

PATENTE DE INVENCION

Case 4629/4588/1+2/Comb.

271208

271208



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la obtención de hidracinas  
nuevas".

=====

*Solicitante:*

CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en  
BASILEA, Suiza.

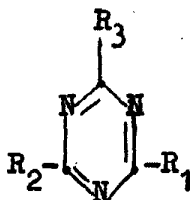
=====

El objeto de la invención es la obtención  
de compuestos de la fórmula

241208



5.



10. y de sus sales, donde  $R_1$  y  $R_2$  representan grupos amínicos bisustituídos por restos de hidrocarburo bajo de caracter alifático, que también pueden estar interrumpidos en la cadena de carbono alifática por átomos de hetero, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y  $R_3$  un grupo hidracínico sustituido por lo menos por resto de hidrocarburo sin sustituir o sustituido, de caracter alifático, pudiendo estar el resto de hidrocarburo también interrumpido en la cadena de carbono alifático por átomos de hetero, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre.
- 15.
20. Los restos de hidrocarburo bajo de caracter alifático son, ante todo, restos de alquilo, cicloalquilo o cicloalquilo-alquilo, saturados o simplemente sin saturar mostrando como máximo 8 átomos de carbono. Restos de esta clase, interrumpidos en la cadena de carbono alifática por átomos de hetero, son, ante todo, los restos de oxalaquilo, oxaalquileno, aza-cicloalquilo, aza-alquileno o oxacicloalquilalquilo. Son de mencionar especialmente metilo, etilo, alilo, propilo, isopropilo,
- 25.
30. restos rectos o ramificados, ligados en cualquier

271208



5. lugar de butilo, pentilo, hexilo o heptilo, restos de 3-oxabutilo, 3-oxapentilo, 3-oxaheptilo, butileno-(1,4), butileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(1,6), hexileno-(2,5), heptileno-(1,7), heptileno-(2,7), heptileno-(2,6), 3-oxa- ó azapentileno-(1,5), 3-metilo-3-aza-pentileno-(1,5), 3-oxa- ó azahexileno-(1,6), ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo ó ciclohexenilo, restos de ciclopentil-, ciclohexil-, ciclopentenil-, ciclohexenil-
10. metilo o -etilo, o restos de 2-oxa-ciclopentilmetil- ó 4-aza-ciclohexil.

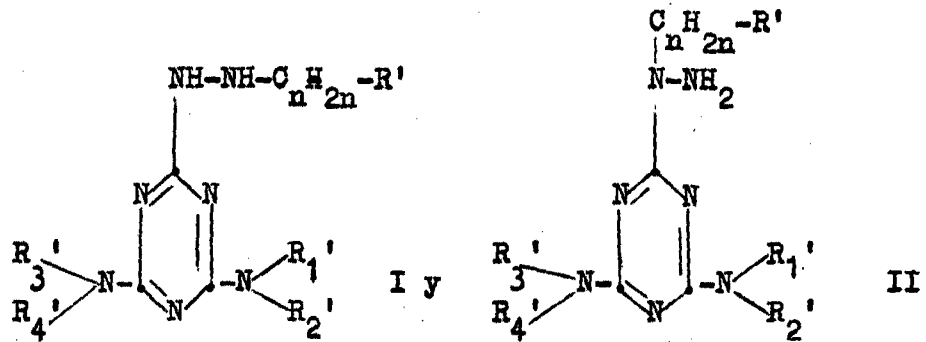
15. Como sustituyentes de estos restos, en el caso de  $R_3$ , son mencionar ante todo para los restos alquílicos los grupos hidrófilicos libres, especialmente, sin embargo, los restos arilo- ó heterocíclicos, tal como los restos de fenilo, piridilo, furilo o tienilo, pudiendo los restos de arilo o heterociclo llevar como sustituyentes restos alquílicos bajos, tal como metilo, etilo, propilo o
20. butilo, restos de alcoxi bajo, tal como metoxi, etoxi o metilenodioxi, átomos de halógeno, tal como cloro, bromo o tribluorometilo, grupos nitro o de amino, mientras por ejemplo para los restos de cicloalquilo, oxa- ó azacicloalquilo entran en
25. consideración restos alquílicos bajos, tal como metilo. En los restos aralquil- o heterociclilalquílicos, el resto alquilénico es ante todo un resto de metileno o etileno.

30. La invención se refiere especialmente a los compuestos de las fórmulas I y II



271208

5,

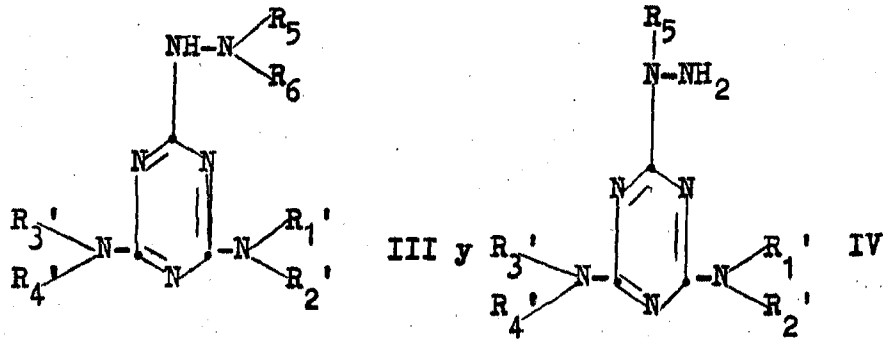


10. y a sus sales, donde n está por las cifras 1 ó 2, R' representa un resto de piridilo, furilo o tienilo, y R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' significan restos alquílicos bajos, tal como metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo secundario, especialmente, sin embargo, etilo ó R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' respectivamente R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' juntos un resto de alquileno, oxa- o azaalquileno, tal como butileno-(1,4), pentileno-(1,5), 3-oxapentileno-(1,5), 3-azapentileno-(1,5), hexileno-(1,6), 3-azahexileno-(1,6) ó 3-metilo-3-azapentileno-(1,5).
- 15.
- 20.

Además, la invención se refiere especialmente a los compuestos de las fórmulas III y IV



5.



