

P.- 22.075



15/18/37/2520
"Benzodioxan methyl hidrazines"

6 ABR. 1962

273087

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

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

formulada el 20 de Diciembre de 1961, con el núm. 273.087

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

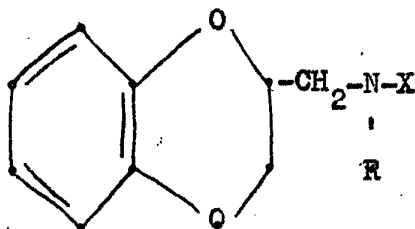
a nombre de ISTITUTO DE ANGELI, S.p.A., entidad italiana,
establecida en Via Serio 15, Milan, Italia, por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPUESTOS QUIMICOS DE LA
CLASE DE LAS HIDRAZINAS"

Este invento se refiere a hidrazinas sustituidas
fisiológicamente activas y a sus hidrazonas formadas con
aldehidos y cetonas.

De acuerdo con el presente invento, proporcionamos
compuestos de la fórmula general

5



I

10

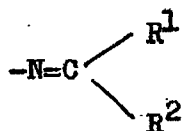
(en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo

3087

-6



alcohilo o aralcohilo y X representa un grupo amino o un grupo imino de la fórmula



5 donde R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, arilo o aralcohilo) y sus sales de adición ácida que contienen aniones sustancialmente no tóxicos. Las hidrazonas de acuerdo con el invento parece que se hidrolizan después de administración para dar las hidrazinas libres y, por tanto, son de actividad sustancialmente equivalente. Entre los compuestos de especial interés por su importancia terapéutica, se incluyen 2-metil benzodioxan-1:4-hidrazina, su derivado de isopropilideno y, más especialmente, N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

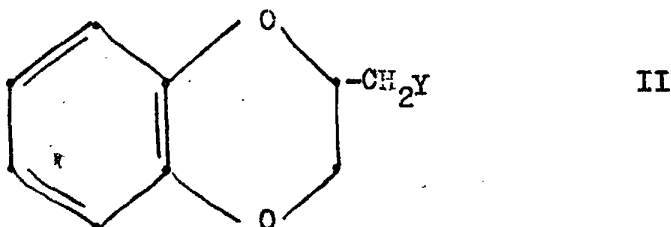
10 Los compuestos preparados de acuerdo con el invento tienen una acción estimulante sobre el sistema nervioso central, que es producida por inhibición de monoaminooxidasa. También tienen una relación favorable de toxicidad a actividad, y su acción es más sostenida que la de ciertos estimulantes conocidos, por ejemplo, iproniazida. Además, los nuevos compuestos son más efectivos en la inhibición de monoaminooxidasa cerebral que en la inhibición de monoaminooxidasa hepática y, por tanto, su actividad estimulante va acompañada de menor daño al hígado que el causado por compuestos, tales como iproniazida, en los que la relación de inhibición de monoaminooxidasa hepática a inhibición de monoaminooxidasa cerebral es mayor. Los compuestos mencionados ejercen, además, una acción favorable sobre el sis-



tema cardiocirculatorio, porque reducen toda tendencia a la trombosis y ejercen una acción hipotensiva.

Los compuestos citados pueden prepararse por cualquier procedimiento conveniente, por ejemplo, por el siguiente procedimiento, que constituye una característica del invento.

Un compuestos de la fórmula general



(donde Y representa un átomo o grupo capaz de escindirse con un átomo de hidrógeno amínico durante la condensación) se condensa con un compuesto de la fórmula general



(donde R y X tienen la significación dada arriba).

El sustituyente Y puede, pues, ser, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo éster de ácido sulfúrico o un grupo éster de ácido sulfónico alifático o aromático.

