

RAN 4060/16



281137

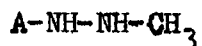
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE DERIVADOS HIDRAZÍNICOS SUBSTITUÍDOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos. Más específicamente, se refiere a nuevos compuestos hidrazínicos substituidos, de la fórmula



(I)

5. y los correspondientes compuestos azo y azoxi, así como a sus sales,

en que A se elige en el grupo constituido por grupos hidrocarburos alifáticos saturados, substituidos por un substituyente, por lo menos, elegido en el grupo

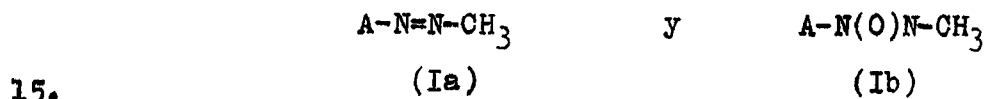


= 2 =

281137

- que integran halógeno, hidroxialkilo (si se desea, esterificado o eterificado), alkiltio, aminoalkilo, aminoalcoxi, carbamoilo, alkilsulfonilo, acilo, ciano, metilhidrazinometilo, metilhidrazinoalcoxi, metilhidrazinoalkilcarbonilo, ureido, tio-ureido, acilamino, amidino, halofanoilo, y guanidino, y radicales hidrocarburos cicloalifáticos e hidrocarburos alifáticos insaturados, que pueden estar substituidos por uno o más de los substituyentes anteriores.
- 5.
- 10.

Por los compuestos azo y azoxi correspondientes se entienden, respectivamente, los compuestos de las fórmulas



donde A tiene el significado de antes.

El grupo A en la fórmula I anterior puede ser, por ejemplo, una porción alkilo, alkenilo o cicloalkilo, substituida, por ejemplo, como sigue:

- 20.
- por átomos de halógeno tales como flúor y cloro;
 - ciano;
 - hidroxialkilo, tal como hidroximetilo e hidroxietilo;
 - hidroxialkilo esterificado (por ejemplo, con ácidos al-



= 3 =

281137

- canoicos inferiores tales como el ácido acético y ácidos araloanoicos tales como el ácido benzoico) y eterificado (por ejemplo, con grupos de alkilo inferior, alkenilo inferior y aralkilo inferior), por ejemplo acetoxi, benzoihoxi, metoxi, aliloxi y benciloxi;
5. - alkiltio inferior, por ejemplo metiltio y butiltio;
- grupos amino primario, secundario y terciario-alkilo inferior, por ejemplo aminometilo, metilaminoetilo, dimetilaminometilo y dietilaminopropilo; así como metilhidrazino-alkilo inferior-amino-alkilo inferior, por ejemplo
10. 2-metil-hidrazino-etilaminometilo;
- grupos amino primario, secundario y terciario-alcoxi inferior, tales como 2-amino-etoxi, 1-metil-2-etilamino-etoxi y 3-dimetilamino-propoxi;
15. - grupos acilamino en que la porción acilante puede estar formada por ácidos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos y cuyo grupo amino puede ser primario o secundario, tales como los grupos alcanoilamino inferior, por ejemplo acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-2-(2-metil-hidrazino)-etil-7-acetilamino y pivaloilamino; grupos acilamino
20. en los que la porción acilo es el residuo de un alfa-aminoácido que se presenta naturalmente, por ejemplo alanilamino; otros grupos acilamino alifáticos, por ejemplo succinimido; grupos arooilamino, por ejemplo benzoilamino y ftalimido; grupos acilamino heterocíclicos en que la
25. porción hétero es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros



281157

- bro, que contiene nitrógeno y/o oxígeno y con uno a dos heteroátomos, así como grupos acilamino heterocíclicos en que el anillo heterocíclico lleva otros sustituyentes más, tales como alkilo inferior, por ejemplo nicotinoil-amino, isonicotinoilamino, (metilisoxazolilcarbonil)-amino y (metiloxazolilcarbonil)-amino;
- 5. - grupos ureido o tioureido cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituídos totalmente o en parte por radicales alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, por ejemplo metilureido, isopropil-ureido, hidroxietil-ureido y 2-(2-metilhidrazino)-etil-7-ureido;
 - 10. - grupos guanidino cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituídos totalmente o en parte 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 e (hidroxietil)-guanidino;
 - 15. - grupos amidino cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituídos totalmente o en parte 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,
 - 20. -
 - 25. -



