Los derivados hidrazínicos de este invento representados por la fórmula I anterior forman sales de adición de ácido con varios ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales pueden contener uno o más grupos ácidos.

5. Sales de adición de ácido que son particularmente apropiadas pueden obtenerse, por ejemplo, con ácidos halohídricos, tales como el ácido clorhídrico; con otros ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico; con ácidos sulfónicos aromáticos y alifáticos, tales como el ácido etansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido toluensulfónico, etc.; y otros ácidos orgánicos, tales el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido málico, el ácido mandélico, etc. Se prefieren los halohidratos, en especial el clorhidrato. Las sales de adición de ácido se preparan haciendo reaccionar la base con el ácido apropiado, de preferencia con un exceso de este último y en un disolvente inerte.
- 10.
- 15.

Los compuestos de este invento y sus sales de adición de ácido son inhibidores de la oxidasa monoamínica, es decir, inhiben la actividad de la oxidasa monoamínica del cerebro que efectúa la desactivación de reguladores fisiológicos tales como la serotonina, la triptamina, la epinefrina, etc., y estimulan el sistema nervioso central.

- 20.
25. Alguno de los compuestos de este invento muestran también actividad antiartrítica. Son particularmente útiles para aliviar los estados de perturbación en psicoterapia. Las bases que tienen la fórmula I, o sales de adición de ácido de las mismas farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse oral o parenteralmente, en formas convencio-
- 30.

262405



nales de dosificación sólida o líquida, tales como grageas, cápsulas, inyectables, etc., que comprendan dosis terapéuticas incorporadas en vehículos convencionales sólidos o líquidos, ya sea con excipientes o sin ellos.

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

EJEMPLO 1.

10. A una solución de 240 gramos de hidrato de hidrazina al 85% en 2400 gramos de isopropanol se añaden, en una autoclave del tipo de agitación, 300 gramos de p-dimetilamino-benzaldehído. A la solución se agregan, como catalizador, 25 gramos de paladio-sobre-carbón al 10%. Se introduce hidrógeno y se ajusta la presión a 35 atmósferas. La temperatura se remonta espontáneamente alrededor de 30-40°. Cuando se ha absorbido la proporción equivalente de hidrógeno calculada, se retira el material de la autoclave y se le filtra. El filtrado se concentra en vacío y el residuo se destila a 140-143°/2-3 mm. El
15. destilado de p-dimetilamino-benzilhidrazina ($n_D^{25} = 1,5888$) de color amarillo claro, cristaliza a temperatura inferior a 10°. El producto cristalino funde a unos 10°.

20. 30 gramos de p-dimetilamino-benzilhidrazina líquida se añaden a 500 cc de etanol que contiene 35 cc de cloruro de hidrógeno 4n en etanol. Al enfriar alrededor de -5°, se separa un producto incoloro. El monoclóhidrato de p-dimetilamino-benzilhidrazina así obtenido se separa por filtración y se lava mezclándolo con etanol frío; punto de fusión, 149-151°. El diclorhidrato formado por reacción
25. con un exceso de cloruro de hidrógeno etanólico funde a
30. 165-168°.



262405

- Las siguientes sales ácidas de p-dimetilamino-benzilhidrazina, que son sustancias cristalinas salvo en caso de indicarse lo contrario, se preparan por el procedimiento antes descrito: sulfato, amorfo; fosfato, de punto de fusión 164-166°; p-toluensulfonato, de punto de fusión 169-170°; tartrato, de punto de fusión 125°; citrato, amorfo; DL-malato, de punto de fusión 138-140; DL-mandelato, de punto de fusión 148-149°; malonato, de punto de fusión 136-138°; adipato, de punto de fusión 103-104; succinato, de punto de fusión 139-141°; fumarato, de punto de fusión 159-160°; y maleato, de punto de fusión 140-142°.

E J E M P L O 2.

- 354 gramos de p-dietilamino-benzaldehído y 240 gramos de hidrato de hidrazina al 85% se añaden a 3000 cc de isopropanol. A la solución se agregan 25 gramos de catalizador de paladio-sobre-carbón al 10% y se efectúa tal como se ha descrito en el ejemplo 1 la reducción a presión de 35 atmósferas de hidrógeno y 25° de temperatura. La p-dietilamino-benzilhidrazina obtenida se aísla por filtración y destilación en vacío en una columna Vigreux a 163-165°/mm, en la forma descrita en el ejemplo 1. La redestilación da una fracción neta a 163-164°/2 mm.; $n_D^{25} = 1,5710$.

E J E M P L O 3.