La mezcla de reacción se calienta preferiblemente al principio y luego se mantiene a una temperatura comprendida entre 80 y 120° C. La reacción se realiza preferiblemente en una atmósfera inerte, por ejemplo: nitrógeno, ventajosamente en presencia de un medio disolvente. Entre los disolventes adecuados que pueden usarse como medio de reacción, se incluyen, por ejemplo, alcoholes, éteres y disolventes hidrocarbonados alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos y disolventes hidrocarbonados halo-

3087

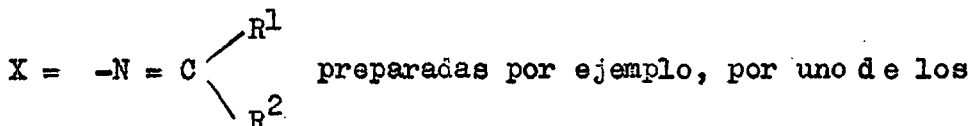
-6A



genados. La reacción se realiza preferiblemente en presencia de un agente fijador de ácido, o, alternativamente, se usa un exceso de dicho compuesto de hidrazina para fijar el ácido liberado. Cuando uno de los reaccionantes es hidrazina
5 sin sustituir, conviene usar un exceso considerable de hidrazina para disminuir la formación de hidrazinas disustituídas.

Los 2-(hidrazino-metil) -1,4-benzodioxanos de fórmula I así producidos pueden condensarse luego, si así se desea, con un compuesto carbonilo de la fórmula general
10 R^1-CO-R^2 (donde R^1 y R^2 tienen las significaciones dadas arriba). Esta reacción se realiza preferiblemente a una temperatura elevada en una atmósfera inerte, por ejemplo, bajo nitrógeno, ventajosamente en presencia de un disolvente. Entre los disolventes adecuados, figuran hidrocarburos y alcoholes alifáticos, cicloalifáticos y aromáticos. Alternativamente, puede usarse como disolvente un exceso de
15 compuesto carbonilo. La condensación se facilita frecuentemente por la presencia de una pequeña cantidad de un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, etc.
20

Las hidrazonas de fórmula I, donde $R = H$ y



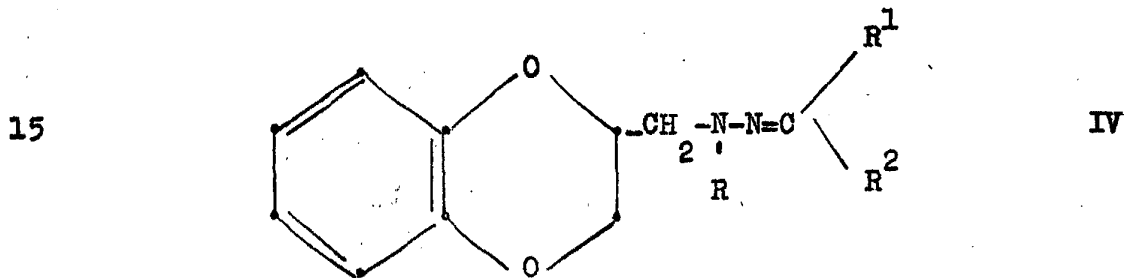
métodos anteriores, pueden hacerse reaccionar luego con un
25 compuesto de la fórmula general RY (donde R e Y tienen las significaciones dadas arriba). Esta reacción se realiza preferiblemente a una temperatura elevada, en presencia de un agente fijador de ácido, ventajosamente en un medio disolvente. Entre los agentes fijadores de ácido adecuados, se
30 incluyen, por ejemplo, los óxidos, hidróxidos, carbonatos,

273087



y bicarbonatos de los metales alcalinos y alcalinotérreos,
 aminas terciarias, por ejemplo, trimetilamina y bases hete-
 rocíclicas, por ejemplo, piridina o quinolina. Entre los
 disolventes adecuados figuran hidrocarburos, por ejemplo,
 5 tolueno o benceno, cetonas, por ejemplo, acetona o metiletil-
 cetona, hidrocarburos alifáticos halogenados, por ejemplo,
 tetracloroetano o tetracloruro de carbono, y éteres, por
 ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano. Alternativamente, pue-
 de usarse como medio disolvente un exceso de amina terciaria
 10 o base heterocíclica.