281137

- fenilamidino, bencilamidino, isoxazolilamidino e (hidroxietil)-amidino;
- grupos carbamoilo cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituidos por radicales alifáticos, alicíclicos o aromáticos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más o radicales aromáticos o heterocíclicos, por ejemplo mono- y di-alkilcarbamoilo, tal como N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo, N-tercibutilcarbamoilo, N,N-diisopropilcarbamoilo, N-terciamilcarbamoilo, N-tercioctilcarbamoilo y N-fenilcarbamoilo; N-hidroxialkilcarbamoilo, tal como hidroxietilcarbamoilo; grupos N-alkiltioalkilcarbamoilo, tales como metiltioetilcarbamoilo; grupos N-carbamoilalkilcarbamoilo, tales como carbamoil-metilcarbamoilo; grupos N-alkilsulfonilalkilcarbamoilo, tales como metilsulfoniletilcarbamoilo; grupos N-haloalkilcarbamoilo, tales como beta-cloroetilcarbamoilo y beta,beta,beta-trifluoroetilcarbamoilo; grupos N-alkenilcarbamoilo, tales como N-alilcarbamoilo; grupos N-aralkilcarbamoilo, tales como bencilcarbamoilo; N-furfurilcarbamoilo; grupos N-cicloalkilcarbamoilo, tales como N-ciclopropilcarbamoilo; grupos N-alkilaminoalkilcarbamoilo y N-dialkilaminoalkilcarbamoilo, tales como beta-metilaminoetilcarbamoilo y dietilaminoetilcarbamoilo; grupos N-metilhidrazinoalkilcarbamoilo, tales como beta-(beta-metil-



26

281137

- hidrazino)-etilcarbamoilo; y grupos N,N-alkilencarbamoilo, tales como N,N-tetrametilencarbamoilo y N,N-pentametilencarbamoilo;
- 5. - grupos halofanoilo cuyos átomos de hidrógeno pueden estar substituidos totalmente o en parte por radicales alifáticos, cicloalifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, saturados o insaturados, que a su vez pueden llevar otros grupos funcionales más, por ejemplo halofanoilo, 4-metilhalofanoilo y 2-isopropilhalofanoilo;
 - 10. - grupos alkilsulfonilo inferior, por ejemplo metilsulfonilo;
 - (2-metilhidrazino)-metilo;
 - radicales acilo de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, por ejemplo formilo, acetilo y propionilo, y de ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo benzoilo;
 - 15. - radicales metilhidrazino-alcoxi inferior, por ejemplo beta-(beta-metilhidrazino)-etoxi;
 - metilhidrazino-alkilo inferior-carbonilo, por ejemplo beta-(beta-metilhidrazino)-acetilo.
 - 20. A lgunos compuestos preferidos que se hallan dentro de la esfera de la fórmula I anterior son:
 - el 1,3-bis-(beta-metilhidrazino)-propano,
 - el 1,4-bis-(beta-metilhidrazino)-butano,
 - el 1,3-bis-(beta-metilhidrazino)-2-metil-propano,
 - 25. - el 1,4-bis-(beta-metilhidrazino)-2-butenó,

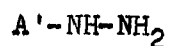


= 7 =

281137

- el *cis*-1,2-bis-(beta-metilhidrazino)-ciclopropano,
- el *trans*-1,2-bis-(beta-metilhidrazino)-ciclopropano y
- la 1-metil-2-(3-cloro-2-butenil)-hidrazina.

- Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse
5. haciendo reaccionar metilhidrazina, en la que los átomos de hidrógeno del grupo hidrazínico pueden estar substituidos en parte por grupos protectores tales como acilo, carbalcoxi, carbobenzoxi o bencilo, con un compuesto que ceda la porción A'-, teniendo A' el mismo significado que A o siendo
 10. un substituyente convertible en un substituyente representado por A en la fórmula (I);
- o bien metilando un compuesto de la fórmula



15. donde A' tiene el mismo significado expuesto antes y los átomos de hidrógeno del grupo hidrazínico pueden estar substituidos en parte por grupos protectores tales como acilo, carbalcoxi, carbobenzoxi o bencilo;
20. convirtiendo, si es preciso, la porción A' de la hidrazina resultante en una porción representada por A; disociando, si es preciso, los grupos protectores de esta índole que estén presentes; oxidando, si se desea, los compuestos hidrazínicos para transformarlos en derivados azo o azoxi; y convirtiendo, si se desea, el
25. producto así obtenido, de la fórmula I, en una sal.



= 8 =

281137

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 A'- . Esta substitución puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando los reactivos siguientes:

5.

- 1,2-dibromo-etano,
- 1,3-dibromo-propano,
- 1,3-dibromo-2-metil-propano,

10.

- 1,4-dibromo-butano,
- 1,5-dibromo-pentano,
- 1,3-dibromo-2-metoxi-propano,
- éter bis-(2-bromoetilico),
- bromoacetato de etilo,

15.

- bromoacetanilida,
- N-(beta-cloroetil)-cloroacetamida,
- cloroacetoni trilo,
- N,N-bis-(beta-cloroetil)-etilamina,
- éster bencílico del ácido N,N-bis-(beta-cloroetil)-carbámico,

20.

- N,N-bis-(beta-cloroetil)-acetamida,
- 1,1-bis-(beta-cloroetil)-urea,
- 1,3-bis-(beta-cloroetil)-urea,
- cloroacetona,

25.