10.

y a sus sales, donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $R_4'$  significan restos de alquilo bajo, tal como metilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo e butilo secundario, especialmente, sin embargo etilo ó  $R_1'$  y  $R_2'$  respectivamente  $R_3'$  y  $R_4'$  juntos un resto de alquileno,

15.

oxa- ó aza-alquileno, tal como butileno-(1,4), pentileno-(1,5), 3-oxa-pentileno-(1,5), 3-aza-pentileno-(1,5), hexileno-(1,6), 3-aza-hexileno-(1,6) ó 3-metilo-3-aza-pentileno-(1,6) y por lo menos uno de

20.

los restos  $R_5$  y  $R_6$  representa un resto alquílico bajo, por ejemplo uno de los mencionados, un resto oxialquílico con 2 átomos de carbono situados delante del grupo oxi, por ejemplo oxietilo, ó un resto de cicloalquilo o aza-cicloalquilo, por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo, o un resto oxaalquílico, por ejemplo 3-oxabutilo o 3-oxapentilo, y,

25.

en caso dado, significa el otro hidrógeno, ó  $R_5$  y  $R_6$  juntos representan uno de los restos de alquileno, aza- o oxaalquileno acabados de mencionar. En las fórmulas I - IV los grupos de amino terciario son

30.

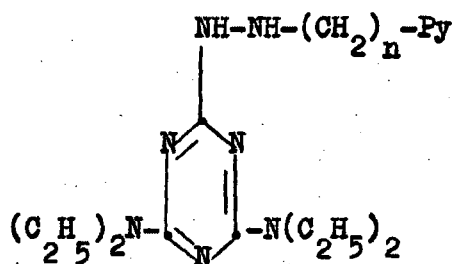
ante todo grupos de amino dietílico.



Los nuevos compuestos y sus sales muestran valiosas propiedades farmacológicas. Poseen un efecto retenedor sobre la transmisión de excitaciones en el sistema nervioso central y, por lo tanto, se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo como bloqueadores espinales, en enfermedades neuróticas, especialmente en aquellas que van acompañadas de espasticidad más elevada. También es posible su empleo en la medicina veterinaria.

5. Especialmente valiosos son los compuestos de la fórmula

10.



15.

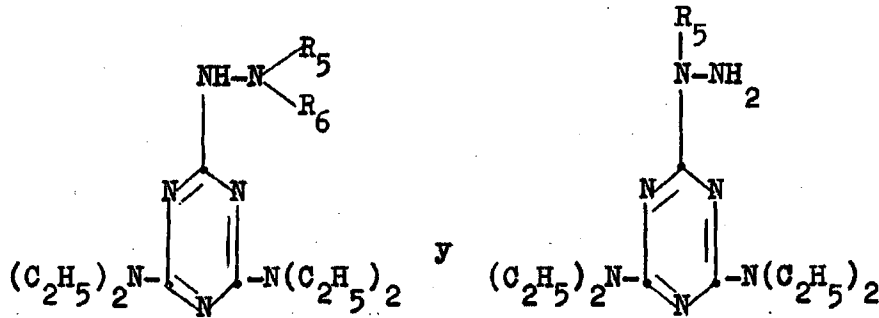
20. y sus sales, donde n significa las cifras 1 ó 2 y Py está por piridilo, especialmente piridilo-(4), ante todo la 2- $\overline{\text{piridilo-(4)-metilo-hidracina}}$ -4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina y sus sales, así como los compuestos de la fórmula

25.



262700

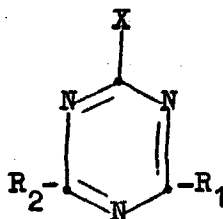
5.



10. y sus sales, donde R<sub>5</sub> representa un resto de alquilo bajo, ante todo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo secundario, un resto de oxialquilo bajo con 2-4 átomos de carbono situados delante del grupo oxi, ante todo el resto β-oxietílico y R<sub>6</sub> es hidrógeno o tiene el mismo significado que R<sub>5</sub>, y ante todo la 2-(1'-(β-hidroxi-etilo)-hidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina, la 2-(2',2'-dimetilhidracino)-4,6-dietiloamino-1,3,5-triacina y la 2-(1'-metilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina, así como sus sales.
- 15.
- 20.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si ya conocidos. Preferentemente se procede reaccionando un compuesto de la fórmula

25.





27.7.58

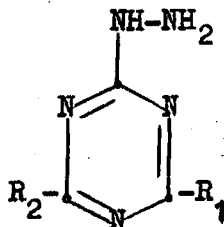
donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado al principio y  $X$  es un resto intercambiable, por ejemplo un grupo oxi esterizado o eterizado, reaccionable, ante todo un átomo de halógeno, tal como cloro o bromo, o también un grupo de ariloxi, tal como un grupo fenoxi, o un grupo mercapto libre o esterizado, ante todo un grupo alquilomercapto, tal como metilo-, etilo-, propilo- ó butilomercapto, o un grupo aralquilomercapto, por ejemplo un grupo bencilomercapto, con una hidracina de la fórmula

5.            como un grupo mercapto libre o esterizado, ante todo un grupo alquilomercapto, tal como metilo-, etilo-, propilo- ó butilomercapto, o un grupo aralquilomercapto, por ejemplo un grupo bencilomercapto, con una hidracina de la fórmula  $R_3H$ , donde  $R_3$  tiene el significado señalado al principio. La reacción se efectua convenientemente en presencia de diluyentes, en todo caso también el presencia de medios de condensación, por ejemplo un exceso de la hidracina, pudiéndose trabajar además en presencia de catalizadores, tal como polvo de cobre.
- 10.
- 15.

Otra forma de ejecución del procedimiento consiste en que en el grupo hidracínico de los compuestos de la fórmula

20.

25.