Las hidrazonas sustituidas de la fórmula



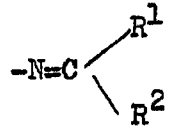
(donde R^1 y R^2 tienen las significaciones dadas arriba) pue-
 20 den hidrolizarse luego, si se desea, preferiblemente, en
 suspensión acuosa, a una temperatura elevada, ventajosamente
 en presencia de un ácido, por ejemplo: un ácido mineral, tal
 como ácido clorhídrico o sulfúrico.

Alternativamente, puede hacerse reaccionar un
 25 2-hidrazino-metil benzodioxano -1:4, preparado, por ejem-
 plo, por el método descrito arriba, con un compuesto de la
 fórmula general RY (según se ha definido arriba) para dar
 un compuesto de la fórmula general I donde X representa un
 grupo amino, que, si se desea, puede hacerse luego reaccio-
 30 nar con un compuesto carbonilo de la fórmula general

273087



R^1 -CO- R^2 (donde R^1 y R^2 tienen las significaciones dadas arriba) para dar un compuesto de la fórmula general I, donde X representa un grupo imino



5

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con el invento pueden prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, haciendo reaccionar la base libre con un ácido por ejemplo, ácido sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, metanosulfónico, etanosulfónico, oxálico, tartárico, maléico, fumárico o succínico.

10

Los compuestos preparados de acuerdo con el invento pueden formularse para administración en composiciones farmacéuticas en asociación con un vehículo o excipiente farmacéutico.

15

Estas composiciones que constituyen una característica más del invento pueden adaptarse para administración oral, rectal o parenteral.

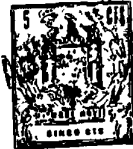
20

Las composiciones se formulan ventajosamente en forma de unidades de dosificación, adaptándose cada unidad de dosificación para suministrar una dosis simple del ingrediente activo. La dosis diaria del ingrediente activo es, convenientemente, de 20 a 60 mg., y unidades de dosificación de composiciones de acuerdo con el invento contienen, ventajosamente, cantidades del componente activo dentro de los límites de 1,0 a 20 mg. Son formas convenientes de unidad de dosificación cápsulas, píldoras, grageas, tabletas y supositorios.

25

Las composiciones para administración oral pueden tener la forma de formulaciones sólidas, empleando vehículos o excipientes sólidos. Ejemplos de tales formulaciones son

30



210087

5 tabletas, píldoras, cápsulas o grajeas. Las composiciones para administración oral pueden estar también en forma líquida, por ejemplo en forma de suspensiones, emulsiones, jarabes, incluyendo el vehículo agua o un líquido aceitoso junto con agentes edulcorantes, espesantes, dispersantes, saporíferos y/o preservadores.

10 Las composiciones para administración parenteral incluyen, preferiblemente, como vehículo, un aceite estéril, exento de pirógenos, parenteralmente aceptable, por ejemplo, aceite de cacahuete, que contenga, si se desea, agentes dispersantes y otros.

15 En composiciones para administración rectal, el vehículo es preferiblemente una base corriente para supositorios, tal como, por ejemplo, un glicérido o manteca de cacao.

Para que el invento pueda comprenderse bien, se dan los siguientes ejemplos a modo ilustrativo únicamente.

Ejemplo 1

20 Se añadió 2-bromometilbenzodioxano-1:4 (0,25 moles) sobre hidrato de hidrazina (85%, 0,25 moles) en una hora y media (temperatura 80-85° C.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó luego a 100-110°C. durante 2 horas. Después de terminado el calentamiento, se extrajo la 2-metilbenzodioxan-1:4-hidrazina con éter; la capa acuosa que contiene el exceso de hidrato de hidrazina puede devolverse en operaciones sucesivas y, cuando se ha enriquecido con sales de hidrazina, puede recuperarse. La capa etérea, se secó sobre K_2CO_3 , se evaporó a sequedad y el residuo se destiló, recogiendo la fracción que pasaba a 115-118° C. a 0,03 mmHg (Rendimiento 70%).

