



279228

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 DE
HIDRAZINA SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CO. A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta solicitud se refiere a nuevos compuestos hidrazínicos útiles como agentes citoestáticos. Más particularmente, los nuevos compuestos de este invento se eligen en el grupo constituido por los compuestos de la fórmula

5.



donde X es un radical heterocíclico mononuclear o polinuclear que contiene oxígeno, nitrógeno y/o azufre y que puede es-

10.



273228

- tar substituído por uno o más substituyentes elegidos en el grupo constituido por alquilo, trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxí, hidroxí esterificado o esterificado, mercapto, alquiltio, amino, acilamino, ureido, (alquilsulfonil)-amino,
5. guanidino, amidino, aminoalquilo, carbamoilo, halofanoilo, sulfamoilo, alquilsulfonilo, nitro, (2-metilhidrazino)-metilo, acilo y fenilo,

- y las sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, de estos compuestos.
- 10.

Los grupos heterocíclicos mononucleares o polinucleares comprendidos por la fórmula I pueden ejemplificarse con los siguientes:

- 15.
- anillos heterocíclicos de 5 miembros, con uno o más heteroátomos tales como pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol o isotiazol;
 - o un anillo heterocíclico de 6 miembros, con uno o más heteroátomos,
- 20.
- tal como piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, tetrazina, pirano, dioxano u oxazina;
 - o un radical polinuclear con un compuesto heterocíclico de 5 miembros, tal como indol, cumarína, tionafteno, dibenzofurano, carbazol o bencimidazol;
- 25.
- o un radical polinuclear con un componente heterocíclico de 6 miembros, tal como quinolina, cinolina, acridina, xanteno, tioxanteno, etc.



279228

Los diversos substituyentes que pueden ser llevados por las porciones heterocíclicas comprendidas por R en la fórmula I anterior son, por ejemplo:

5. - grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o isopropilo;
- trifluorometilo;
- átomos de halógeno, tales como flúor, cloro, bromo o yodo;
- ciano;
10. - hidroxilo e hidroxilo esterificado (por ejemplo, con ácidos alcanoicos inferiores tales como el ácido acético y con ácidos aralcanoicos tales como el ácido benzoico) y esterificados (por ejemplo, con grupos de alquilo inferior, de alqueno inferior y de aralquilo inferior), por ejemplo acetoxilo, benzoiloxilo, metoxilo, aliloxilo y benciloxilo; mercapto y alquiltio inferior, por ejemplo metiltio y butiltio;
15. - grupos amino primarios, secundarios y terciarios, tales como amino, alquilamino inferior (por ejemplo, metilamino) y dialquilamino inferior (por ejemplo dimetilamino y dietilamino);
20. - grupos acilamino en los que la porción acilante puede formarse a partir de ácidos alifáticos, aromáticos heterocíclicos y cuyo grupo amino puede ser primario o secundario, tales como los grupos de alcanoilamino inferior, por ejemplo N-acetil-N-metilamino, acetilamino y pivaloilamino; grupos acilamino en que la porción acilo es el radical de un aminoácido que se presenta naturalmente, por ejemplo alanilamino; otros grupos acilamino alifáticos, por ejemplo succinimido; grupos arcoilamino, por ejemplo benzoilamino y ftalimido; grupos acilamino heterocíclicos en que la porción hetero es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros



278228

- que contiene 1 a 2 heteroátomos de nitrógeno y/o oxígeno, así como grupos acilamino heterocíclicos en los que el anillo heterocíclico lleva otros substituyentes más, tales como alquilo inferior, por ejemplo nicotinoilamino, isonicotinoilamino, (metilisoazolilcarbanil)-amino y (metiloxazolilcarbonil)-amino;
5. - grupos ureido cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituidos en parte o por completo por radicales alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, por ejemplo metilureido o isopropilureido;
10. - grupos (alquilsulfonil)-amino, por ejemplo metilsulfonil)-amino;
15. - grupos guanidino cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituidos en parte o por completo por radicales alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, por ejemplo metilguanidino, isopropilguanidino o (hidroxietil)-guanidino;
20. - grupos amidino cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituidos en parte o por completo por radicales alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, por ejemplo metilamidino, diisopropilamidino, ciclopropilamidino, fenilamidino, bencilamidino, isexazolilamidino e (hidroxietil)-amidino;
25. - grupos alquilo inferior-amino primario, secundario y terciario, por ejemplo amino metilo, aminoetilo, aminopropilo, metilaminometilo, etilaminoetilo, metilaminopropilo, dimetilaminometilo, dietilaminoetilo y dimetilaminopropilo;
- 30.



279228

- grupos carbamoilo cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituídos por radicales alifáticos o alicíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, o radicales aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo mono- y di-alquilarbamoilo, tal como N-metil-carbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-tercibutilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-terciamilcarbamoilo y N-terciocetilcarbamoilo; así como grupos N-alcoxialquilarbamoilo, tales como metoxietilcarbamoilo; N-hidroxialquilarbamoilo, tales como hidroxietilcarbamoilo; grupos N-alquiltioalquilarbamoilo, tales como metiltioetilcarbamoilo; grupos N-carbamoil-alquilarbamoilo, tales como carbamoilmetilcarbamoilo; grupos N-alquilsulfonilalquilarbamoilo, tales como metilsulfeniletilcarbamoilo; grupos N-haloalquilarbamoilo, tales como beta-cloroetilcarbamoilo y beta,beta,beta-trifluoroetilcarbamoilo; grupos N-alquenilcarbamoilo, tales como N-alilcarbamoilo; grupos N-aralquilarbamoilo, tales como bencilcarbamoilo; N-furfurilcarbamoilo; grupos N-cicloalquilarbamoilo tales como N-ciclopropilcarbamoilo; grupos N-alquilaminoalquilarbamoilo y N-dialquilaminoalquilarbamoilo tales como beta-metilaminoetilcarbamoilo y dietilaminoetilcarbamoilo; y grupos N,N-alquilencarbamoilo tales como N,N-tetrametilencarbamoilo y N,N-pentametilencarbamoilo;
5. - grupos alocanoilo cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituídos en parte o por completo por radicales alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, por ejemplo 4-metilalofanoilo y 2-isopropilalofanoilo;
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