30.

donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado al prin-

271208



- cipio, se introduce el resto de un resto de hidrocarburo bajo, sin sustituir o sustituido, de caracter alifático, que también puede estar interrumpido en la cadena de carbono por átomos de hetero.
5. Esto se efectúa especialmente en la forma conocida para las alquilizaciones. Así se pueden reaccionar los compuestos mencionados con ésteres reaccionables de los alcoholes correspondientes, ventajosamente en presencia de medios de condensación ligadores de ácido, por ejemplo también de un exceso del compuesto hidracínico. Como éster reaccionable son de mencionar especialmente aquellos de ácidos fuertes orgánicos o inorgánicos, por ejemplo de los ácidos halógeno-hidrogénicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromohidrogénico, ácido yodo-hidrogénico, ácidos sulfúricos, ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo ácidos benzol-sulfónicos o ácidos alcanosulfónicos, Pero también se puede reaccionar primeramente con un compuesto
  10. oxo obtenido por reducción de un alcohol correspondiente, por ejemplo de un aldehido o cetona de caracter alifático y reducir la base de Schiff formada o el producto de condensación similar. Aquí se puede emplear el compuesto oxo también en presencia del medio de reducción. Como medios de reducción son aquí de mencionar por ejemplo el hidrógeno catalíticamente activado, por ejemplo hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble del grupo 8<sup>o</sup> del sistema periódico, por ejemplo
  15. óxido de platino, hidrógeno nascente o medios ce-
  - 20.
  - 25.
  - 30.



dedores de hidrógeno, por ejemplo hidruros de metal complejos.

5. Según las condiciones de la alquilización se pueden introducir uno o varios restos de caracter alifático en el grupo hidracínico.

10. Finalmente, los nuevos compuestos se pueden obtener también si en las 2-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-6-Z-1, 3,5-triacinas, donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado de arriba y Z significa un grupo R<sub>3</sub> sustituido por un resto acílico, donde R<sub>3</sub> tienen el significado arriba indicado, éste se disocia. Un resto acílico es aquí, por ejemplo, un resto de ácido carbónico alifático o aromático, por ejemplo un resto de alcanilo o benzoilo, tal como un resto acetílico,
15. trifluoroacetílico o benzoílico, o un resto de ácido sulfónico, tal como un resto de benzol o del ácido toluenosulfónico. La disociación se efectúa en la forma usual por hidrólisis, especialmente la hidrólisis ácida.

20. Las reacciones se efectuan en la forma conocida, en ausencia o convenientemente en presencia de medios de condensación y/o catalizadores, a temperatura normal o más elevada.

25. Según el modo de trabajo se obtienen los nuevos compuestos en forma de las bases libres o de sus sales. De las bases se pueden formar las sales de aplicación terapéutica, por ejemplo de los ácidos halógeno, hidrogénicos, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos, ácido perclórico, ácidos carbónicos
30. o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o



- heterocíclicos, tal como del ácido fórmico, acético, propiónico, oxálico, succínico, glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, oximaleínico, dioximaleínico o pirogálico; del ácido fenilacético, benzoico, p-aminobenzóico, antranílico, p-oxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, del ácido metanosulfónico, etanosulfónico, oxitanosulfónico, etilenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o sulfanílico; de metionina, triptofano, lisina o arginina.
- 5.
- 10.

- Los nuevos compuestos o sus sales se pueden emplear como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan a estos o a sus sales en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parental.
- 15.

- Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionan con los nuevos compuestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, colesteroles y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o topes.
- 20.
- 25.
- 30.



También pueden contener otros materiales terapéu-  
ticamente valiosos. Los preparados se obtienen se-  
gún métodos usuales. Contienen el material activo  
por ejemplo en una cantidad de 5 - 100 mg por uni-  
dad de dosificación. La cantidad del material vehícu-  
lo puede naturalmente variar dentro de amplios már-  
genes, convenientemente contendrán sin embargo los  
nuevos preparados 1 - 60 % de componente activo.

Siempre que los materiales de partida ne-  
cesarios para las mencionadas reacciones no sean co-  
nocidos, estos se pueden obtener según los métodos  
usuales.

La invención se refiere también a aque-  
llas formas de ejecución del procedimiento en las  
que se parte del compuesto que se obtiene en cual-  
quier etapa del procedimiento como producto inter-  
medio y se siguen efectuando las etapas que faltan  
o el procedimiento se interrumpe en cualquier eta-  
pa, o un material de partida se forma bajo las con-  
diciones de reacción o se emplea en forma de una  
sal.

La invención se describe con más deta-  
lle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas  
están indicadas en grados Centígrados.

EJEMPLO 1.

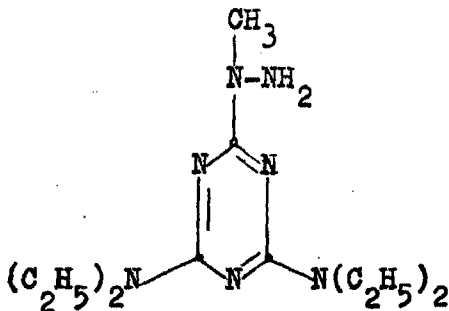
15,0 g de 2-cloro-4,6-bis-dietilamino-  
1,3,5-triacina y 6,6 g de hidracina metélica se di-  
suelven en 100 cm<sup>3</sup> de etanol y durante 4 horas se  
calienta hasta hervir. La mezcla se evapora total-  
mente, el residuo se disuelve en éter, se lava con



22-23

5. agua y tres veces ácido con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida acuosa se pone alcalina con sosa cáustica diluida y se agita varias veces con éter. La solución etérica secada se evapora totalmente y el residuo líquido se destila en alto vacío. Se obtiene así la 2-(1'-metilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

10.



15.

como líquido del P.E. 0,15 126-128°.

EJEMPLO 2.

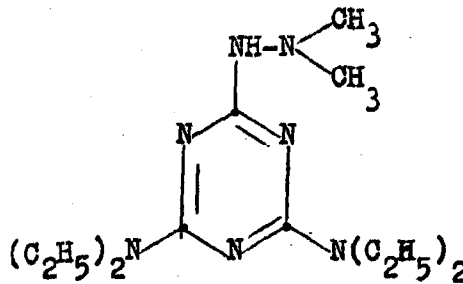
20. 15,0 g de 2-cloro-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina y 8,6 g de hidracina 1,1-dimetilica se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de etanol y se calienta durante 4 horas hasta hervir. La mezola se evapora totalmente, el residuo se disuelve en éter, se lava con agua y tres veces ácido con ácido clorhídrico diluido. La solución ácida acuosa se pone alcalina y se agita varias veces con éter. La solución etérica secada se evapora totalmente y el residuo líquido se destila dos veces en alto vacío. Se obtiene así la 2-(2'2'-dimetilhidracino)-4,6-bis-
- 25.
- 30.