- 59 gramos de m-dimetilamino-benzaldehído y 49,5 gramos de hidrato de hidrazina al 85% se disuelven en 600 cc de isopropanol. A la solución se añaden 5 gramos de catalizador de paladio-sobre-carbón al 10%. La solución se reduce a presión de 35 atmósferas y temperatura de 25° según el procedimiento descrito en el ejemplo 1. La m-dimetilamino-benzilhidrazina así obtenida



262405

se aísla por filtración y fraccionamiento en una columna Vigreux a 138-148°/2 mm. tal como se ha descrito en el ejemplo 1. El producto se vuelve a fraccionar dos veces más a 138-140°/2 mm.; $n_D^{25} = 1,5850$.

5. EJEMPLO 4.

10. En un matraz de 3 cuellos y un litro de capacidad, equipado con agitador, embudo de llaves, condensador y tubo de secado, se colocan 6,8 gramos de doladuras de magnesio, 5 cc de etanol absoluto y 0,5 cc de tetracloruro de carbono. La reacción empieza inmediatamente, tras lo cual se añaden 75 cc de éter seco, seguidos por una solución de 44,2 gramos de malonato de dietilo en 25 cc de etanol absoluto a un ritmo tal que se mantenga un reflujo moderado. Al terminar la adición, 15. se refluje la mezcla reaccional en baño de vapor hasta que todo el magnesio ha reaccionado. Luego se la enfría y agita mientras se añade, en un período de 1/2 hora, una solución de 50,6 gramos de cloruro de p-nitrofenil-acetilo y 350 cc de éter seco. A continuación se refluje la 20. mezcla durante 2 horas para completar la reacción. Se descompone la mezcla reaccional por adición de ácido sulfúrico al 5% mientras se la refrigera externamente. La capa etérea que se separa se elimina y la capa acuosa se extrae ulteriormente por dos veces con éter fresco. Después de lavar 25. con agua los extractos etéreos combinados, secar y concentrar en vacío, se obtiene como residuo malonato bruto de dietil-p-nitrofenacilo.

30. El material bruto anterior se refluje, en 70 cc de ácido acético, 40 cc de agua y 8,6 cc de ácido sulfúrico concentrado, durante 5 horas aproximada-



262405

5. mente, hasta que todo el anhídrido carbónico se ha des-
prendido. La solución hidrolizada se enfría y se vierte
en 500 cc de agua fría. El aceite resultante cristaliza
cuando se le deposita en hielo. El precipitado se filtra
y se lava con agua y bicarbonato sódico al 5% para elimi-
nar el ácido. La 1-(p-nitrofenil)-propanona-(2) se
seca al aire; punto de fusión, 59-61°.

10. Una solución de 39,5 gramos de 1-(p-nitrofenil)-
propanona-(2) y 57 cc de formalina en 1000 cc de etanol
se hidrogena durante 2 horas a temperatura ambiente bajo
14 atmósferas de presión de hidrógeno en presencia de
níquel Raney. Después de separar por filtración el catali-
zador, se concentra en vacío el filtrado y se fracciona el
líquido residual. La fracción que hierve a 120-125°/2-3 mm
15. comprende 1-(p-dimetilamino-fenil)-propanona-(2) en forma
de líquido amarillo.

20. Una solución de 4,8 gramos de 1-(p-dimetilamino-
fenil)-propanona-(2) y 2,4 gramos de hidrazina de acetilo
en 50 cc de benceno seco se refluje durante 3 horas con
un separador de agua. La solución bencénica se concentra
en vacío y el sólido residual, de color amarillo, se re-
cristaliza en metanol. La 1- α -Metil-beta-(p-dimetil-
amino-fenil)-etiliden-2-acetil-hidrazina así obtenida
funde a 152-154°.

25. 2,7 gramos del producto recién obtenido se
disuelven en 40 cc de ácido acético y se reducen bajo
presión de 4 atmósferas de hidrógeno en presencia de 50
mg de catalizador de óxido de platino. Cuando se ha
absorbido una proporción equivalente de hidrógeno, se
30. detiene la reacción, se separa por filtración el catali-