27228

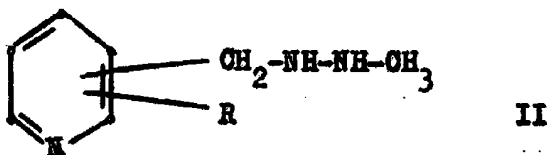
- grupos sulfamoilo cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituídos por grupos alquilo tales como grupos de alquilo inferior, por ejemplo N,N-dimetilsulfamoilo;
- grupos de alquilsulfonilo inferior, por ejemplo metilsulfonilo;
- 5. - nitro;
- (2-metilhidrazino)-metilo;
- radicales acilo de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo formilo, acetilo y propionilo, y de ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo benzilo;
- 10. - y radicales fenilo, tanto insubstituídos como provistos de uno de los substituyentes antes mencionados, por ejemplo (2-metil-hidrazinometil)-fenilo, carbamoilfenilo y acilaminofenilo, tal como $\left[\text{(5-metil-3-isoxazolilcarbonil)-amino} \right]$ -fenilo y ureidofenilo.
- 15.

Algunos de los compuestos preferidos que abarca la fórmula I anterior son clasificables en subgéneros como los que representan las fórmulas siguientes

20.

Derivados de piridina de la fórmula

25.



donde R representa carbamoilo, alofanilo, acilamino o ureido,



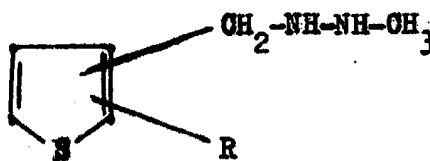
278228

por ejemplo 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-2-picolil]-hidrazina, 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(alofanoil)-2-pirrolil]-hidrazina; 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(5-metilisoxazolilcarbonyl)-amino-2-picolil]-hidrazina y 1-metil-2-(5-ureido-2-picolil)-hidrazina;

5.

- derivados de tiofeno de la fórmula

10.



15.

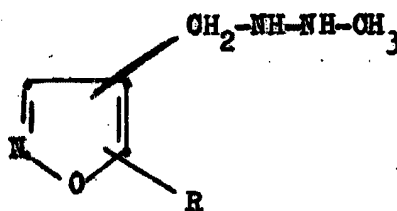
donde R representa carbamoilo, alofanoilo, acilamino o ureido,

20.

por ejemplo 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-2-tenil]-hidrazina, 1-metil-2-(5-alofanoil)-2-tenil]-hidrazina; 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(5-metil-isoxazolcarbonyl)-amino-2-tenil]-hidrazina y 1-metil-2-(5-ureido-2-tenil)-hidrazina;

- derivados de isoxazol de la fórmula

25.



30.

donde R representa carbamoilo, alofanoilo, acilamino o ureido,



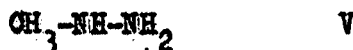
279228

por ejemplo 3-isopropilcarbamoil-5-(2-metilhidrazinometil)-isoxazol, 3-alofanoil-5-(2-metilhidrazinometil)-isoxazol, 3-(5-metilisoxazolcarbonil)-amino-5-(2-metil-hidrazinometil)-isoxazol y 3-ureido-5-(2-metilhidrazinometil)-isoxazol.

5.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10.

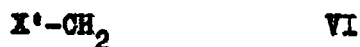


15.

en que los átomos de hidrógeno del grupo hidrazino pueden estar substituidos en parte por grupos protectores tales como acilo, carbálcoxi, carbobenzoxi o bencilo,

con un compuesto que cede la porción

20.

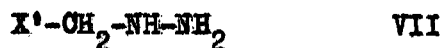


25.

dónde X' tiene el mismo significado que X o es un substituyente convertible en un substituyente representado por X de la fórmula I;

o por metilación de un compuesto de la fórmula

30.





279228

donde X' tiene el mismo significado indicado antes y los átomos de hidrógeno del grupo hidrazino pueden estar substituidos en parte por grupos protectores tales como adlo, carbalcoxi, carbebenzoxi o bencilo,

5.

convirtiendo, si precisa, la porción X' de la hidrazina resultante en una porción representada por X; disociando, si precisa, los grupos protectores que estén presentes; y convirtiendo, si se desea, el producto así obtenido, de la

10. fórmula I, en una sal.

Una modalidad de este invento consiste en hacer reaccionar metilhidrazina, o una metilhidrazina cuyos átomos de nitrógeno estén substituidos en parte por grupos protectores, con un agente que ceda el radical $X'-OH_2-$. Esta reacción puede efectuarse, por ejemplo, empleando los reactivos siguientes:

- 2-(clorometil)-tiofeno,
- 20. - 2,5-bis-(clorometil)-tiofeno,
- 3-(bromometil)-tiofeno,
- 3,4-bis-(clorometil)-2,5-dimetil-tiofeno,
- éster metílico del ácido 5-(clorometil)-tiofen-2-carboxílico,
- éster metílico del ácido 5-(clorometil)-2-bromo-tiofen-3-
- 25. carboxílico,
- 5-(clorometil)-2-clorotiofeno,
- 5-(clorometil)-2-acetil-tiofeno,
- 5-(clorometil)-2-acetamido-tiofeno,
- 5-(clorometil)-2-ciano-tiofeno,
- 30. - 5-(clorometil)-2-nitro-tiofeno,



273228

- 2-(clorometil)-furano,
- 2,5-bis-(clorometil)-furano,
- éster metílico del ácido 5-(clorometil)-furan-2-carboxílico,
- 5-(clorometil)-2-carbamoil-furano,
- 5. - 5-(clorometil)-2-ciano-furano,
- 2-(clorometil)-piridina,
- 3-(clorometil)-piridina,
- 4-(clorometil)-piridina,
- éster etílico del ácido 6-(clorometil)-piridin-3-carboxílico,
- 10. - 6-(clorometil)-3-ciano-piridina,
- 2-(clorometil)-pirazina,
- 5-metil-3-(clorometil)-isoxazol,
- 3,5-dimetil-4-(clorometil)-isoxazol,
- éster metílico del ácido 5-(clorometil)-isoxazol-3-carboxílico,
- 15. - éster metílico del ácido 4-(clorometil)-oxazol-3-carboxílico, etc.