208



dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

5.



10.

como líquido del P.E.  $0,2$  115-116 $^{\circ}$ .

EJEMPLO 3.

15.

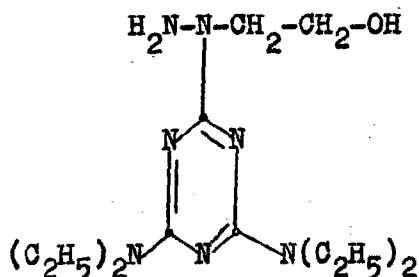
10,0 g de 2-cloro-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina y 7,3 g de hidracina  $\beta$ -hidroxietílica se disuelven en 100 cm $^3$  de etanol y durante 6 horas se calienta hasta hervir. La mezcla se evapora totalmente, el residuo se disuelve en éter, se lava con agua y tres veces ácido con ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa ácida se pone alcalina con sosa cáustica y se agita varias veces con éter. La solución etérica secada se evapora totalmente y el residuo se recristaliza tres veces de éter de petróleo. De esta manera se obtiene la 2-[1'-( $\beta$ -hidroxi-etilo)-hidracino]-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

25.

271208



5.



10.

en cristales blancos que funden a 63-65°.

EJEMPLO 4.

15.

12,0 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se mezclan en 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs. con 3,4 g de aldehído n-butírico, se deja reposar a temperatura de ambiente durante varias horas y entonces se calienta aún 2 horas hasta ebullición. La solución se concentra por evaporación, el residuo aceitoso se disuelve en 100 cm<sup>3</sup>

20.

de ácido acético glacial y bajo presión normal se hidriza a temperatura de ambiente en presencia de 0,3 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se efectúa en el plazo de 1,5 horas. La solución filtrada se evapora totalmente, el residuo

25.

aceitoso se disuelve en ácido clorhídrico diluido, se agita con éter, a continuación se pone la solución acuosa ácida alcalina con sosa cáustica diluida y se agita con éter. La solución etérea se-

30.

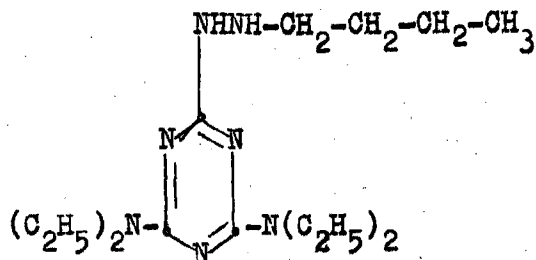
cada se concentra por evaporación y el residuo se destila en alto vacío. De esta manera se obtiene

271208



la 2-(2'-n-butilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

5.



10.

como aceite viscoso del P.E. <sub>0,3</sub> 155-160°.

EJEMPLO 5.

15.

20 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se mezclan con 100 cm<sup>3</sup> de acetona, se deja reposar durante varias horas a temperatura de ambiente y se calienta aún durante 1,5 horas hasta hervir. La solución se evapora totalmente, el residuo aceitoso se disuelve en 150 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y a presión normal se hidriza a

20.

temperatura de ambiente y en presencia de 0,5 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno dura unas 5,5 horas. La solución filtrada se concentra por evaporación y el residuo aceitoso se mezcla con ácido clorhídrico etanólico. Agregando éter

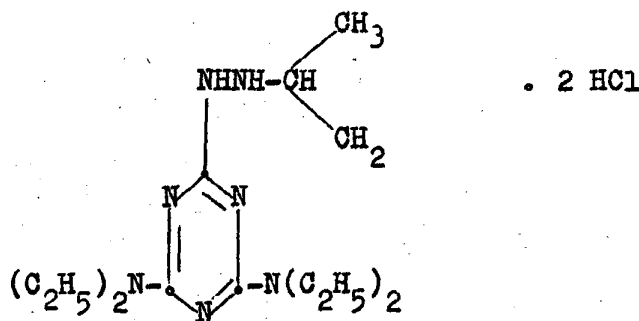
25.

absoluto e inyectando, cristaliza el dihidrocloruro de la 2-(2'-isopropilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula



271208

5.



10.

cristales blancos del P.F. 190-193°.

EJEMPLO 6.

15.

12,0 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se mezclan en 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs. con 4,0 g de ciclopentanona, a temperatura de ambiente se deja reposar durante varias horas y se calienta aún durante 2 horas hasta hervir. La solución se evapora totalmente, el residuo aceitoso se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético

20.

glacial y a presión normal se hidriza a temperatura de ambiente y en presencia de 0,5 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno dura unas 11 horas. La solución filtrada se concentra por evaporación y el residuo aceitoso se destila

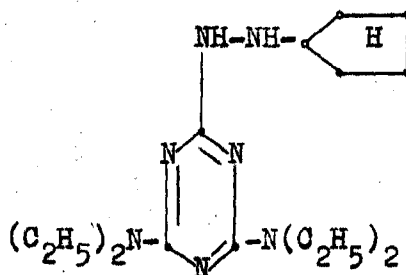
25.

en alto vacío. Se obtiene así la 2-(2'-ciclopentilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula



77808

5.



10.

como aceite viscoso del P.E. 0,35 165-167°.

EJEMPLO 7.

15.

30,0 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se mezclan en 200 cm<sup>3</sup> de etanol abs. con 11,6 g de ciclohexanona. La mezcla se deja reposar durante varias horas a temperatura de ambiente, después se calienta aún durante 2 horas hasta hervir y a continuación se evapora totalmente el disolvente. Del residuo aceitoso se disuelven 25 g de hidrazona ciclohexílica en bruto en

20.