262405

- zador y se concentra en vacío el filtrado. El jarabe residual se disuelve en agua y se alcaliniza la solución con solución diluida de hidróxido sódico. Se extrae repetidamente con éter la solución y los extractos etéreos se combinan, se secan y se evaporan en vacío, con lo que se obtiene un jarabe amarillo que cristaliza al ser escarbado. La 1- α -metil-beta-(p-dimetilamino-fenil)-etil-2-acetil-hidrazina así producida funde a 82-84^o (después de recristalización en ciclohexano.)
5. 10. 15. 20.
- 0,72 gramos del producto anterior se disuelven en 10 cc de ácido clorhídrico 3n y se refluyen durante 3 horas. La mezcla reaccional se concentra hasta sequedad en vacío. La concentración se repite por dos veces después de la adición de 10 cc de agua cada vez y luego una vez más después de la adición de 15 cc de etanol. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de etanol caliente, se filtra y se mantiene a temperatura ambiente para cristalizar. El diclorhidrato de alfa-metil-beta-(p-dimetilamino-fenil)-etil-hidrazina así obtenido funde a 179-180^o (después de recristalización en etanol).

EJEMPLO 5.

- Un matraz de 3 cuellos, con 12 litros de capacidad, provisto de 2 condensadores de gran capacidad, 2 embudos de llaves y 1 agitador eficaz se instala de manera que la mezcla reaccional pueda ser enfriada o calentada. 25 gramos de acetnilacetona, 88 cc de ácido nítrico concentrado y 187 cc de agua se mezclan y se colocan en el matraz reaccional. En uno de los embudos de llaves se colocan 325 gramos de acetnilacetona y en el segundo embudo de llaves se deposita una mezcla de
25. 30.



262405

1144 cc de ácido nítrico concentrado con 2440 cc de agua. La oxidación se inicia calentando la solución en el matraz. Tan pronto como la reacción inicial empieza a remitir, se añaden los reactivos a un ritmo de 8 cc por minuto de acetnilacetona y 80 cc por minuto de ácido nítrico diluido, aproximadamente.

5. Después de la adición final de los reactivos, se remueve la mezcla con precaución durante unos pocos minutos y se calienta suavemente el matraz. Se refluje la mezcla durante 30 minutos y se la enfría a -15° . Los cristales incoloros que se precipitan son separados por filtración, lavado por dos veces con porciones de 250 cc de agua helada y secados a 60° sobre pentóxido fosfórico. El 3-carboxi-5-metil-isoxazol sinteriza a 173° y funde a $175-176^{\circ}$.

10. 710 gramos del compuesto así obtenido, 7100 cc de etanol y 825 cc de ácido sulfúrico al 96% se mezclan con agitación. La temperatura del líquido se remonta a $45-60^{\circ}$. Se prosigue la agitación durante 15 minutos y luego se deja reposar la solución durante 24 horas. La solución esterificada se concentra a 60° en vacío hasta un volumen de 3500 cc y se vierte en 10 litros de hielo desmenuzado. Luego se neutraliza la solución con 1800 cc de hidróxido amónico al 28%. A continuación se extrae con éter la solución ligeramente alcalina, en dos porciones de 2000 cc cada una, y luego con éter en cuatro porciones de 1000 cc cada una. Los seis extractos etéreos se combinan y se concentran bajo ligero vacío para obtener 3-carboxi-5-metil-isoxazol bruto. El éster bruto se destila luego en vacío a 13-14 mm para obtener el éster

15.

20.

25.

30.



262405

puro; punto de ebullición, 115-117°.

5. 733 gramos del compuesto así obtenido se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, a 875 gramos de hidrato hidrazínico al 85%. La temperatura interna se remonta a 45-50°. Se agita la solución durante cuatro horas y luego se la deja reposar durante 16 horas a 25°. Se filtra la mezcla y se concentra el licor madre en vacío hasta formar un sólido. El rendimiento combinado de 5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil-hidrazina bruta así
10. obtenida se disuelve en 1200 cc de etanol caliente y se enfria hasta obtener un producto blando y cristalino, que funde a 142-143°.
15. 300 gramos del producto anterior se añaden a 1500 cc de etanol. Se calienta la mezcla hasta obtener disolución completa. Se agregan a la solución 375 gramos de p-dimetilamino-benzaldehído y se calienta en baño maría durante 3 horas con agitación de cuando en cuando. Se deja evaporar el etanol hasta que queda un volumen de unos 500 cc de líquido. La suspensión resultante se deja enfriar
20. hasta 25° y el producto, 1-(p-dimetilamino-benziliden)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina, se recupera por filtración y se lava por dos veces sobre el filtro con porciones de etanol de 500 cc. El producto, de color amarillo, se seca al aire; punto de fusión, 212-213°.
25. Se disuelven en 2270 gramos de éter 20,5 gramos de hidruro de litio/aluminio. A la solución se añaden gradualmente, en el período de 1 hora, 147 gramos de 1-(p-dimetilamino-benziliden)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina. Se agita la mezcla reaccional duran-
30. te dos horas y luego se la deja reposar a temperatura