20. Cuando se usa un compuesto dihalo como reactivo, es conveniente emplear dos moles de metilhidrazina, con lo que se forman compuestos que llevan dos grupos metilhidrazino.

25. Para efectuar la reacción con un compuesto de la fórmula VI es conveniente convertir en primer lugar el compuesto hidrazínico de la fórmula V anterior en una sal, de preferencia por tratamiento con un alcoholato de metal alcalino en una solución alcohólica. Después de eliminar el alcohol, es ventajoso disolver la sal resultante en un disolvente inerte, por ejemplo dimetilformamida, y tratarla

30. con un agente cesionario de $X^{\ominus}-CH_2$, de preferencia a tempe-

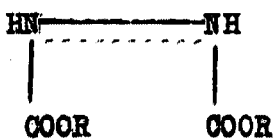


37228

ratura elevada. El producto de la reacción puede purificarse por métodos convencionales, por ejemplo mediante extracción, cristalización o destilación.

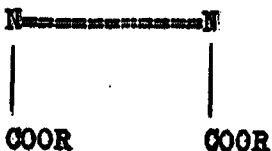
5. La introducción de la porción $X'-CH_2-$ puede efectuarse también por reacción de metilhidrazina, o de metilhidrazina substituída en parte por grupos protectores, por ejemplo l-metil-lacetil-hidrazina, con un compuesto de carbonilo, seguida por reducción de la hidrazina así formada, así como por eventual disociación de los grupos protectores.
10. Esta reacción puede llevarse a cabo convenientemente mediante breve calentamiento de los componentes de la reacción en un disolvente tal como, por ejemplo, alcohol y reducción de la hidrazona resultante, en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el paladio o el platino.
15. Según otra variante de la reacción, se hace reaccionar con un agente que ceda la porción $X'-CH_2-$ un compuesto de las fórmulas

20.



VIII

25.



IX

donde R representa alquilo inferior,



273228

que se ha metilado. A continuación de esta reacción, se disocian los substituyentes carbálcexi. La introducción de la porción $X'-CH_2-$ puede realizarse de la misma manera que se ha descrito antes.

5. Según otra modalidad de realización de este invento, se metilan compuesto hidrazínicos de la fórmula VII. Esta metilación puede llevarse a cabo, por ejemplo, con ayuda de un agente metilante, tal como el yoduro de metilo o el sulfato de dimetilo, en las condiciones que antes se han descrito para la introducción del radical $X'-CH_2-$.

10. La introducción del grupo metilo puede efectuarse también por reacción de un compuesto de la fórmula VII anterior con formaldehído, seguida por reducción del producto de condensación. La condensación se efectúa convenientemente con cantidades equimolares de la hidrazina de la fórmula VII y del formaldehído. La hidrogenación del producto de condensación puede desarrollarse simultáneamente con la reacción condensadora o siguiendo a ella. Es ventajoso llevarla a cabo en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el platino o el paladio, hasta absorción de una cantidad equimolar de hidrógeno. La elaboración final de la mezcla reaccional puede efectuarse por medios convencionales, por ejemplo mediante destilación fraccionada.
- 15.
- 20.

25. Los productos de la fórmula I anterior pueden obtenerse también por metilación de un producto obtenido por reacción de un compuesto de las fórmulas VIII o IX anteriores con un compuesto cesionario de la porción $X'-CH_2-$.

- 30.



279228

desea, convertirse en las correspondientes bases libres y/o en otras sales.

- Los compuestos de este invento substituidos por acilamino se preparan de preferencia mediante acilación de
5. un compuesto amino apropiado, que a su vez puede obtenerse, por ejemplo, por reducción del correspondiente compuesto nitro o azo. La acilación puede efectuarse, por ejemplo, usando un derivado reactivo del ácido carboxílico, el ácido sulfónico deseados, o a partir del ácido libre por uso de un
10. agente de condensación tal como la di ciclohexilcarbodiimida, La eliminación subsiguiente de los grupos protectores puede efectuarse por vías ya de sí conocidas; por ejemplo, con hidrogenólisis o hidrólisis con bromuros de hidrógeno en ácido acético glacial. Asequibles a partir de los mismos
15. compuestos amino intermediarios son los compuestos ureido, mediante tratamiento con cianatos o sicoanatos, así como las guanidinas, por tratamiento con cianamida y sus derivados (por ejemplo, sulfato de metilisotiourea).

- Los compuestos amidino, o amidino substituidos,
20. de la fórmula I se preparan ventajosamente a partir de nitrilos heterocíclicos con substituyentes metilhidrazinometilo cuyo grupo hidrazino está substituido por grupos protectores, mediante el éter imido correspondiente, que puede obtenerse por reacción del nitrilo con alcohol y ácido mineral.
25. Por reacción del éter imido con amoníaco o una amina primaria o secundaria, se obtiene el deseado compuesto amidino. Los nitrilos heterocíclicos apropiadamente protegidos pueden hacerse reaccionar también directamente con sales de aminas, por ejemplo clorhidrato de isopropilamina o tosilato
30. de isopropilamina, a temperaturas elevadas, y los productos



279228

de la fórmula I deseados pueden obtenerse por la eliminación subsiguiente de los grupos protectores. Otro método consiste en convertir una metilhidrazinometil-amida heterocíclica monosustituida, cuyo grupo hidrazino está susti-

5. tuído por grupos protectores, mediante reacción con un haluro de fósforo, por ejemplo pentacloruro fosfórico, en los correspondientes haluros imido que luego, a su vez, pueden hacerse reaccionar con amoníaco o con aminas primarias o secundarias, de lo que se obtienen, después de eliminar los
10. grupos protectores, amidinas y amidinas monosustituidas o bisustituidas.

- Los compuestos hidrazínicos heterocíclicos sustituidos de la fórmula I forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con los ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos, farmacéuticamente aceptables, tales como,
15. por ejemplo, los ácidos halohídricos, como el cloruro de hidrógeno, el bromuro de hidrógeno y el yoduro de hidrógeno, así como con otros ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico, y con ácidos
20. orgánicos, tales como el ácido tartátrico, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido cafeosulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido toluensulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido maleico, el ácido mandélico y análogos. Sales preferidas son los halohidratos, en especial el clorhidrato. Las sales de adición de ácido pueden
25. prepararse apropiadamente por tratamiento del derivado hidrazínico en un disolvente inerte con el ácido correspondiente.