- 1,3-dicloroacetona,



281137

- 1,4-dibromo-2-buteno,
- 1,3-dicloro-2-buteno,
- 1,2-bis-yodometil-ciclopropano y
- 1,3-bis-(para-tosiloximetil)-ciclohexano.

5. Cuando se emplea como reactivo un compuesto dihalo, es conveniente utilizar dos moles de metilhidrazina, con lo que se forman compuestos que llevan dos grupos metilhidrazino. Es conveniente, para introducir la porción A'-, convertir primeramente el compuesto hidrazínico en una sal, de preferencia por tratamiento con un alcoholato alcalino metálico en una solución alcohólica. Después de eliminar el alcohol, la sal resultante se disuelve ventajosamente en un disolvente inerte, por ejemplo la dimetilformamida, y se trata con un agente cesionario de A'-, de preferencia a temperatura elevada. El producto de la reacción puede purificarse por métodos convencionales, por ejemplo mediante extracción, cristalización o destilación.

- 10.
- 15.
20. La introducción de la porción deseada puede efectuarse también por una reacción de metilhidrazina, o de una metilhidrazina substituída en parte por grupos protectores, por ejemplo 1-metil-1-acetil-hidrazina, con un compuesto de carbonilo, seguida por reducción de la hidrazona así formada, así como por eventual disociación de los grupos protectores. Esta reacción puede llevarse a cabo apro-
- 25.



281137

piadamente mediante breve calentamiento de los componentes reaccionales en un disolvente, tal como por ejemplo el alcohol, y reducción de la hidrazona resultante, en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el paladio o el platino.

5.

Según otra modalidad de este invento, se metilan los compuestos hidrazínicos de la fórmula II. Esta metilación puede realizarse, por ejemplo, con ayuda de agentes metilantes, tales como el yoduro de metilo o el sulfato de dimetilo, en las condiciones que se han expuesto antes para la introducción del radical A'-.

10.

La introducción del grupo metilo puede efectuarse también por reacción de un compuesto de la fórmula II anterior con formaldehído, seguida por reducción de la hidrazona formada, de preferencia en presencia de un catalizador de hidrogenación, tal como el paladio o el platino.

15.

Cualquier grupo protector presente en los productos de la reacción puede disociarse según los procedimientos conocidos.

20;

Los compuestos hidrazínicos que se obtienen pueden oxidarse. El grado de oxidación depende del agente oxidante empleado. Los agentes oxidantes débiles, tales como el óxido de mercurio, convierten los compuestos hidrazínicos en compuestos azo, mientras que los agentes oxidantes fuertes, tales como los perácidos, convierten los compuestos hidrazínicos en compuestos azoxi.

25.



= 11 =

31137

Cuando sea necesario, la conversión de la porción A' en la porción A puede efectuarse, en los procedimientos de reacción que se han descrito antes, en cualquier momento.

Así, es ventajoso, por ejemplo, preparar compuestos de

5. carbamoilo substituidos a partir de un ácido (2-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazino)-alcanoico, tal como el ácido 2-(2-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazino)-acético, el cual se obtiene a su vez por saponificación de ésteres metílicos o etílicos correspondientes, mediante reacción con aminas
10. de acuerdo con métodos conocidos de amidación. De conveniencia, el ácido se convierte en un derivado reactivo, por ejemplo en un cloruro de ácido o un anhídrido mixto, por ejemplo con un mono-éster de ácido carbónico, o en un éster activado, por ejemplo un éster cianometílico. El ácido puede también
15. amidarse directamente mediante uso de un agente de condensación tal como la dicitclohexilcarbodiimida. Los grupos protectores, tales como los grupos carbobenzoxi, se eliminan luego de los compuestos carbamoilo obtenidos según este método por hidrogenólisis o tratamiento con una solución
20. de bromuro de hidrógeno/ácido acético glacial. Los bromhidratos resultantes obtenidos por este último método pueden, si se desea, convertirse en las correspondientes bases libres y/o en otras sales.

- Los compuestos de este invento substituidos por
25. acilamino se preparan de preferencia mediante acilación de



281137

- un compuesto amino apropiado. La acilación puede efectuarse, por ejemplo, empleando un derivado reactivo del ácido carboxílico o del ácido sulfónico deseados, o a partir del ácido libre por uso de un agente de condensación tal como la
5. díciclohexilcarbodiimida. La eliminación subsiguiente de los grupos protectores puede efectuarse de manera ya de sí conocidas; por ejemplo, por hidrogenólisis o hidrólisis con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. Asequibles a partir de los mismos compuestos amino inter-
10. mediarios son los compuestos ureido, por tratamiento con cianatos, así como las guanidinas, por tratamiento con cianamida y sus derivados (por ejemplo, sulfato de metil-isotiourea).