262405

- ambiente hasta el día siguiente. Se añaden 150 cc de acetato de etilo para destruir el exceso de hidruro de litio/aluminio. Luego se agregan 100 cc de agua y se filtra la mezcla. La torta de filtro se extrae con
5. 1500 cc de benceno hirviente. La capa de benceno y la capa de éter obtenidas del filtrado se combinan y concentran hasta formar un aceite, que se cristaliza en etanol. La 1-(dimetilamino-benzil)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina así obtenida funde a 131-132°.
10. 250 mg del producto anterior se disuelven en 5 cc de etanol. A la solución se añaden 2 cc de cloruro de hidrógeno en propanol-(2). El cloruro de 1-(p-dimetilamino-benzil)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina, que inmediatamente cristaliza, funde a 180-181°.
15. El fosfato de 1-(p-dimetilamino-benzil)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina se prepara de la misma manera disolviendo la base en etanol y añadiendo ácido fosfórico al 85%.
20. E J E M P L O 6.
- 222 gramos de p-dietilamino-benzaldehído y 500 cc de etanol se calientan con 177 gramos de 5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil-hidrazina en 1000 cc de etanol a 80° durante 4 horas. Se deja reposar durante 2 días
25. la mezcla reaccional y durante este tiempo se precipita un producto sólido. La 1-(p-dietilamino-benziliden)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina se separa por filtración y cristaliza en etanol; punto de fusión, 169-170°.
30. 150 gramos del producto anterior se tratan en 2000 cc de metanol y 350 cc de agua con 54 gramos de hidrobórato potásico añadido en un período de 30 minutos.



262405

Después de la adición final del hidrobórato potásico se agita la solución durante una hora. Luego se destruye el exceso de hidrobórato potásico mediante la adición de 100 cc de ácido acético. Se evapora la solución en vacío hasta sequedad y el residuo sólido se extrae por tres veces con benceno, empleando un litro de benceno para cada extracción. El benceno se elimina por destilación en vacío y el residuo se cristaliza en metanol. La 1-(p-dietilamino-benzil)-2- $\sqrt{5}$ -metil-isoxazolil-(3)-carbonil-7-hidrazina así obtenida se recristaliza luego en etanol; punto de fusión, 74-75°.

EJEMPLO 7.

25 gramos de m-dimetilamino-benzaldehído, 23,9 gramos de 5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil-hidrazina y 1,0 gramos de ácido de p-toluensulfónico y 200 cc de etanol se refluyen durante 2 horas. Al enfriar, se precipita la 1-(m-dimetilamino-benziliden)-2- $\sqrt{5}$ -metil-isoxazolil-(3)-carbonil-7-hidrazina, que funde a 192-193° (después de filtración y recristalización en etanol.)

40 gramos del producto así obtenido se tratan en 647 cc de metanol y 114 cc de agua con 16 gramos de hidrobórato potásico. El hidrobórato potásico se añade en pequeñas porciones en un período de 30 minutos. La solución completa se obtiene al cabo de 2 horas de agitación. Luego se añaden 50 cc de ácido acético para decomponer el hidrobórato potásico no reaccionado. Se concentra la solución hasta 200 cc y con ello se obtiene una capa oleosa y agua. El aceite se separa por decantación, se cristaliza en metanol y luego se recristaliza en etanol. La 1-(m-dimetilamino-benzil)-2- $\sqrt{5}$ -metil-isoxazolil-(3)-carbonil-7-hidrazina así obtenida funde a 95-96°.



252405

EJEMPLO 8.

5. 17 gramos de 5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil-hidrazina, 1,0 gramos de ácido p-toluensulfónico como catalizador y 18 gramos de o-dimetilamino-benzaldehído se calientan durante 2 horas a 78° en 200 cc de etanol. Se deja enfriar la mezcla reaccional y luego se la extrae con agua caliente. La 1-(o-dimetilamino-benziliden)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina así obtenida se cristaliza en etanol; punto de fusión, 194-195°.
10. 1,16 gramos del producto anterior se suspenden en 200 cc de éter. Esta suspensión se instala lentamente a una solución de 175 mg de hidruro de litio/aluminio en 100 cc de éter. Se agita la mezcla durante 4 horas, después de lo cual se añaden 15 cc de acetato de etilo y
15. 5 cc de agua. Se vuelve a agitar la mezcla durante 1 hora y luego se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad, y queda como residuo una masa semicristalina. Este residuo se recoge en 25 cc de etanol. La adición de éter de petróleo precipita la 1-(o-dimetilamino-
20. bencil-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil7-hidrazina así formada, que se recrystaliza de la misma manera con etanol y éter de petróleo; punto de fusión, 106-107°.