- Los compuestos de la fórmula I son agentes citostáticos activos. Inhiben el crecimiento de los tumores trans-
- 30.



73228

plantables tanto en los ratones como en las ratas.

- Así, son activos, por ejemplo, contra los tumores de Walker, el carcinoma de Ehrlich, el carcinoma ascípico de Ehrlich, etc. Estos compuestos causan también la descomposición del ácido desoxirivonucleico macromolecular en solución.
5. Pueden administrarse por vía interna, en forma de preparaciones farmacéuticas convencionales; por ejemplo, las bases de la fórmula I o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en recipientes farmacéuticos
10. convencionales, entéricos o arentéricos, que contengan vehículos inertes orgánicos y/o inorgánicos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, alcohol, vaselina o análogos. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener formas sólidas
15. convencionales, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios, cápsulas o similares, o formas líquidas convencionales, como suspensiones, emulsiones o similares. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener coadyugantes farmacéuticos convencionales, tales como conservadores, agentes esta-
20. bilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, amortiguadores o sales utilizadas para el ajuste de la presión osmótica. Las preparaciones farmacéuticas pueden contener también otros materiales de actividad terapéutica.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento, pero

25. sin limitarlo. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.



273228

EJEMPLO 1.

- Una solución de 50,8 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina en 100 cc de dimetilformamida se añadió gota a gota, agitando y enfriando ligeramente a 20-30°, a una suspensión de
5. 4,8 g de hidruro sódico en 100 cc de dimetilformamida. Luego se añadió una solución de 23,3 g de 2-(clorometil)-furano en 35 cc de dimetilformamida y la solución resultante se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se separó por destilación bajo presión reducida la mayor
10. parte de la dimetilformamida, y el residuo se vertió en solución 1-n de hidróxido sódico, se extrajo con éter, se lavó el extracto con hidróxido sódico 1-n y agua, se le secó sobre sulfato sódico y se le evaporó, con lo que se obtuvieron cristales de 1-metil-2-(2-furfuril)-1,2-dibenzoil-hidra-
15. zina, que funden a 92-95°.

- 44 g de este producto en 430 cc de etanol se hirvieron en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas con una solución de 70 g de hidróxido potásico en 60 cc de agua. Luego se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida, se saturó el concentrado con hidróxido potásico, se le diluyó con éter y se separó el benzoato potásico precipitado. Después de separar la solución acuosa de hidróxido potásico, se secó la fase etérea sobre hidróxido potásico, se la filtró y se la evaporó. La 1-metil-2-(2-furfuril)-hidrazina residual se purificó por destilación, con lo que se obtuvo un
20. aceite incoloro que hierve a 67-68°/10 mm de Hg.
- 25.

- Por tratamiento de la base así obtenida, en acetonitrilo, con una cantidad equivalente de ácido p-toluen-sulfónico, se obtuvo, después de recristalización de acetonitrilo/éter, el tosilato, que fundió a 76-77°.
- 30.



27-228

EJEMPLO 2.

- A una solución de 4,6 g de sodio en 150 cc de etanol absoluto se añadieron 51 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina. Se eliminaron los disolventes bajo presión reducida y se suspendió el residuo en 150 cc de dimetilformamida. A esta suspensión se añadieron, agitando, 17 g de 2,5-bis-(clorometil)-furano. Luego se calentó la mezcla reaccional a 30-45°. Después de otro aumento de temperatura, se mantuvo la temperatura de la mezcla reaccional a 90° durante una hora y a continuación se evaporó bajo presión reducida la mayor parte de la dimetilformamida, se recogió el residuo en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se lavó luego por dos veces con hidróxido sódico diluido, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El aceite residual, obscuro, se purificó por adsorción sobre óxido de aluminio, seguida por elución con acetona/éter. Por cristalización en éter, se obtuvo el 2,5-bis-[(2-metil-1,2-dibenzoil-hidrazino)-metil]-furano, que fundió a 115-120°.
20. 33 g de este compuesto se calentaron durante 8 horas en reflujo con una solución de 50 g de hidróxido potásico en 50 cc de agua y 350 cc de etanol. Luego se concentró hasta sequedad, bajo presión reducida, la mezcla reaccional y el residuo se extrajo con éter, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El 2,5-bis-[(2-metilhidrazino)-metil]-furano residual se purificó por destilación bajo presión reducida, e hirvió a 130-135°/1,5 mm de Hg.



279228

EJEMPLO 3.

5. A una solución de 10 g de sodio en 500 cc de etanol absoluto se añadieron 110 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina y luego, en el curso de 1/2 hora y en ebullición, se añadieron a la mezcla reaccional 58 g de 2-(clorometil)-tiofeno. La mezcla resultante se calentó en reflujo durante 2 horas. Después de enfriada, se separó el cloruro sódico precipitado, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se recogió el residuo en éter e hidróxido sódico. La fase etérea se extrajo varias veces con hidróxido sódico 1-n y con agua y luego se secó sobre sulfato sódico. A continuación se separaron los disolventes por evaporación, con lo que se obtuvo 1-metil-2-(2-tenil)-1,2-dibenzoil-hidrazina en forma de cristales que fundieron a 116-118°.

10. Una solución de 42 g de este producto intermedio en 415 cc de etanol se calentó durante 6 horas bajo atmósfera de nitrógeno y en reflujo con una solución de 65 g de hidróxido potásico en 58 cc de agua. Se separaron los disolventes por destilación bajo presión reducida, se trató el residuo, hasta saturarlo, con cloruro potásico sólido y se le diluyó con éter y se separó el benzoato potásico así precipitado. Después de separar la solución acuosa de hidróxido potásico, se secó la fase etérea sobre hidróxido potásico, se filtró y se evaporó el filtrado. La 1-metil-2-(2-tenil)-hidrazina residual se purificó por destilación y formó un aceite incoloro, que hirvió a 96-98°/11 mm de Hg.

15. El tratamiento de este producto con una cantidad equivalente de ácido p-toluensulfónico en acetonitrilo, seguido por recristalización de acetonitrilo/éter, dió el tosilato, que fundió a 113-114°.