25

30

273087



-6 A2

La 2-metil-benzodioxan-1:4-hidrazina es un líquido incoloro, viscoso, soluble en agua, inestable en presencia de aire.

5 El oxalato neutro, $(C_9H_{12}O_2N_2)^2 \cdot (COOH)_2$ se preparó añadiendo cantidades estequiométricas de 2-metil-benzodioxan-1:4-hidrazina sobre una solución alcohólica de ácido oxálico. Cristaliza de alcohol etílico de 95% en agujas que funden a 177-178°C. con descomposición.

10 El derivado isopropilidénico se preparó calentando a reflujo la 2-metil-benzodioxan-1:4-hidrazina con un exceso de acetona durante 2 horas. El disolvente se separó por destilación y el residuo se destiló en una atmósfera de nitrógeno, recogiénose la fracción que pasaba a 96-100°C. a 0,02-0,01 mm Hg.

15 El derivado isopropilidénico de 2-metil-benzodioxan-1:4-hidrazina es un aceite incoloro, viscoso, insoluble en agua.

Ejemplo 2

20 (a) Se añadió 2-bromometil-benzodioxano-1:4 (0,13 moles) sobre bencilhidrazina (0,51 moles) a 80-85°C. en un tiempo de una hora y media, aproximadamente, en una atmósfera de nitrógeno, agitando.

25 La mezcla se calentó después durante 2 horas a 100-110°C. Al final del calentamiento, se obtuvo un aceite incoloro, muy viscoso, que se trató otra vez con agua y éter. La capa etérea se lavó con agua y se secó, y el éter se destiló en una corriente de nitrógeno. El residuo se destiló bajo presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Se recogió la fracción que pasaba a 149-153°C/ 0,03 mm. Hg. Rendimiento, 86%.

30 Este procedimiento se repitió usando solamente 0,24 moles

273087



de bencil hidrazina para dar 54% del producto deseado.

La N-bencil-N-(2-metil-benzodioxan-1:4)-hidrazina es un aceite incoloro, muy viscoso, soluble en disolventes orgánicos, insoluble en agua.

5 Se obtuvo el hidrocloreto ($C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$) introduciendo HCl gaseoso en la solución etérea.

Después se cristalizó de alcohol-éter; p. f. : 133° C. (desc.).

10 El oxalato ácido $C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot (COOH)_2$ y el oxalato neutro $(C_{16}H_{18}N_2O_2)_2 \cdot (COOH)_2$ se prepararon mezclando soluciones alcohólicas de ácido oxálico y N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina en cantidades equimoleculares, precipitándose una mezcla de oxalato ácido y oxalato neutro, que puede separarse por cristalización de etanol de 15 95%. El oxalato ácido, que es menos soluble que el otro, cristaliza en placas que funden a 195-196° C. con descomposición.

Después de nuevo enfriamiento y reposo, se separa el oxalato neutro del líquido madre en una forma microcristalina, que funde a 159-161° C. con descomposición. Variando las 20 relaciones de los reaccionantes, es posible variar las cantidades de sal ácida y sal neutra obtenidas.

25 El derivado de p-nitrobencilideno ($C_{23}H_{21}O_4N_3$) se preparó calentando una solución alcohólica de p-nitrobenzaldehído y N-bencil-N-(2-metil-benzodioxan-1:4)-hidrazina en presencia de pequeñas cantidades de ácidos minerales concentrados. Cristaliza de alcohol etílico de 95% en placas amarillo-anaranjadas que funden a 111-112° C.

30 El tartrato ácido ($C_{16}H_{18}N_2O_2$) se prepara a partir de cantidades equimoleculares de N-bencil-N-(2-metilbenzo-

273087



5 dioxan-1:4)-hidrazina y ácido tartárico (solución acuosa) o añadiendo una solución acuosa de ácido tartárico sobre la solución alcohólica de la hidrazina. Después de añadir agua, se obtiene la sal. El compuesto cristaliza de metanol o etanol en agujas cristalinas, que funden a 127-132°C. (desc.).