- Los compuestos amidino o amidino substituídos
15. de la fórmula I se preparan ventajosamente a partir de nitrilos apropiados cuyo grupo hidrazínico está substituído por grupos protectores, mediante el correspondiente éter imídico, que puede obtenerse a través de la reacción del nitrilo con alcohol y ácido mineral. Por reacción
20. del éter imídico con amoniaco o una amina primaria o secundaria, se obtiene el compuesto amidino deseado. Los nitrilos pueden también hacerse reaccionar directamente con sales de aminas, por ejemplo clorhidrato de isopropilamina o tosilato de isopropilamina, a temperaturas elevadas y
25. eliminando subsiguientemente los grupos protectores.



281137

- Los compuestos hidrazínicos substituidos de la fórmula I forman sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, tanto con los ácidos inorgánicos como con los ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como, por ejemplo, los ácidos halohídricos, cual el cloruro de hidrógeno, el bromuro de hidrógeno y el yoduro de hidrógeno lo mismo que con otros ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico, y con ácidos orgánicos, tales como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido canfosulfónico, 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 particular el clorhidrato. Las sales de adición de ácido pueden prepararse convenientemente por tratamiento del derivado hidrazínico en un disolvente inerte con el ácido correspondiente.

- Los compuestos de la fórmula I son agentes citotáticos activos. Inhiben el crecimiento de los tumores transplantables tanto en los ratones como en las ratas. Así pues, son activos, por ejemplo, contra los tumores de Walker, el carcinoma de Ehrlich, el carcinoma ascítico de Ehrlich y análogos. Asimismo, estos compuestos causan la descomposición del ácido desoxiribonucleico macromolecular en solución. Los compuestos pueden administrarse por vía interna en forma de preparaciones farmacéuticas



281137

- convencionales; por ejemplo, las bases de la fórmula I o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden administrarse en excipientes farmacéuticos convencionales, entéricos o parentéricos, que contengan vehículos inertes orgánicos y/o inorgánicos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, goma, alcohol, vaselina, etc. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener formas sólidas convencionales, por ejemplo de comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas o análogos, o formas líquidas convencionales, por ejemplo de suspensiones, emulsiones o análogos. Si se desea, pueden estar esterilizadas y/o contener coadyugantes farmacéuticos convencionales. tales como conservadores, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, amortiguadores o sales de las que se emplean para ajustar la presión osmótica. Las preparaciones farmacéuticas pueden contener también otros materiales de actividad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.

Los ejemplos que siguen son ilustrativos de este invento, pero no lo limitan. Todas las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

20.



281137

E J E M P L O 1.

A una solución de 4,6 g de sodio en 150 cc de etanol absoluto se añadieron 26 g de 1-metil-1,2-diacetil-hidrazina. Se evaporó la solución en vacío, hasta sequedad, y el residuo se calentó a 160-170° durante 14 horas, con 19 g de bromuro de etileno. El producto de la reacción se virtió en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Se obtuvo así un aceite espeso, que se recristalizó de éter etílico/acetato de etilo y luego se recristalizó varias veces de acetato de etilo, con lo que se obtuvo 1,2-bis-(2-metil-1,2-diacetil-hidrazino)-etano, que funde a 134°.

2 g del tetraacetato así obtenido se calentaron en baño de vapor, durante 2 horas, con 20 cc de ácido clorhídrico concentrado. Después de la adición de una pequeña cantidad de agua, se extrajo la mezcla con cloruro de metileno y se concentró la fase acuosa en vacío hasta sequedad, con lo que se obtuvieron cristales blancos que se cristalizaron del etanol; se obtuvo diclorhidrato de 1,2-bis-(2-metil-hidrazino)-etano, que funde a 123-124°.

20. E J E M P L O 2.

A una solución de 3,45 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto se añadieron 38 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina y 15 g de 1,3-dibromopropano. La solución resultante se calentó en reflujo durante 2 horas, se virtió en



281137

- agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó por dos veces con hidróxido sódico diluido y luego con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó hasta sequedad. 29 g del producto vidrioso así obtenido se calentaron durante 2 horas con 150 cc de ácido clorhídrico concentrado, en baño de vapor. Luego se diluyó con agua la mezcla reaccional, se la extrajo con cloruro de metileno y se evaporó la fase acuosa en vacío, hasta sequedad, con lo que se obtuvieron cristales muy hidrosclópicos de diclorhidrato de 1,3-bis-(2-metil-hidrazino)-propano, que, después de recristalización en etanol/éter, fundieron a 92-95°.

De manera análoga se prepararon los siguientes compuestos:

15. - diclorhidrato de 1,4-bis-(2-metil-hidrazino)-butano, que fundió a 160-162°;
- diclorhidrato de 1,5-bis-(2-metil-hidrazino)-pentano, que fundió a 100-120°;
- triclorhidrato de 1,6-bis-(2-metil-hidrazino)-hexano, que fundió a 182-184°;
20. - y diclorhidrato de 1,10-bis-(2-metil-hidrazino)-decano, que fundió a 106-108°.