EJEMPLO 4.

- Una solución de 63,5 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina en 160 cc de dimetilformamida se añadió agitando y enfriando ligeramente a 20-30°, a una suspensión de 6 g de hidruro sódico en 100 cc de dimetilformamida. A esta mezcla se añadió luego una solución de 22,7 g de 2,5-bis-(clorometil)-tiofeno en 80 cc de dimetilformamida y la mezcla resultante se dejó en reposo durante 12 horas a temperatura ambiente.
5. A continuación se separó por destilación bajo presión reducida la mayor parte de la dimetilformamida, se vertió el residuo en solución 1-n de hidróxido sódico y se le extrajo con una mezcla de éter y cloruro de metileno y el extracto se lavó con hidróxido sódico 1-n, se secó sobre sulfato sódico, se filtró sobre carbón activado y se evaporó. El residuo se re-
10. cristalizó de cloruro de metileno/éter, con lo que se obtuvo 2,5-bis-[(2-metil-1,2-dibenzoil-hidrazino)-metil]-tiofeno, de punto de fusión 178-179°.

- 60 g de este compuesto en 950 cc de etanol se hirvieron durante 15 horas bajo atmósfera de nitrógeno con una solución de 100 g de hidróxido potásico en 85 cc de agua. Luego se concentró bajo presión reducida la mezcla reaccional, se saturó el concentrado con hidróxido potásico sólido y se trató con éter. A continuación se separó el hidróxido acuoso y la
20. fase etérea se secó sobre hidróxido potásico, se filtró y se evaporó. El 2,5-bis-[(2-metilhidrazino)-metil]-tiofeno residual, en forma de aceite viscoso y amarillento, hirvió a 118-120°/0,02 mm de Hg.

- El diclorhidrato se preparó a partir del producto anterior por tratamiento con cloruro de hidrógeno etanólico y, después de recristalización de metanol/éter, fundió a 155° (descomposición).
- 30.



27.228

EJEMPLO 5.

5. A una solución de 5,4 g de sodio en 300 cc de etanol absoluto se añadieron 31,4 g de 1-metil-1,2-dicarbobenzoxihidrazina y la mezcla resultante se evaporó bajo presión reducida hasta formar un jarabe. Este se disolvió en 120 cc de dimetilformamida y, después de la adición gradual de 22 g de clorhidrato de 3-(clorometil)-piridina, se calentó durante 1 hora en baño de vapor. Luego se vertió la mezcla en un litro de agua, se extrajo con éter el aceite resultante y la parte básica del extracto etéreo se separó por extracción por dos veces con 200 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se alcalinizó la solución de ácido clorhídrico con hidróxido sódico, se extrajeron con éter las bases separadas y el extracto etéreo se secó sobre carbonato potásico y se concentró bajo presión reducida. El intermediario así obtenido se hidrogenizó sin purificación. La hidrogenólisis se efectuó disolviendo el producto en 300 cc de metanol e hidrogenando en presencia de carbón paladiado. Una vez terminada la absorción de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración, se evaporó la solución bajo presión reducida y se purificó el residuo por destilación fraccionada. La 1-metil-2-(3-piridil-metil)-hidrazina así obtenida formó un aceite amarillo claro, que hirvió a 135-140°/10 mm de Hg y resultó de fácil solubilidad en agua.

10.

15.

20.

25.

EJEMPLO 6.

30. Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 5 usando 22 g de clorhidrato de 4-(clorometil)-piridina. Terminada la hidrogenación, se evaporó la solución bajo presión



273228

reducida y se trató el residuo con ácido oxálico etanólico. El oxalato de 1-metil-2-(4-piridilmetil)-hidrazina así obtenido fundió a 118-120° y resultó de fácil solubilidad en agua.

5. EJEMPLO 7.
.....

Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 5 y 6 usando 22 g de clorhidrato de 2-(clorometil)-piridina.

10. El oxalato de 1-metil-2-(2-piridilmetil)-hidrazina así obtenido fundió a 129-130°.

EJEMPLO 8.
.....

15. A una solución de 2,3 g de sodio en 200 cc de etanol absoluto se añadieron 31,5 g de 1-metil-1,2-dicarbobenzoimidrazina y la solución resultante se evaporó bajo presión reducida. El jarabe residual se disolvió en 150 cc de dimetilformamida y se trató con una solución de 14,5 g de 3,5-dimetil-4-(clorometil)-isoxazol en una pequeña cantidad de dimetilformamida.

20. La reacción fué exotérmica y se concluyó al cabo de 30 minutos. A continuación se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con cloruro de metileno, y los extractos de cloruro de metileno se lavaron por dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron bajo

25. presión reducida. El residuo se purificó por destilación en vacío, con lo que se obtuvo la 1-metil-2- $\sqrt{}$ (3,5-dimetil-4-isoxazolil)-metil $\sqrt{}$ -1,2-dicarbobenzoimidrazina en forma de un aceite amarillento, muy viscoso, que hierve a 230-240°/0,1 mm de Hg.

30. 32 g del intermediario así obtenido se vertieron con agitación en 120 cc de una solución al 33% de bromuro de



79228

hidrógeno en ácido acético glacial, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas más. Luego se evaporó la mezcla reaccional bajo presión reducida, se recogió el residuo en agua y se separó el bromuro de bencilo por extracción con éter. A

5. continuación se concentró la solución acuosa bajo presión reducida, se disolvió el residuo en etanol absoluto y se le trató hasta turbidez con acetato de etilo. El bromhidrato de 1-metil-2-[(2,5-dimetil-4-isoxazolil)-metil]-hidrazina precipitado fundió a 147-148°.

10.

EJEMPLO 9.

- Por el procedimiento expuesto en el ejemplo 8 que precede, se hicieron reaccionar 31,5 g de 1-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazina, 2,3 g de sodio y 12,1 g de 5-metil-3-(clorometil)-isoxazol. El producto de condensación, un aceite espeso y amarillento, hirvió a 245-250°/0,1 mm de Hg. Por solvolisis con bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial, se obtuvo un bromhidrato no cristalizabile, que fué disuelto en agua,
15. y el ion de bromo se cambió por ion de oxalato mediante el empleo de una columna de Amberlite IRA 410 (forma de oxalato). La fase acuosa eluida se concentró bajo presión reducida y el residuo separado fué reocrystalizado del etanol absoluto, con lo que se obtuvo oxalato de 1-metil-2-[(5-metil-3-isoxazolil)-metil]-hidrazina, que fundió a 135-137°.
20. 25.