Este compuesto es soluble en acetona, dioxano y tetracloruro de carbono y es insoluble en éter, benceno y cloroformo. Es casi insoluble en agua.

10

(b) Preparación de N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

15

Se añaden 0,1 moles de 2-bromometil-1,4-benzodioxano sobre una mezcla de 0,1 moles de bencilhidrazina y 0,1 moles de trietilamina, a 80-85°C., durante una hora aproximadamente, con agitación intensa, y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta luego a 100-110°C. durante 2 horas.

20

Después de calentar, se añade éter y agua. Después de lavar la capa etérea con agua y secado subsiguiente, se retira el éter por destilación en una atmósfera de nitrógeno, y el residuo se destila a presión reducida y en una atmósfera de nitrógeno. Se recoge la fracción que pasa entre 140-150°C. a 0,03-0,06 mm Hg. Rendimiento, 58%.

25

(c) Preparación de N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

30

Se añaden 0,03 moles de cloruro de bencilo sobre 0,15 moles de 2-metil-1,4-benzodioxan-hidrazina a 80-85°C. en 30 minutos, con agitación intensa y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calienta luego a 100-110°C. durante

27308



3 horas. Después de calentar, se añade éter y agua. Después de lavar la capa etérea con agua y secado subsiguiente, se retira el éter por destilación en una atmósfera de nitrógeno, y el residuo se destila a presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Se recoge la fracción que pasa entre 140-150° C. a 0,03-0,06 mm Hg. Rendimiento, 64%.

(d) Preparación de N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan) hidrazina.

Se añaden 0,1 moles de 2-bromometil-1,4-benzodioxano sobre una mezcla de 0,1 moles de bencil-hidrazina y 0,1 moles de NaOH, en polvo a 80-85° C., en una hora aproximadamente, bajo agitación intensa y en una atmósfera de nitrógeno, La mezcla se calienta luego a 100-110° C. durante 2 horas.

Después de calentar, se añade éter y agua. Después de lavar la capa etérea con agua y secado subsiguiente, se retira el éter por destilación en una atmósfera de nitrógeno, y el residuo se destila a presión reducida en una atmósfera de nitrógeno. Se recoge la fracción que pasa entre 140-150°C. a 0,03- 0,06 mm Hg. constituida por N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina. Rendimiento, 50%.

Ejemplo 3

(a) Sobre una solución (obtenida por disolución) de N-(2-metil-benzodioxan-1:4)-N-isopropiliden hidrazina (0,1 mol) en acetona (50 ml.) (secada sobre K₂CO₃) se añadieron yoduro de metilo (0,12 moles) y carbonato potásico seco (0,06 moles) a temperatura ambiente. La mezcla se hirvió después durante 4-5 horas. Luego se separó el disolvente por destilación y el residuo, constituido por N-metil-N-(2-metil-benzodioxano-1:4)-isopropiliden hidrazina, se destiló, recogiendo la fracción que pasaba entre 105-112°/0,2 mm Hg. El producto se hidrolizó con HCl diluido (1:10) por ebullición durante

273087



3 horas. La solución de sal de hidrazina se enfrió, se alcalinizó con NaOH al 40% y la base libre se extrajo con éter. Se secó la capa etérea y se evaporó; el residuo aceitoso se destiló en vacío. Esta fracción, constituida por N-metil-
5 -N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina, se destiló a 105-110°C/0,2 mm Hg.

El oxalato neutro ($C_{10}H_{14}O_2N_2$) $2 \cdot (COOH)_2$ se precipitó añadiendo la solución alcohólica de ácido oxálico sobre una solución alcohólica que contenía un exceso de N-metil-N-
10 (2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina. Cristaliza de alcohol diluido. El oxalato neutro funde a 187°C.