EJEMPLO 9.

25. 29 gramos de 3-carbometoxi-5-metil-isoxazol y 39,7 gramos de p-dimetilamino-bencilhidracina se mezclan y calientan lentamente hasta 85° con buena agitación. Al cabo de 5 minutos de permanecer a 85°, la temperatura se remonta a 101° y en este punto se interrumpe al suministro de calor. La temperatura decae hasta 90° y, al
30. volver a recalentar hasta 100°, sigue remontándose la



262405

temperatura hasta 110° y se mantiene a 100-108° en un período de 5 minutos. Se enfría lentamente la masa fundida hasta 60° en 15 minutos. La matriz semisólida se recoge en 75 cc de etanol y, al enfriar hasta 4°, se

5. separa una masa de color obscuro; punto de fusión, 108-120°. La recristalización en etanol da un punto de fusión de 105-116°. Se disuelve en etanol el material sólido y se añade cloruro de hidrógeno en etanol. El sólido separado se lava con éter para eliminar el éster sin reaccionar,
10. se trata con hidróxido amónico y se filtra; la 1-(p-dimetilamino-bencil)-2-5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil-7-hidrazina sólida se recristaliza en etanol; punto de fusión, 132-133°.

15. 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.
- 20.

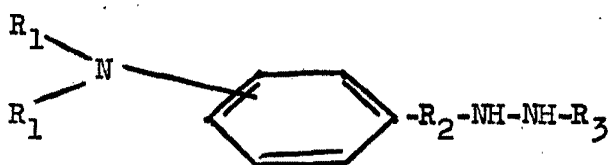


262405

N O T A

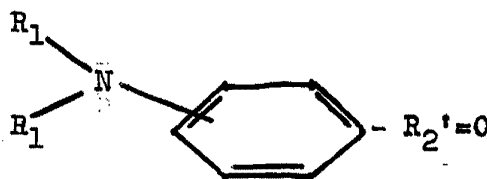
Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

1. Un procedimiento para la preparación de derivados hidrazínicos, de la fórmula general



5. en la que R_1 representa un radical alquilo inferior, R_2 representa un radical hidrocarburo alifático saturado y R_3 representa hidrógeno o el radical 5-alkilo inferior-isoxazolil-(3)-carbonilo,

10. procedimiento que consiste en condensar un compuesto de carbonilo de la fórmula general



en la que R_1 tiene el mismo significado anterior y R_2' representa un radical hidrocarburo alifático saturado,

15. con un compuesto hidrazínico de la fórmula general



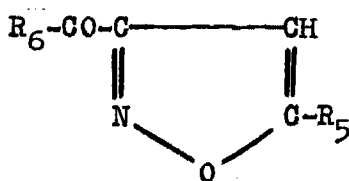
en la que R_4 representa hidrógeno, el radical 5-alkilo inferior-isoxazolil-(3)-carbonilo o



262405

un radical acilo que puede eliminarse fácilmente,

reducir la hidrazona así obtenida, eliminar el radical acilo en el caso de que R_4 represente dicho grupo o, en caso de que R_4 represente hidrógeno, y si se desea, acilar por tratamiento con un compuesto de la fórmula general



en la que R_5 representa un radical alquilo inferior y R_6 representa hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alcoxi, aciloxi o amino,

10.

y, si se desea, transformar el producto de la reacción en una sal.

2. Un procedimiento en conformidad con la reivindicación 1, caracterizado por ser el compuesto de carbonilo un benzaldehído que está substituído en el anillo por un grupo dialquilamino.

15.

3. Un procedimiento en conformidad con la reivindicación 2, caracterizado por ser el compuesto carbonilo un p-dialquilamino-benzaldehído, y en particular el p-dimetilamino-benzaldehído.

20.

4. Un procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto carbonilo se condensa con 5-metil-isoxazolil-(3)-carbonil-hidrazina y la hidrazona así obtenida se reduce.

25.

5. Un procedimiento en conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el derivado hidrazínico



2624 5

no substituído que se obtiene se acila por tratamiento con un éster alifático inferior del ácido 5-metil-isoxazolil-(3)-carboxílico.

5. 6. Un procedimiento para la preparación de derivados hidrazínicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 19 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 4 de noviembre de 1.960.

10. F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT.

p. a.

JANNE IBERN MICALLES

P.P.