EJEMPLO 10.

- Se hirvieron en reflujo durante 48 horas 31 g de
30. 1-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazina con 17,5 g de 3-(dimetilaminometil)-indol y una solución de una pequeña cantidad



279228

- de hidróxido potásico pulverizado en 250 cc de tolueno. Luego se filtró la solución caliente de tolueno y se extrajo el filtrado por dos veces, con 100 cc cada vez de ácido clorhídrico 3-n, para eliminar el exceso de 3-(dimetilaminometil)-indol.
5. A continuación se secó la solución toluénica sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 300 cc de metanol y se hidrogenó en presencia de carbón paladiado. Terminada la absorción de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración, se disolvió el residuo con ligero calentamiento en 60 cc de etanol absoluto, se le añadió ácido clorhídrico etanólico hasta un pH de 5 y luego se diluyó la solución lentamente con 200 cc de acetato de etilo. Después de 12 horas de reposo en frío, el producto, clorhidrato de 1-metil-2-[(3-indolil)-metil]-hidrazina, se separó y formó cristales que fundieron a 125-126°.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 11.

20. A una solución de 2,3 g de sodio en 200 cc de etanol absoluto se añadieron 31,5 g de 1-metil-4,2-dicarbобенzohidrazina y, después de la adición de 30,3 g de metilsulfonato de 3-(dimetilaminometil)-dibenzofurano, se hirvió la mezcla en reflujo durante 3 horas. El desprendimiento de dimetilamina, intenso al principio, cesó casi por completo durante este tiempo. A continuación se diluyó con agua la mezcla reaccional y se la extrajo con cloruro de metileno; el extracto se sacudió con ácido clorhídrico 3-n, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 300 cc de metanol y se hidrogenó en presencia de
- 25.
- 30.



279228

- carbón paladiado. Terminada la absorción de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración y se evaporó la solución bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en etanol absoluto y se trató la solución con ácido clorhídrico etanólico;
5. a pH de 5, se precipitó, espontáneamente un clorhidrato. Seguidamente se dejó la mezcla en reposo durante 12 horas, en frío, y durante este tiempo se produjo ulterior cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se lavaron con éter, con lo que se obtuvo clorhidrato de 1-metil-2- $\overline{\text{[3-dibenzo-}}$
10. $\text{furanil)-metil-7-hidrazina}$, que funde a 205-207°.

EJEMPLO 12.

- A una suspensión de 6 g de hidruro sódico en 100
15. cc de dimetilformamida se añadió gota a gota, agitando y enfriando ligeramente a 20-30°, una solución de 63,5 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina en 160 cc de dimetilformamida. Luego se añadió una solución de 26 g de 3,4-bis-(clorometil)-2,5-dimetil-tiofeno en 80 cc de dimetilformamida y se dejó la
20. mezcla en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente. Se eliminó bajo presión reducida la mayor parte de la dimetilformamida, se virtió el residuo en solución de hidróxido sódico 1-n, se extrajo con una mezcla de éter y cloruro de metileno, se lavó el extracto con solución 1-n de hidróxido
25. sódico y con agua y la fase de éter/cloruro de metileno se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo fué recristalizado de cloruro de metileno/éter. Se obtuvo así 3,4-bis- $\overline{\text{[2-metil-1,2-dibenzoilhidrazino)-metil-2,5-dimetil-}}$
30. tiofeno , de punto de fusión 198-200°. 100 g de este producto



279228

- intermediario se hirvieron con 1500 cc de etanol, junto con una solución de 160 g de hidróxido potásico en 137 cc de agua, durante 14 horas y bajo nitrógeno. Luego se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida y el concentrado se saturó con hidróxido potásico sólido y se extrajo con éter. Después de eliminar la solución acuosa de hidróxido potásico, la fase etérea se secó sobre hidróxido potásico y se fraccionó en vacío. Se obtuvo así el 3,4-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-2,5-dimetil-tiofeno, en forma de aceite viscoso y amarillento, de punto de fusión 130°/0,1 mm de Hg. El diclorhidrato preparado a partir de él por medio de ácido clorhídrico alcohólico fundió a 225-225,5°, después de recristalización de metanol/éter.

15. EJEMPLO 13.

- 26 g de ácido 5-[(2-metil-1,2-dicarbобензохи-дразино)-метил]-тиофен-2-карбоксílico se hirvieron en reflujo durante 2 horas con 100 cc de benceno y 15 cc de cloruro de tionilo. Se separaron, por destilación en vacío, el exceso de cloruro de tionilo y el benceno y se volvió a concentrar el residuo en vacío, por dos veces, con 100 cc de benceno absoluto cada vez. El cloruro de ácido 5-[(2-metil-1,2-dicarbобензохи-дразино)-метил]-тиофен-2-карбоксílico así obtenido en forma de aceite amarillento y viscoso fué disuelto en 100 cc de cloruro de metileno y hecho reaccionar despacio, agitando y enfriando con agua helada, con una solución de 11 cc de isopropilamina y 50 cc de cloruro de metileno. Luego se dejó la solución en reposo durante 15 horas a temperatura ambiente, se la virtió en unos 200 cc de agua, se le



27-228

- añadieron 500 cc de éter y se sacudió bien la mezcla. Se separó la fase orgánica, se la lavó con agua, con solución al 1% de carbonato sódico y otra vez con agua, y se la secó sobre sulfato sódico. La solución filtrada fué concentrada en vacío y de este modo se obtuvo 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropil-carbamoil)-2-tenil-1,2-dicarbobenzoxi-hídrazina en forma de un aceite viscoso, pardoamarillento. Se disolvió éste en 20 cc de ácido acético glacial y se hizo reaccionar con 100 cc de una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después de 3 horas de reposo a temperatura ambiente, se añadió 1 litro de éter absoluto, se decantó de la solución el aceite viscoso que se había separado, se disolvió este último en 50 cc de agua y se extrajo la solución acuosa con 500 cc de éter. Se separó la fase acuosa, se la trató con carbonato potásico sólido bajo nitrógeno y enfriando con hielo, hasta saturación completa y se la extrajo con cloruro de metileno. El extracto de cloruro de metileno se secó con carbonato potásico y se concentró en vacío y el residuo se disolvió en 50 cc de isopropanol y se trató con un equivalente de ácido clorhídrico alcohólico. Con el reposo cristalizó de la solución el clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-2-tenil-hídrazina. Punto de fusión, 141-143° después de recristalización en metanol/éter.