(b) Sobre una solución, obtenida por disolución de 0,1 moles de N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-N'-isopropiliden-hidrazina en 50 ml. de acetona, secada sobre K_2CO_3 , se añadieron 0,12 moles de yoduro de etilo y 0,06 moles de carbonato potásico seco, a temperatura ambiente.
15

La mezcla se hirvió luego durante 4-5 horas. El disolvente se separó después por destilación y el residuo se destiló en vacío, recogiendo la fracción que destilaba entre 105-107°C/0,5 mm. constituida por N-etil-N-(2-metil-
20 1,4-benzodioxan) isopropiliden-hidrazina.

El producto obtenido se hidrolizó con HCl diluido (1:10) por ebullición durante 3 horas. La solución de sal de hidrazina se enfrió, se alcalinizó con NaOH al 40% y la base libre se extrajo con cloroformo. La capa clorofórmica se secó y se evaporó; el residuo aceitoso se destiló en vacío. Se recogió la fracción que pasaba entre 107-109°C.
25 0,5 mm Hg, constituida por N-etil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

30

273087



Ejemplo 4

Sobre una solución de N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-N-isopropiliden-hidrazina, (0,1 mol) en acetona seca (50 ml.), se añadieron cloruro de bencilo (0,12 moles) y carbonato potásico seco (0,08 moles), a temperatura ambiente.

La mezcla se calentó a reflujo durante 4-5 horas en una corriente de nitrógeno. La sal se separó por filtración y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo se destiló bajo presión reducida en una corriente de nitrógeno, recogiendo la fracción que pasaba entre 124-129°C / 0,07-0,08 mm Hg.

La N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-N-bencil-N-isopropiliden-hidrazina es un aceite muy viscoso que se hidroliza fácilmente por calentamiento en un medio ácido para dar N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

Ejemplo 5

Sobre una solución de N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-N-isopropilideno-hidrazina, (0,1 mol) en acetona (50 ml.) (secada sobre K_2CO_3), se añadieron cloruro de bencilo (0,12 mol) y piridina seca (0,13 mol), a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4-5 horas en una corriente de nitrógeno. El disolvente se separó por destilación y el residuo se trató por éter (200 ml) y agua (70 ml). La capa etérea se lavó con agua y se secó sobre K_2CO_3 . El disolvente se separó por destilación, y se recogió la fracción que pasaba al 124°C / 0,07 mm. El residuo, constituido por N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-N-bencil-N-isopropiliden-hidrazina, se hidrolizó calentando a reflujo con HCl al 2,5% durante 3 horas. La solución

273087



se enfrió, se alcalinizó con NaOH al 30% al tornasal y el aceite separado se extrajo con éter.

La capa etérea se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre K_2CO_3 . El disolvente se separó por destilación, y el residuo se destiló bajo nitrógeno. Se recogió la fracción que pasaba a 141-150° C/0,03 mm Hg.

Ejemplo 6

Preparación de N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

Se calientan a reflujo 0,2 moles de bencil-hidrazina con 1 mol de acetona anhidra en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Después de terminado el calentamiento, se elimina la acetona por destilación, y se destila el residuo, recogiendo la fracción que pasa entre 84-86°C. a 0,15 mm Hg. y constituida por N-bencil-N'-isopropiliden-hidrazina.

Se calientan 0,1 moles de N-bencil-N'-isopropiliden-hidrazina, 0,12 moles de 2-bromometil-1,4-benzodioxano y 0,12 moles de trietilamina durante 5 horas a 100-110°C. en una atmósfera de nitrógeno. Después de calentar, se añaden éter y agua. La capa etérea se lava con agua, y luego se seca sobre K_2CO_3 . El disolvente se elimina por destilación y se retiran las fracciones que hierven hasta 120° C a 0,15 mm Hg. El residuo, constituido por N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-N-bencil-N' isopropiliden-hidrazina, se hidroliza calentando a reflujo con HCl al 2,5% durante 3 horas. Al final, la solución se enfría, se alcaliniza con NaOH al 30% usando fenolftaleína como indicador y el aceite que se separa se extrae con éter. La capa etérea se lava con agua hasta neutralidad, y luego se seca sobre K_2CO_3 . El disolvente se se-

273087



para por destilación, y se recoge la fracción que pasa entre 141-150° C a 0,03-0,06 mm Hg, constituida por N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina, en una atmósfera de nitrógeno.