150 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial, bajo presión normal se hidriza a temperatura de ambiente y en presencia de 0,5 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se efectúa en el plazo de unas 2 horas. La solución filtrada se evapora totalmente,

25.

el residuo se disuelve en cloroformo y la solución se lava con sosa cáustica diluida. La solución clorofórmica secada se concentra por evaporación y

30.

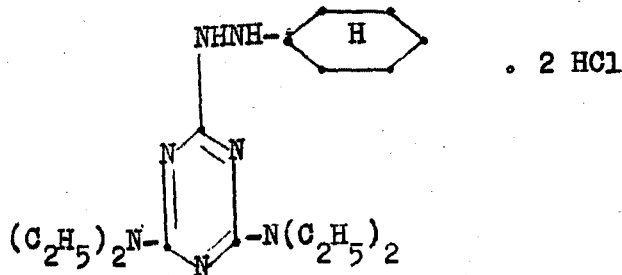
el residuo viscoso se mezcla con ácido clorhídrico etanólico. Agregando éter abs. cristaliza el dihidrocloruro de la 2-(2'-ciclohexilhidracino)-

271208



4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

5.



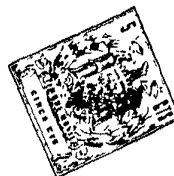
10.

cristales blancos del P.F. 183-185°.

EJEMPLO 8.

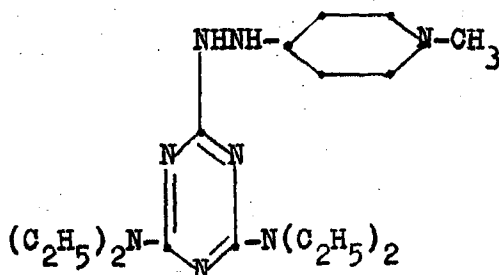
15. 30 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se mezclan en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto con 13,4 g de N-metilo-4-piperidona, la mezcla se deja reposar varias horas a temperatura de ambiente y se calienta a un durante 2 horas hasta hervir. La solución se evapora totalmente; del
20. residuo aceitoso se disuelven 10,7 g de hidrazona en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y se hidriza a presión, a temperatura de ambiente y en presencia de 0,5 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se efectúa en el plazo de 1,5 horas. La
25. solución filtrada se concentra por evaporación, el residuo se disuelve en cloroformo y se lava alcalino con sosa caústica diluida. La solución clorofórmica secada se evapora totalmente y el residuo se destila en alto vacío. Se obtiene así
30. la 2- $\overline{2}$ '-N'-metilpiperidilo-(4)-hidracino-4,6-bis-

271208



dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

5.



10.

como líquido viscoso del P.E.<sub>0,3</sub> 190-192°.

EJEMPLO 9.

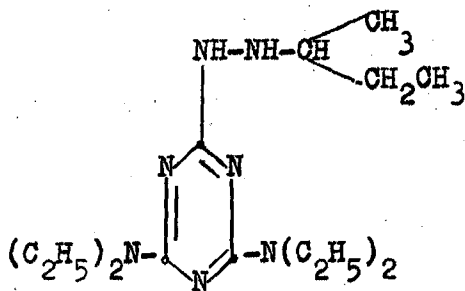
- 12,0 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de etanol y se mezcla con 3,42 g de cetona metilética. La mezcla se deja reposar varias horas a temperatura de ambiente, se calienta a continuación durante 2 horas hasta hervir y se concentra por evaporación. La hidrazona viscosa residual se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y bajo presión normal se hidriza a temperatura de ambiente en presencia de 0,3 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se completa en el plazo de 9 horas. La solución filtrada se evapora totalmente, el residuo se mezcla con agua, se pone ácido con ácido clorhídrico 2-n y se agita con éter. La solución acuosa, ácida se pone fuertemente alcalina y nuevamente se agita con éter. La solución etérea secada se concentra por evaporación y el residuo se destila en alto vacío. De esta manera se obtiene la 2-(2'-
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

271208



butilo secundario-hidracino)-4,6-bis-dietilamino-  
1,3,5-triacina de la fórmula

5.



10.

como aceite viscoso del P.E.<sub>0,3</sub>: 158-160°.

EJEMPLO 10.

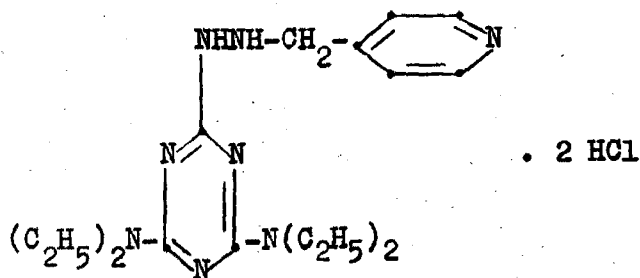
15. 12,0 g de 2-hidracino-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se mezclan en 100 cm<sup>3</sup> de etanol abs. con 5,1 g de aldehído 4-piridínico, la mezcla se deja reposar varias horas a temperatura de ambiente y después se calienta aún durante 2 horas hasta hervir. La solución se evapora totalmente,
20. el residuo cristalizado se disuelve en 100 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y bajo presión normal se hidriza a temperatura de ambiente en presencia de 0,5 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se efectúa en el plazo de 4,5 horas. La solución filtrada se concentra por evaporación, el residuo oscuro aceitoso se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, se filtra a través de carbón activo, con sosa caústica 2-n se pone alcalino y se agita y precipita con éter. La solución etérica secada se evapora totalmente, el residuo aceitoso se disuelve en
- 25.
- 30.

271208



éster acético, se pone ácido con ácido clorhídrico etanólico y se enfría. El producto cristalizado se filtra en vacío y se recrystaliza de éster acético-alcohol abs.-éter. Se obtiene así el hidrocioruro de la 2-(2'-piridilo-(4'')-metilohidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

10.



15.

en cristales blancos que funden a 231-235°.