- El ácido empleado como material de partida se obtuvo de la manera siguiente:

A una suspensión de 13,5 g de hidruro sódico en 50 cc de dimetilformamida se añadió gota a gota, agitando y enfriando ligeramente a 20-30°, una solución de 177 g de 1-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hídrazina en 150 cc de dimetilformamida.

30.



278228

- Tan pronto como hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno y estuvo completada la solución, se añadió gota a gota una solución de 102,5 g de éster metílico del ácido 5-(clorometil)-tiofen-2-carboxílico en 60 cc de dimetilformamida,
5. al mismo tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de 30° por refrigeración. Se prosiguió la agitación durante 3 horas más, a temperatura ambiente, se virtió la mezcla reaccional en dos litros de agua helada y se la extrajo con éter. El extracto etéreo fué concentrado y el
10. residuo disuelto en 400 cc de dioxano y agitado durante 15 horas a temperatura ambiente, con una solución de 22 g de hidróxido sódico en 150 cc de agua. Luego se virtió la mezcla en unos dos litros de agua y se extrajo con éter la substancia insaponificable; se acidificó ligeramente a rojo congo la fase
15. acuosa, por medio de ácido clorhídrico concentrado, y el ácido que se precipitó fué extraído con éter. El extracto etéreo se lavó con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato sódico y luego se concentró. Se obtuvo así ácido 5- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metil-1,2-dicarbобензохи-гидразино)-метил]-тиофен-2-карбохílico en
20. forma de un aceite amarillento y viscoso, que resultó suficientemente puro para ulterior reacción.

EjemPlo 14.

25. Se mezclaron e hirvieron durante 8 horas y agitando 6 g de urea, 47,3 g de cloruro del ácido 5- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metil-1,2-dicarbобензохи-гидразино)-метил]-тиофен-2-карбохílico, 8 g de piridina y 200 cc de benceno. Se enfrió la mezcla, se la virtió en agua y se la extrajo con una mezcla de éter y
- 30.



279228

- cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, con ácido clorhídrico al 1%, con solución de carbonato sódico al 1% y otra vez con agua, se secó sobre sulfato sódico y se separó el disolvente por destilación. La 1-metil-2-(5-alofooil-2-
5. -tenil)-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazina residual, en forma de aceite amarillo viscoso, fué disuelta en 30 cc de ácido acético glacial y tratada con 100 cc de una solución al 33% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. Después de 3
10. horas de reposo, se separó por filtración la 1-metil-2-(5-alofooil-2-tenil)-hidrazina que había cristalizado y se la lavó con ácido acético glacial y éter (4:1) y con éter.

EJEMPLO 15.

15. 25 g de ácido 5- $\sqrt{2}$ -(2-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazino)-metil $\sqrt{7}$ -furan-2-carboxílico se transformaron en su cloruro de ácido de la misma manera que el ácido tiofen-2-carboxílico (ejemplo 13). El cloruro de ácido así obtenido se hizo reaccionar de la misma manera con isopropilamina, para
20. obtener 5-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-2-furfuril $\sqrt{7}$ -1,2-dicarbobenzoxi-hidrazina. La substancia intermedia así obtenida fué disuelta en 250 cc de metanol y descarbobenzoxilada por sacudimiento en atmósfera de hidrógeno en presencia de carbón paladiado. Una vez terminada la reacción, se añadió
25. un equivalente de ácido clorhídrico alcohólico, se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado. Tratando el concentrado con acetonitrilo y éter, se obtuvo un precipitado cristalino, constituido por clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-2-furfuril $\sqrt{7}$ -hidrazina, de punto de
30. fusión 121-123°.



270228

El ácido usado como material de partida se obtuvo de manera semejante a la del ácido tiofen-2-carboxílico (ejemplo 13) a partir del éster metílico del ácido 3-(clorometil)-furan-2-carboxílico.

5.

EJEMPLO 16.

40 g de cloruro del ácido 5- \int (2-metil-1,2-dicarb-
10. bebenzoxi-hidrazino)-metil \int -tiofen-2-carboxílico se disolvie-
ron en 100 cc de éter y se añadieron gota a gota, durante 1
hora y agitando a temperatura de 0-5°, a 100 cc de amoníaco
acuoso concentrado. Se prosiguió la agitación durante 15 ho-
15. ras más a 0-5°, se vertió la mezcla reaccional en 1 litro de
éter, se separó la capa acuosa y se lavó la fase etérea con
agua, con ácido clorhídrico al 1%, con solución de carbonato
sódico al 1% y otra vez con agua. Después de secar con sul-
fato sódico, se separó por destilación el éter y se disolvió
el residuo con 30 cc de ácido acético glacial, haciéndolo des-
20. pués reaccionar con 140 cc de una solución al 33% de ácido
bromhídrico en ácido acético glacial. Se dejó la solución en
reposo durante 2 horas y a continuación el producto krista-
lizado fué separado por filtración y lavado con ácido acético
glacial y con éter. Se obtuvo así dibromhidrato de 1-metil-
25. 2-(5-carbamoil-2-tetil)-hidrazina.

EJEMPLO 17.