E J E M P L O 3.

5. A una solución de 3,45 g de sodio en 100 cc de etanol absoluto se añadieron 30 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina y 17,5 g de éter di-beta-bromoetilico. Se calentó durante 20 horas, en reflujo, esta mezcla reaccional. Luego se la dejó enfriar, se eliminó el etanol en vacío y se distribuyó el residuo entre agua y cloruro de metileno/éter etílico (1:2). Se lavó la capa orgánica con hidróxido sódico diluido y con agua, se la secó con sulfato sódico y
10. se eliminaron los disolventes por evaporación en vacío. El aceite espeso así obtenido se calentó durante 2 horas con 200 cc de ácido clorhídrico concentrado, en baño de vapor. Una vez se hubo enfriado la solución reaccional, se la extrajo con cloruro de metileno y se evaporó en
15. vacío la fase acuosa, hasta sequedad, con lo que se obtuvo un clorhidrato muy higroscópico, que fue disuelto en 100 cc de agua y filtrado a través de 300 g de Dowex 1. La solución acuosa de la base libre que así se obtuvo se concentró en vacío y el residuo se destiló en alto vacío. El éter
20. 2,2'-bis-(2-metil-hidrazino)-diético así obtenido destiló a 78-82°/0,05 mm de Hg; $n_D^{25} = 1,4736$.

E J E M P L O 4.

25. Se disolvieron 71,5 g de 1-metil-1,2-dicarboben-zoxi-hidrazina en 125 cc de solución 2-n de metilato sódico. A ello se añadieron luego 29,7 g de 1,3-dicloro-2-



281

- buteno y la mezcla resultante se calentó en reflujo durante una hora. Luego se concentró en vacío la mezcla reaccional, se la mezcló con agua helada y se la extrajo con éter etílico. La capa etérea se lavó con hidróxido sódico diluido y con agua, se secó con sulfato sódico y se concentró en vacío.
5. El residuo amorfo se disolvió en 250 cc de solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial, y la solución resultante se dejó en reposo durante 24 horas, con lo que cristalizó el dibromhidrato de 1-metil-2-(3-cloro-
10. -2-butenil)-hidrazina. Después de recristalización en ácido acético glacial, fundió a 104-110°.

E J E M P L O 5.

- A una solución de 113,5 g de 1-metil-1,2-dicarbo-
15. benzoxi-hidrazina y 300 cc de dimetilformamida que contenía 9 g de hidruro sódico, se añadieron 39,3 g de 1,4-dibromo-
- 2-buteno. La mezcla resultante se calentó a 80° durante una hora y se acabó en la forma del ejemplo 4 anterior, con lo que se obtuvo un aceite espeso, que se dejó reposar durante
20. 24 horas en 600 cc de una solución al 33% de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. Precipitó el dibromhidrato de 1,4-bis-(2-metil-hidrazino)-2-buteno, que, después de recristalización en etanol/agua, fundió a 192-194°.

E J E M P L O 6.

- Agitando y enfriando ligeramente a 20-30°, se
25. añadió una solución de 63,5 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-



28 SEP 1937

1137

- hidrazina en 160 cc de dimetilformamida a una solución de 6 g de hidruro sódico en 100 cc de dimetilformamida. A la mezcla así obtenida se añadió luego una solución de 34 g de trans-1,4-bis-(bromoetil)-ciclohexano en 35 cc de dimetilformamida. La solución resultante se calentó durante 15 horas a 55°. Luego se separó la mayor parte de la dimetilformamida por destilación en vacío, se vertió el residuo en hidróxido sódico 1-n y se le extrajo con una mezcla de éter etílico y cloruro de metileno. El extracto de éter etílico/cloruro de metileno se lavó con hidróxido sódico 1-n y con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó. El residuo cristalizó por trituración con éter etílico y el 1,4-bis-[(2-metil-1,2-dibenzoil-hidrazino)-metil]-ciclohexano cristalino así obtenido fundió a 167-175°.
- 5.
- 10.
15. 45 g del producto así obtenido, en una mezcla de 250 cc de ácido acético y 250 cc de ácido clorhídrico concentrado, se hirvieron durante 2½ horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriada la mezcla, el producto precipitado se separó filtrando por succión, se lavó con ácido clorhídrico concentrado y éter etílico y se recrystalizó de metil/éter etílico. El clorhidrato de trans-1,4-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-ciclohexano así obtenido fundió a 190-191°.
- 20.



2034137

E J E M P L O 7.