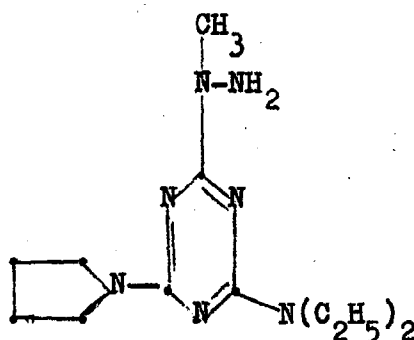
EJEMPLO 11.

20 g de 2-cloro-4-dietilamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina y 9,0 g de hidracina metílica se disuelven en 150 cm<sup>3</sup> de alcohol y durante 4,5 horas se calienta hasta hervir. La elaboración se efectúa como en ejemplo 1. El residuo líquido se destila en alto vacío. Se obtiene de esta manera la 2-(1'-metilhidracino)-4-dietilamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina de la fórmula

25.



5.



10.

como líquido del P.E.  $0,07$  119-121<sup>a</sup>.

15. La 2-cloro-4-diethylamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina empleada como material de partida se obtiene como sigue:

20. 42 g de 2,4-dicloro-6-diethylamino-1,3,5-triacina (J.T. Thurston y Col., J. Am. Chem. Soc. 73, 2981, 1957) se disuelven en 250 cm<sup>3</sup> de benzol y a temperatura de ambiente se mezcla con una solución de 27 g de pirrolidina en 100 cm<sup>3</sup> de benzol. Aquí sube ligeramente la temperatura interior y el hidrocioruro de la pirrolidina se precipita en forma aceitosa. Después de reposar durante una hora a temperatura de ambiente se filtra la mezcla por carbón activo,

25. se concentra por evaporación y el residuo se extrae con éster de petróleo caliente. El extracto se filtra nuevamente sobre carbón activo, se evapora el medio de extracción y el residuo ligeramente amarillo compuesto de 2-cloro-4-diethylamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina se recristaliza en metanol;

30.



prismas blancos del P.F. 90-91°.

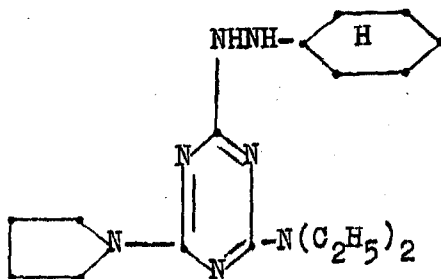
EJEMPLO 12.

5. 15 g de 2-hidracino-4-dietilamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina se mezclan en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. con 5,9 g de ciclohexanona, a temperatura de ambiente se deja reposar durante varias horas y se calienta aún durante 2 horas hasta hervir. La solución se evapora totalmente, el residuo aceitoso se disuelve en 120 cm<sup>3</sup> de ácido acético
10. glacial y a presión normal se hidriza a temperatura de ambiente y en presencia de 0,4 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se efectúa en el plazo de aproximadamente 1 hora y 20 minutos. La solución filtrada se concentra por evaporación
15. y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica se lava con sosa caústica diluida y con agua, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en caliente con una solución de ácido clorhídrico alcohólico y se mezcla con éter
20. abs., se enfría y el hidrocloruro formado se filtra en vacío. Esta sal se disuelve a continuación en agua, se pone alcalina con sosa caústica diluida y se agita varias veces con éter. La solución etérea secada se evapora y el residuo se recristaliza de éter de petróleo. Se obtiene así la 2-
25. (2'-ciclohexilhidracino)-4-dietilamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina de la fórmula



2200

5.



10.

en cristales blancos que funden a 113-114°.

EJEMPLO 13.

15.

15 g de 2-hidracino-4-dietilamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina se mezclan en 100 cm<sup>3</sup> de alcohol abs. con 6,4 g de aldehído 4-piridínico, a temperatura de ambiente se deja reposar durante varias horas y después se calienta aún durante 2 horas hasta hervir. La solución se evapora totalmente y el residuo cristalino se disuelve en 120

20.

cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial y bajo presión normal se hidriza a temperatura de ambiente y en presencia de 0,4 g de óxido de platino. La recepción de hidrógeno se efectúa en el plazo de unas 5 horas. La solución filtrada se evapora totalmente, el residuo se disuelve en ácido clorhídrico diluido y

25.

se filtra. La solución acuosa ácida se pone a continuación alcalina y se agita varias veces con éter. La solución etérica se evapora totalmente, el residuo aceitoso se disuelve en caliente en éster

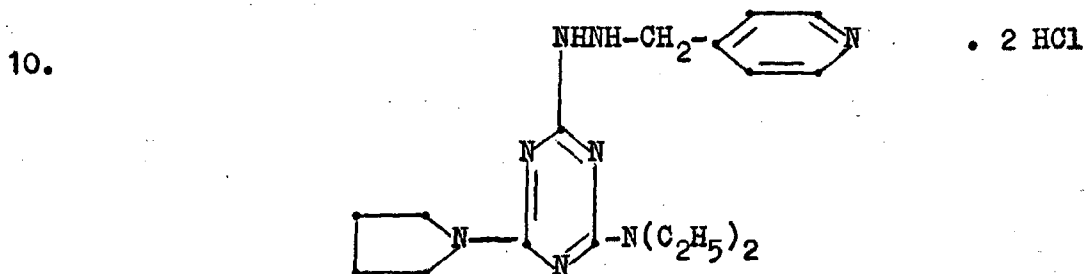
30.

acético y se mezcla con una solución de ácido clorhí-



1208

5. drico alcohólico y éter abs. De la solución enfriada cristaliza el dihidrocloruro, que se recristaliza de alcohol abs./éter abs. Se obtiene así el dihidrocloruro de la 2- $\sqrt{2}$ '-piridilo-(4'')-metilo)-hidracino $\sqrt{7}$ -4-dietilamino-6-pirrolidino-1,3,5-triacina de la fórmula



15. en cristales blancos que funden a 237-240°.

EJEMPLO 14.