320 g de ácido 5- \int (2-metil-1,2-dicarb-
30. hidrazino)-metil \int -tiofen-2-carboxílico se disolvieron en
320 cc de benceno absoluto y se hirvieron en reflujo durante
2 horas con 76 cc de cloruro de tionilo. Luego se concentró



73228

- en vacío la mezcla reaccional y se la destiló por dos veces con 250 cc de benceno cada vez, hasta que estuvo eliminado todo el exceso de cloruro de tionilo. A continuación se disolvió en acetona el cloruro de ácido residual, oleoso y viscoso, y se le agregó gota a gota a una solución de rodanure amónico en acetona, con lo que se precipitó inmediatamente cloruro amónico. Luego se calentó la mezcla durante 5 minutos hasta ebullición, se separó por filtración la sal precipitada y se concentró el filtrado en vacío. El residuo, que contenía
5. el correspondiente isocianato de acilo, fué disuelto en benceno absoluto y saturado con amoníaco gaseoso. Se hirvió la mezcla reaccional durante breve tiempo y se la volvió a enfriar, se la lavó con agua y se la concentró en vacío. Se obtuvieron así unos 400 g de 5- $\left[\begin{array}{c} \text{2-metil-1,2-di-carbobenzoxi-} \\ \text{hidrazino) - metil} \end{array} \right]$ -tiofen-2-carbónil-tiourea, que se
10. disolvieron en 700 cc de una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético glacial. El desprendimiento de anhídrido carbónico se inició inmediatamente y al cabo de algún tiempo se formó un precipitado amarillo. Después de reposo
15. durante la noche a temperatura ambiente, se aspiró el precipitado, se le lavó primeramente con ácido acético glacial, luego con éter y por último se le recristalizó del isopropanol. Se obtuvo así 5- $\left[\begin{array}{c} \text{2-metil-hidrazino) - metil} \end{array} \right]$ -tiofen-2-carbónil-tiourea, en forma de polvo de color cremoso, de punto de
20. fusión 195-197° (descomposición).
- 25.



279228

EJEMPLO 18.

Preparación de cápsulas que contienen:

5. -clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-
2-tenil $\sqrt{7}$ -hidrazina 50 mg
- manitol 145 mg
- talco 15 mg
-
10. 210 mg

La sustancia activa se mezcló homogéneamente con los otros ingredientes, se tamizó con un tamiz del número 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente) y se volvió a mezclar. Luego se introdujo la sustancia en cápsulas de gelatina del n° 2.

15.

EJEMPLO 19.

Preparación de cápsulas que contienen:

20. - 2,5-bis- $\sqrt{2}$ -(2-metilhidrazino)-metil $\sqrt{7}$ -furano 25 mg
- manitol 90 mg
- talco 5 mg
-
25. 120 mg

La sustancia activa se mezcló homogéneamente con los otros ingredientes, se tamizó por un tamiz del número 5

30.



279228

(luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente) y se volvió a mezclar. La sustancia se introdujo luego en cápsulas de gelatina del nº 4.

5. EJEMPLO 20.

Preparación de grageas de 300 mg que contienen los ingredientes siguientes:

10. A) Núcleo

- | | |
|--|-------|
| - clorhidrato de 1-metil-2- $\sqrt{5}$ -(isopropilcarbamoil)-
-2-tenil- $\sqrt{7}$ -hidrazina | 50 mg |
| - manitol | 80 mg |
| - talco | 5 mg |
| 15. - almidón de maíz | 15 mg |

peso total del núcleo 150 mg

B) Cobertura

20.

- | | | |
|--------------------|-----|--------|
| - azúcar | 90% | |
| - almidón de arroz | 5% | 150 mg |
| - talco | 5% | |

25.

La sustancia activa se mezcló con el manitol y se cernió sobre un tamiz del nº 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente). El almidón de maíz se hirvió con agua para formar una pasta al 10%, con la cual se mezcló la mezcla de sustancia activa y manitol, hasta homogeneidad. La masa, ligeramente húmeda,

30.

se granuló con un tamiz del nº 3 (luz de mallas,



279228

1,0 mm aproximadamente). El granulado se secó y se mezcló con el talco. El conjunto de la mezcla se prensó en núcleos biconvexos de 150 mg y 8,0 mm de diámetro.

5. Estos núcleos se recubrieron, por los métodos usuales, con jarabe de azúcar, hasta obtener el peso final de 300 miligramos.

EJEMPLO 21.

10. Preparación de grageas de 200 mg que contienen:

A) Núcleo

	1-metil-2-(3-piridil-metil)-hidrazina	25,0 mg
15.	- manitel	60,0 mg
	- talco	5,0 mg
	- almidón de maíz	10,0 mg

	peso del núcleo	<u>100,0 mg</u>
--	-----------------	-----------------

,20.

B) Cobertura

	- azúcar	90 %	
	- almidón de arroz	5%	<u>100 mg</u>
25.	- talco	5%

Estas grageas se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 20.

30.



279228

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

= . =

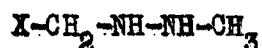


NOTA

279228

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 8271/61, depositada el 14 de Julio de 1961:

5. 1. Un procedimiento para la preparación de derivados de hidrazina substituídos, de la fórmula



10. en que X es una estructura de anillo heterocíclico que contiene una porción de anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, cuyos heteroátomos se eligen en el grupo constituido por el oxígeno, el nitrógeno y el azufre, y que puede llevar substituyentes elegidos en el grupo constituido por alquilo, 15. trifluorometilo, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, aloanoiloxi, mercapto, alquiltio, amino, acilamino, ureido, (alquilsulfonil)-amino, guanidino, amidino, aminoalquilo, carbamoilo, alofanilo, sulfamoilo, 20. alquilsulfonilo, nitro, (2-metilhidrazino)-metilo, acilo y fenilo,

25. y sus sales, caracterizado por el hecho de que comprende el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



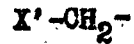


275228

donde los átomos de hidrógeno del grupo hidrazínico pueden estar substituídos en parte por grupos protectores,

con un compuesto que ceda la porción

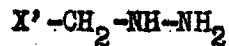
5.



donde X' tiene el mismo significado que X o es un substituyente convertible en un substituyente representado por X,

10.

o metilar un compuesto de la fórmula



15.

donde X' tiene el mismo significado que se ha expuesto antes y los átomos de hidrógeno del grupo hidrazínico pueden estar substituídos en parte por grupos protectores,

20.

convirtiendo, si es preciso, la porción X' de la hidrazina resultante en una porción representada por X, disociando, si es preciso, los grupos protectores que estén presentes y convirtiendo, si se desea, el producto así obtenido en una sal.

25.

2. Un procedimiento para la preparación de derivados de hidrazina substituídos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 38 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras y acompañadas de la documentación correspondiente.

30.



Madrid, a 13 de Julio de 1.962.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

p. a.

JAIKE ISEPI MRRALLE

279228