- Agitando y enfriando ligeramente a 20-30°, se añadió una solución de 254 g de 1-metil-1,2-dibenzoilhidrazina y 650 cc de dimetilformamida a una solución de 24 g de hidruro sódico en 400 cc de dimetilformamida. Se añadió luego a ello una solución de 227 g de cis-1,2-bis-(para-tolilsulfoniloximetil)-ciclohexano en 600 cc de dimetilformamida y la mezcla resultante se calentó a 75-80° durante 20 horas. Luego se separó por destilación en vacío la mayor parte de la dimetilformamida y se virtió el residuo en hidróxido sódico 1-n y se extrajo con una mezcla de éter etílico y cloruro de metileno. El extracto de éter etílico/cloruro de metileno se lavó con hidróxido sódico 1-n y con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó.
- 5.
- 10.
15. El cis-1,2-bis-[(2-metil-1,2-dibenzoil-hidrazino)-metil]-ciclohexano residual, que era un aceite viscoso, se virtió sin ulterior purificación en 2,7 litros de etanol y, después de la adición de una solución de 530 g de hidróxido potásico y 475 cc de agua, se hirvió durante 15 horas
20. en atmósfera de nitrógeno. Luego se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida, se saturó el concentrado con hidróxido potásico sólido y se le mezcló con éter. La fase etérea resultante se filtró, se secó con hidróxido potásico y se evaporó. El cis-1,2-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-ciclohexano residual se purificó por destilación
- 25.



281137

fraccionada. El destilado resultó ser un aceite incoloro, que hirvió a 91-93°/0,02 mm de Hg.

Después de tratar la base en una solución alcohólica con una solución alcohólica de 2 equivalentes de ácido oxálico, cristalizó el dioxalato. Después de recristalización en agua/etanol, éste fundió a 160-162°.

De manera análoga se prepararon los compuestos siguientes:

- 10. - trans-1,2-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-ciclohexano, de punto de ebullición 89-90°/0,04 mm de Hg;
- y cis-1,3-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-ciclohexano, de punto de ebullición 95-98°/0,01 mm de Hg.

E J E M P L O 8.

15. Agitando y refrigerando ligeramente a 20-30°, se añadió una solución de 67 g de 1-metil-1,2-dibenzoil-hidrazina en 170 cc de dimetilformamida a una solución de 6,3 g de hidruro sódico en 100 cc de dimetilformamida. Luego se añadió a ello una solución de 40 g de trans-1,2-bis-(yodo-metil)-ciclopropano en 50 cc de dimetilformamida y la mezcla
20. resultante se calentó a 40° durante 2 horas. A continuación se separó por destilación en vacío la mayor parte de la dimetilformamida, se vertió el residuo en hidróxido sódico 1-n y se le extrajo con una mezcla de éter etílico y clo-



281137

ruro de metileno. El extracto de éter etílico/cloruro de metileno se lavó con hidróxido sódico 1-n, con agua, con tiosulfato sódico al 5% y con agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó.

5. El trans-1,2-bis-[(2-metil-1,2-dibenzoilhidrazino)-metil]-ciclopropano residual, que era un aceite viscoso, fue disuelto sin ulterior purificación en 800 cc de etanol y, después de la adición de una solución de 65 g de hidróxido potásico en 60 cc de agua, se hirvió durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se concentró el producto reaccional bajo presión reducida, se saturó el concentrado con hidróxido potásico sólido y se le trató con éter. Se filtró la fase etérea, se la secó con hidróxido potásico y se la evaporó. El trans-1,2-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-ciclopropano residual se purificó por destilación, con lo que se obtuvo un aceite incoloro que hirvió a 88^o/0,04 mm de Hg y que después del enfriamiento se congeló formando una masa cristalina, que fundió alrededor de los 30^o.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 9.

20. Según el procedimiento del ejemplo 8, se preparó cis-1,2-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-ciclopropano, que hirvió a 74^o/0,02 mm de Hg.

El trans- o cis-1,2-bis-(yodo-metil)-ciclopropano requeridos anteriormente como materiales de partida se



281137

preparan de la manera siguiente:

- Ester dietílico del ácido ciclopropan-1,2-dicarboxílico se reduce en éter etílico, con hidruro de litio-aluminio, a 1,2-bis-(para-hidroximetil)-ciclopropano. En
5. piridina y a temperatura de -5 a -10° , se trata éste con cloruro de p-toluensulfonilo, con lo que se obtiene 1,2-bis-(p-tolilsulfoniloximetil)-ciclopropano (forma trans, de punto de fusión $76-76,5^{\circ}$; forma cis, de punto de fusión $88-89^{\circ}$). Después de hervir el éster toluensulfónico con
10. yoduro sódico en acetona, se obtiene el yoduro correspondiente: trans-1,2-bis-(yodo-metil)-ciclopropano, de punto de fusión $10-11^{\circ}$; cis-1,2-bis-(yodo-metil)-ciclopropano, de punto de fusión $59-60^{\circ}$.

E J E M P L O 10.