5 A continuación se dan ahora, únicamente de modo ilustrativo, ejemplos de formulaciones farmacéuticas de acuerdo con el invento, que contienen como sustancia activa, N-bencil-N-(2-metil-1,4-benzodioxan)-hidrazina.

Ejemplo 7 Tabletas (para 1000 tabletas)

10	Sustancia activa	5	10 gr.
	Lactosa	155	150 "
	Almidón de maiz	37	37 "
	Estearato magnésico	3	3 "

15 Las sustancias anteriores se mezclan entre sí con una mitad del estearato magnésico hasta que se obtiene un polvo suave, que luego se comprime para formar píldoras. Estas píldoras se granulan, y luego se añade el resto del estearato magnésico. La mezcla se comprime para formar tabletas de 200 mg. cada una conteniendo 5-10 mg. de sustancia activa.

20 Ejemplo 8 Cápsulas (para 1000 cápsulas)

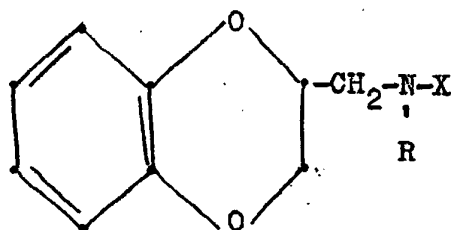
	Sustancia activa	5	10 gr.
	Almidón de maiz	110	105 "
	Lactosa	79	79 "
	Polvo de talco	6	6 "

25 Las sustancias se mezclan entre sí para dar un polvo suave; se llenan cápsulas de gelatina dura con el polvo así obtenido, conteniendo cada una 200 mg. de polvo, es decir, 5-10 mg. de sustancia activa.



-6 ABR.

673987



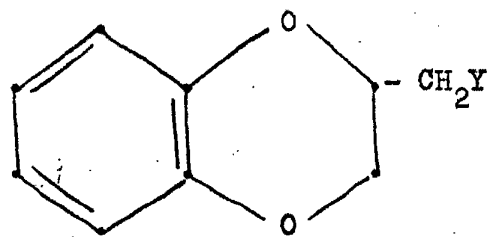
I

5

(en la cual R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo o aralcoholo y X representa un grupo amino o un grupo imino de la fórmula $-N=C \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}$ donde R^1 y R^2 , que pue-

10

den ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos alcoholo, arilo o aralcoholo, en el cual un compuesto de la fórmula general

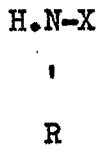


II

15

(donde Y representa un átomo o agrupamiento capaz de escindir-se con un átomo de hidrógeno amínico durante la condensación) y se condensa con un compuesto de la fórmula general

20



25

(donde R y X tienen los significados dados en el punto 1º, o un hidrato del mismo.

2º.- Un procedimiento según el punto 1º, en el cual Y representa un átomo de halógeno, un grupo de ester sulfúrico o un grupo de ester sulfónico alifático o aromático.

30

3º.- Un procedimiento según los puntos 1º o 2º, en el cual la condensación se lleva a cabo a temperatura



73087

elevada.

4º.- Un procedimiento según el punto 3º, en el cual la temperatura elevada está entre 80 y 120°C.

5 5º.- Un procedimiento según el punto 4º, en el cual la condensación se efectúa en atmósfera inerte que consiste predominantemente en nitrógeno.

6º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1º a 5º, en el cual la condensación se lleva a cabo en un medio disolvente.

10 7º.- Un procedimiento según el punto 6º, en el cual el medio disolvente es un alcohol, un éter, un disolvente hidrocarbonado alifático, cicloalifático o aromático o un disolvente hidrocarbonado halogenado.