20. Tabletas conteniendo 10 mg de dihidrocloruro de la 2- $\sqrt{2}$ '-piridilo-(4'')-metilo)-hidracino $\sqrt{7}$ -4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina se pueden preparar porejemplo con la siguiente composición:

Dihidrocloruro de 2- $\sqrt{2}$ '-piridilo-(4'')-metilo)-hidracino $\sqrt{7}$ -4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina

|                   |       |    |
|-------------------|-------|----|
| 25. Lactosa       | 10    | mg |
| Almidón           | 60    | mg |
| Acido estearínico | 61    | mg |
| Talco             | 2,8   | mg |
|                   | 6,2   | mg |
|                   | <hr/> |    |
| 30.               | 140,0 | mg |



271208

La substancia activa se mezcla homogéneamente con la lactosa y se agrega una parte de almidón. Una parte del almidón se calienta con agua en el baño María, se agrega a la mezcla polvorienta, se granula en la forma usual y se seca. Al granulado seco se le agrega el almidón restante y los medios acompañantes. En la forma usual se prensan tabletas con un peso de 140 mg.

5.

N O T A

10.

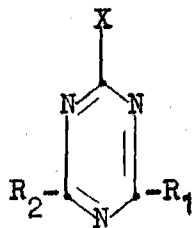
Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita de Invención por 20 años en España; " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRACINAS NUEVAS ", caracterizándose por lo siguiente:

15.

20.

1ª.- Procedimiento para la obtención de hidracinas nuevas, caracterizado porque un compuesto de la fórmula

25.



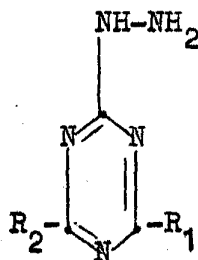
30.

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> significan grupos amínicos bisusti-



- tuidos por restos de hidrocarburo bajo de carácter alifático, que también pueden estar interrumpidos en la cadena de carbono alifática por átomos de hetero y X es un resto intercambiable, se reacciona con una hidracina de la fórmula  $R_3H$ , donde  $R_3$  representa un grupo hidracínico sustituido por lo menos por un resto de hidrocarburo sin sustituir o sustituido, de carácter alifático, pudiendo estar el resto de hidrocarburo también interrumpido en la cadena de carbono alifático por átomos de hetero, o en el grupo hidracínico de compuestos de la fórmula
- 5.
- 10.

15.



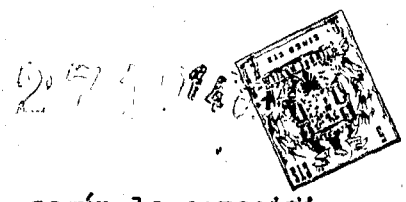
20.

- donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba indicado, se introduce el resto de un resto hidrocarburo bajo sin sustituir o sustituido, de carácter alifático, que también puede estar interrumpido en la cadena de carbono por átomos de hetero, ó en las 2- $R_1$ -4- $R_2$ -6-Z-1,3,5-triacinas, donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado de arriba y Z significa un grupo  $R_3$  sustituido por un resto acílico, donde  $R_3$  tiene el significado de arriba, éste se disocia y, si se de-
- 25.
- 30.



sea, las bases libres obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

5. 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de triacinas donde X es un grupo oxo reaccionable, esterizado o eterizado, o un grupo mercapto libre o eterizado.
10. 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se parte de una triacina donde X es un átomo de halógeno.
15. 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidracinotriacina se reacciona con un éster reaccionable de un alcohol de carácter alifático.
20. 5ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la hidracinotriacina se reacciona con un compuesto oxo que por reducción da un alcohol de carácter alifático y el producto de condensación obtenido se reduce.
25. 6ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5ª, caracterizado porque se efectúa la reacción con el compuesto oxo en presencia del medio de reducción.
30. 7ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque la disociación del resto acílico se efectúa por hidrólisis.

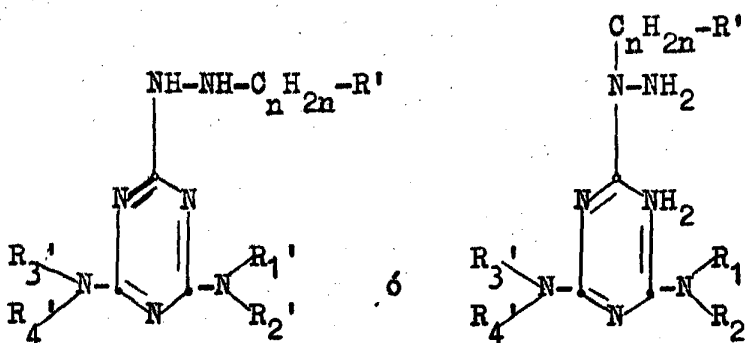


8ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 7ª, caracterizado porque la disociación del resto acílico se logra por hidrólisis ácida.

5. 9ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 8ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de las fórmulas

10.

15.



20.

o sus sales, donde n está por las cifras 1 ó 2, R' representa un resto piridílico, furfílico o tienílico, y R<sub>1</sub>' , R<sub>2</sub>' , R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' significan restos alquílicos o R<sub>1</sub>' y R<sub>2</sub>' respectivamente R<sub>3</sub>' y R<sub>4</sub>' juntos un restos de alquileo, oxa o azaalquileo.

25.

10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 9ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de la clase, señalada en la reivindicación 9ª o sus sales, donde

30.

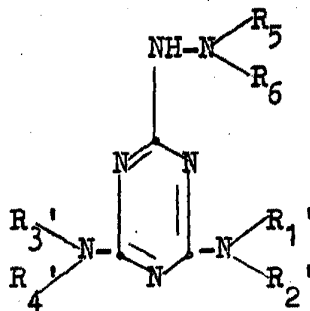


271208

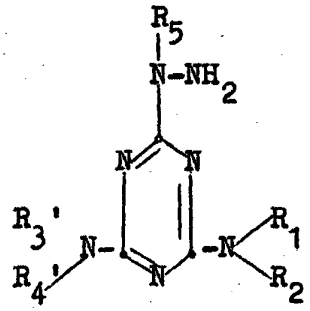
los grupos  $\begin{matrix} R_1' \\ | \\ -N \\ | \\ R_2' \end{matrix}$  y  $\begin{matrix} R_3' \\ | \\ -N \\ | \\ R_4' \end{matrix}$  son grupos dietilamínicos.