15. A una solución de 12,5 g de sodio en 520 cc de metanol absoluto enfriado a 20° , se añadieron de una sola vez 71 g de 1-metil-1,2-diacetil-hidrazina, mezclados con 50 cc de etanol absoluto, y directamente después 80 g de éster etílico del ácido bromoacético. A continuación
20. se calentó la mezcla durante 2 horas en reflujo, se la enfrió a 20° , se la neutralizó con ácido acético glacial y se la evaporó en vacío. El residuo oleoso se distribuyó por dos veces con 700 cc de cloroformo y 300 cc de agua. Se separó la capa clorofórmica y se extrajo la fase acuosa,
25. una sola vez, con 300 cc de cloroformo. Luego los extractos



281137

clorofórmicos combinados se secaron con sulfato sódico y se evaporaron en vacío. El residuo oleoso así obtenido fue destilado y, al cabo de breve tiempo, destiló a 116^o/0,01 mm de Hg 1-metil-1,2-diacetil-2-carboetoximetil-hidrazina en forma de un aceite casi incoloro; $n_D^{24} = 1,4652$.

5. 20 g del compuesto de diacetilo antes descrito, en 150 cc de ácido clorhídrico acuoso concentrado, se calentaron en un baño de vapor durante 1½ horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se evaporó en vacío la solución amarilla y el residuo cristalino se recrystalizó por dos veces de agua/metanol, con lo que se obtuvo clorhidrato de 1-metil-2-carboximetil-hidrazina, que fundió a 168^o (descomposición).

E J E M P L O 11.

15. 73,1 g de 1-metil-1,2-diacetil-2-carboetoximetil-hidrazina en 300 cc de metanol absoluto se calentaron durante 6 horas en reflujo, en el curso del cual se introdujo en la solución cloruro de hidrógeno. Luego se evaporó en vacío la solución y se disolvió el residuo oleoso en 200 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco. A continuación se mantuvo la solución a 20^o durante seis horas, se la evaporó en vacío y se recrystalizó por tres veces el residuo cristalino en metanol/agua, con lo que se obtuvo clorhidrato de 1-metil-2-carbamoilmetil-hidrazina, que fun-



281137

dió a 165°.

E J E M P L O 12.

5. A una suspensión de 4,6 g de sodio en 300 cc de dimetilformamida absoluta, enfriada a 10°, se añadieron de una vez 62,8 g de 1-metil-1,2-dicarbobenzoxi-hidrazina en 100 cc de dimetilformamida absoluta y, inmediatamente después, 43 g de bromoacetanilida en 100 cc de dimetilformamida absoluta.

10. Seguidamente se calentó la mezcla a 100° durante 4 horas, se la evaporó en vacío y se la repartió por dos veces entre agua (300 cc) y cloroformo (700cc). Se separó la solución clorofórmica, se la secó en sulfato sódico y se la evaporó en vacío. El residuo oleoso cristalizó después de tratamiento con metanol y, al cabo de tres recristalizaciones del metanol, proporcionó la 1-metil-1,2-dicarbobenzoxi-2-[(fenilcarbamoil)-metil]-hidrazina, que fundió a 103-109°.

20. 44,7 g del compuesto dicarbobenzoxi antes descrito se hidrogenaron en 200 cc de metanol sobre 5 g de carbón paliado (al 5%) bajo presión atmosférica y a temperatura ambiente. Terminada la absorción de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración, se ajustó el filtrado a pH 3 por tratamiento con ácido clorhídrico etéreo y luego se evaporó en vacío. Del residuo oleoso se aisló mediante



31137

varias recristalizaciones de metanol/éter metílico el clorhidrato de 1-metil-2-[(fenilcarbamoil)-metil]-hidrazina, que fundió a 176° (descomposición).

E J E M P L O 13.

- En 100 cc de cloruro de metileno se suspendieron
5. 19,0 g de diclorhidrato de bis-(2-metil-hidrazino)-butano. Después de la adición de 80 g de hidróxido potásico en 50 cc de agua, se sacudió la mezcla perfectamente, se separó la capa de cloruro de metileno y se extrajo la fase acuosa, por dos veces, con cloruro de metileno. Los extractos combinados de cloruro de metileno se secaron con carbonato potásico y luego se evaporaron en vacío. El aceite residual fue disuelto en 100 cc de éter absoluto. Se enfrió esta solución en un baño de hielo y se le añadieron a porciones 37 g de óxido mercúrico amarillo. La mezcla
10. resultante se dejó en reposo durante 30 minutos a 25°, se filtró y se evaporó hasta sequedad, y el aceite residual se destiló en vacío, con lo que se obtuvo 1,4-bis-metilazobutano, que hirvió a 63-64°/15 mm de Hg, $n_D^{24} = 1,4353$.
- 15.

E J E M P L O 14.