15 8º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1º a 7º, en el cual la condensación se lleva a cabo en presencia de un agente fijador de ácido.

9º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1º a 8º, en el cual, como agente fijador de ácido, está presente un exceso del compuesto de la fórmula R.NH.X.

20 10º.- Un procedimiento para la preparación de compuestos como se reivindican en el punto 1º, en los cuales R representa un grupo alcohol o aralcohol, en el que un compuesto como se reivindica en el punto 1º, en el que R representa un átomo de hidrógeno es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula general RY donde R representa un grupo alcohol o aralcohol e Y tiene el significado dado en el punto 1º.

25 30 11º.- Un procedimiento según el punto 10º, en el cual la reacción con el compuesto RY es realizada a una temperatura elevada en presencia de un agente fijador de ácido.

273087

-6 AET



12º.- Un procedimiento según el punto 11º, en el cual el agente fijador de ácido es un óxido de metal alcalino o alcalino-térreo, hidróxido, carbonato o bicarbonato de los mismos, una amina terciaria o una base heterocíclica.

5 13º.- Un procedimiento según el punto 12º, en el cual la amina terciaria o la base heterocíclica es trimetilamina, piridina o quinoleína.

10 14º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 10º a 13º, en el cual la reacción con RY se realiza en un medio disolvente.

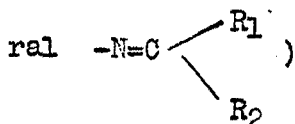
15 15º.- Un procedimiento según el punto 14º, en el cual el medio disolvente es un hidrocarburo, un hidrocarburo alifático halogenado o un disolvente etéreo.

15 16º.- Un procedimiento según el punto 14º ó el 15º, en el cual el disolvente es tolueno, benceno, tetracloreto, tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano o dioxano.

20 17º.- Un procedimiento según el punto 14º, en el cual se usa como medio disolvente un exceso de una amina terciaria o base heterocíclica.

20 18º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1º a 17º, para la producción de compuestos como se reivindican en el punto 1º, en el cual X representa un grupo amino, en el cual se hidroliza un compuesto como se reivindica en el punto 1º (donde X representa un grupo de la fórmula gene-

25



19º.- Un procedimiento según el punto 18º, en el cual la hidrólisis se realiza en presencia de un ácido.

30 20º.- Un procedimiento según el punto 19º, en el cual el ácido es un ácido mineral.

273087



21^a.— Un procedimiento según el punto 20^a, en el cual el ácido mineral es ácido clorhídrico o sulfúrico.

5 22^a.— Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1^a a 17^a, en el cual, cuando X es un grupo amino, el compuesto de hidrazina formado es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula general $R^1 \cdot CO \cdot R^2$ (donde R^1 y R^2 tienen los significados dados en el punto 1^a).

10 23^a.— Un procedimiento según el punto 22^a, en el cual la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido mineral.

24^a.— Un procedimiento según el punto 23^a, en el cual el ácido mineral es ácido sulfúrico o clorhídrico.

15 25^a.— Un procedimiento según cualquiera de los puntos 22^a a 24^a, en el cual la condensación con el compuesto $R^1 \cdot CO \cdot R^2$ se efectúa en una atmósfera inerte.

26^a.— Un procedimiento según cualquiera de los puntos 22^a a 25^a, en el cual la reacción con el compuesto $R^1 \cdot CO \cdot R^2$ se efectúa en presencia de un disolvente.

20 27^a.— Un procedimiento según el punto 26^a, en el cual el disolvente es un disolvente hidrocarbonado alifático, cicloalifático o aromático o un alcohol.

28^a.— Un procedimiento de preparar compuestos químicos de la clase de las hidrazinas.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que anteceda, y con los fines que se han especificado.

273087



Esta Memoria consta de veinte hojas y la presente,
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 6 ABR. 1962

P.A.

Alberio de Elizaburu
Por Poder,