5. 11ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 8ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de las fórmulas

10.



6



15.

20. o sus sales, donde  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  y  $R_4'$  representan restos de alquilo bajo o  $R_1'$  y  $R_2'$  respectivamente  $R_3'$  y  $R_4'$  juntos un resto de alquileno, oxa- o azaalquileno y por lo menos uno de los restos  $R_5$  y  $R_6$  un resto de alquilo bajo, un resto de oxialquilo con 2 átomos de carbono situados delante del grupo oxi o un resto cicloalquílico o aza-cicloalquílico o un resto oxaalquílico y, en caso dado, el otro hidrógeno, o  $R_5$  y  $R_6$  representan juntos un resto de alquileno, aza- u oxaalquileno.

25.

30. 12ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 8ª y 11, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y

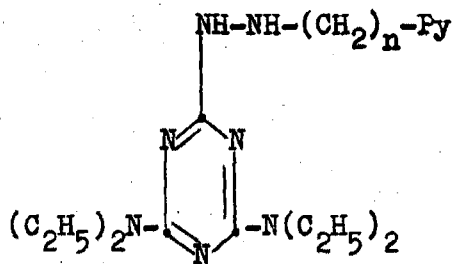
271208



se procede de manera que se obtengan los compuestos de la clase señalada en la reivindicación 11ª o sus sales, donde los grupos  $-N\begin{matrix} R_1' \\ R_2' \end{matrix}$  y  $-N\begin{matrix} R_3' \\ R_4' \end{matrix}$  son grupos de amino dietílico.

5. 13ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 10ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtengan compuestos de la fórmula

10.



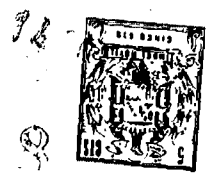
15.

o sus sales, donde n significa las cifras 1 ó 2 y Py está por piridilo, especialmente piridilo-(4).

20.

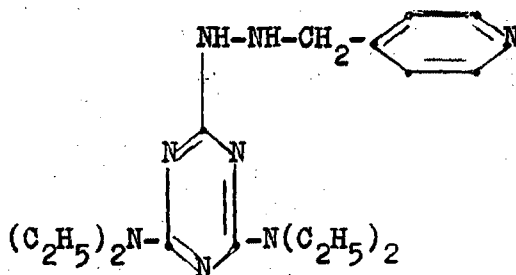
14ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 10ª y 13ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2/2'-(piridilo-(4")-metilo)-hidracino/4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

25.



271208

5.

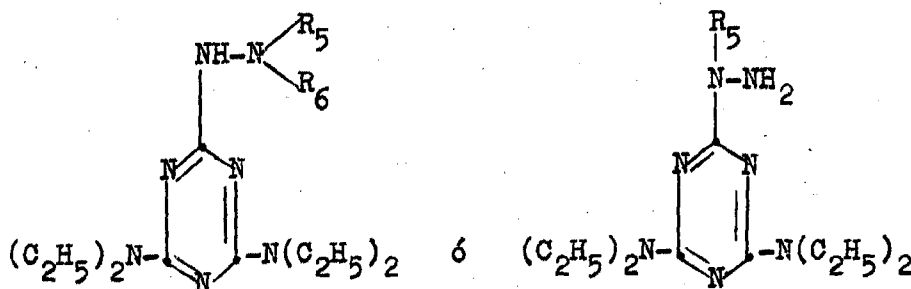


10.

o sus sales.

15. 15ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 8ª, 11ª y 12ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtengan los compuestos de las fórmulas

20.



25.

o las sales de los mismos, donde  $R_5$  representa un resto de alquilo bajo o un resto de oxaalquilo bajo con 2-4 átomos de carbono situados delante del grupo oxi y  $R_6$  es hidrógeno o tiene el mismo significado como  $R_5$ .

30.

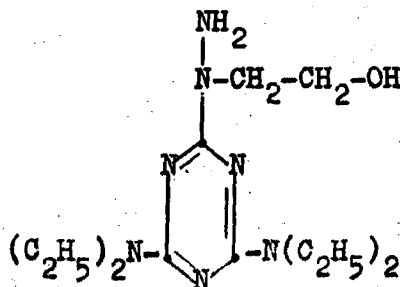


271208

16<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 8<sup>a</sup>, 11<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> y 15<sup>a</sup>, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2-[1'-(β-hidroxi-etilo)-hidracino]-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

5.

10.



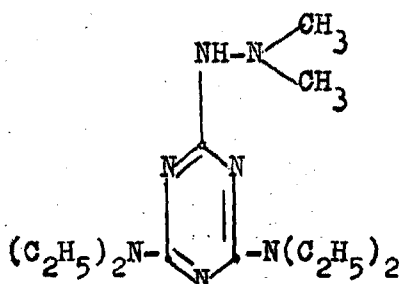
15.

o una sal de la misma.

17<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 8<sup>a</sup>, 11<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup> y 15<sup>a</sup>, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2-(2',2'-dimetilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

20.

25.



30.



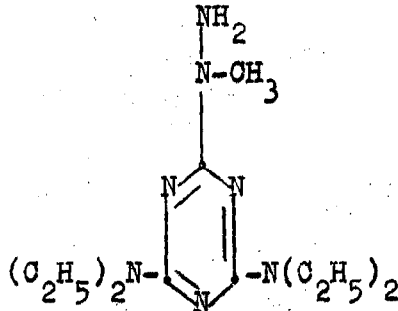
271208

o una sal de la misma.

18ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 8ª, 11ª, 12ª y 15ª, caracterizado porque se seleccionan tales materiales de partida y se procede de manera que se obtenga la 2-(1'-metilhidracino)-4,6-bis-dietilamino-1,3,5-triacina de la fórmula

5.

10.



15.

o una sal de la misma.

19ª.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1ª - 18ª, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o se emplea en la forma de su sal.

20.

25.

20ª.- " Procedimiento para la obtención de hidracinas nuevas "; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

30.



14  
**271208**

Esta Memoria consta de treinta y seis  
hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 14 OCT. 1961

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ACEBO Y MODA  
P. P.