20. En 50 cc de cloruro de metileno se disolvieron 8,5 g de 1,4-bis-metilazo-butano. Se enfrió la solución a 0° y en el curso de 2 horas, agitando y enfriando con hielo, se le añadió una solución de 18,9 g de ácido per-



1137

- benzoico en 600 cc de cloruro de metileno. Luego se agitó la mezcla a 08 durante 1 hora todavía. Seguidamente se sacudió con rapidez la solución de cloruro de metileno, en primer lugar con 500 cc de hidróxido potásico al 10% y luego con 300 cc de solución saturada de tiosulfato sódico, se lavó a continuación con solución saturada de carbonato sódico y con agua y se secó sobre sulfato sódico. Se evaporó el disolvente y se destiló el residuo en vacío, con lo que se obtuvo 1,4-bis-metilazoxi-butano, que hirvió a 96-97°/0,4 mm de Hg, $n_D^{25} = 1,4849$.

E J E M P L O 15.

Preparación de cápsulas que contienen:

	clorhidrato de 1-metil-2-carbamoilmetil-	
	hidrazina	50 mg
15.	manitol	145 mg
	talco	15 mg
		<hr/>
		210 mg

- La substancia activa se mezcló homogéneamente con los otros ingredientes, se tamizó a través de un cedazo del nº 5 (abertura de las mallas, alrededor de 0,23 mm) y se la volvió a mezclar. Luego se envasó la substancia en cápsulas de gelatina del nº 2.



137

E J E M P L O 16.

Preparación de cápsulas que contienen:

	diclorhidrato de 1,5-bis-(2-metil-hidrazino)- pentano	25 mg
5.	manitol	90 mg
	talco	<u>5 mg</u>
		120 mg

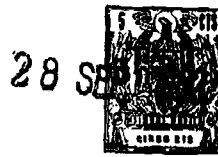
10. La sustancia activa se mezcló homogéneamente con los otros ingredientes, se tamizó con un cedazo del nº 5 (abertura de las mallas, alrededor de 0,23 mm) y se volvió a mezclar. Luego se envasó la sustancia en cápsulas de gelatina del nº 4.

E J E M P L O 17.

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

A) núcleo

	clorhidrato de 1-metil-2-carbamoilmetil-hidrazina	50 mg
	manitol	80 mg
	talco	5 mg
	almidón de maíz	<u>15 mg</u>
20.	peso total del núcleo	150 mg



137

B) cobertura

azúcar	90%) peso de la cobertura, 150 mg
almidón de arroz	5%	
talco	5%	

5. La sustancia activa se mezcló con manitol y se tamizó con un cedazo del nº 5 (abertura de las mallas, alrededor de 0,23 mm). El almidón de maíz se hirvió con agua para formar una pasta al 10%, con la cual se mezcló hasta homogeneidad la mezcla de sustancia activa/manitol.

10. La masa, ligeramente húmeda, se granuló con un cedazo del nº 3 (abertura de las mallas, alrededor de 1,0 mm). Se secó el granulado y se le mezcló con el talco. El conjunto de la mezcla se comprimió en núcleos biconvexos de 150 mg y 8,0 mm de diámetro.

15. Estos núcleos se recubrieron, según los métodos usuales, con jarabe de azúcar, hasta obtener el peso final de 300 mg.

E J E M P L O 18.

Preparación de grageas de 200 mg que contienen:

20. A) núcleo

trans-1,2-bis-[(2-metil-hidrazino)-metil]-



1952

= 30 =

282137

ciclopropano	25,0 mg
manitol	60,0 mg
talco	5,0 mg
almidón de maíz	<u>10,0 mg</u>
5. peso del núcleo	100,0 mg

B) cobertura

azúcar	90%	} peso de la cobertura, 100,0 mg
almidón de arroz	5%	
talco	5%	

10. Estas grageas se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el ejemplo 17.

= . =



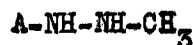
28

81137

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11355/61 del 29.9.61.

5. 1. Un procedimiento para la fabricación de derivados hidrazínicos sustituidos, de la fórmula



10. donde A se elige en el grupo constituido por los grupos hidrocarburos alifáticos saturados, sustituidos por un sustituyente por lo menos, elegido en el grupo integrado por halógeno, hidroxialkilo (si se desea, esterificado o esterificado), alkiltio, aminoalkilo, aminoalcoxi, carbamoilo, alkilsulfonilo, acilo, ciano, metilhidrazinometilo, metilhidrazinoalcoxi, metilhidrazinoalkilcarbonilo, ureido, tioureido,
15. acilamino, amidino, halofanoilo y guanidino, y por radicales hidrocarburos cicloalifáticos e hidrocarburos alifáticos insaturados, que pueden estar sustituidos por uno o más de los sustituyentes anteriores,
20. así como de los correspondientes compuestos azo y azoxi, y sus sales, caracterizado por el hecho de que comprende

= 32 =



281137

el hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



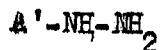
- en que los átomos de hidrógeno del grupo hidrazínico pueden estar substituídos en parte por grupos protectores,
5. con un compuesto que ceda la porción

A'-

que tiene el mismo significado que A- o es un substituyente convertible en un substituyente representado por A-,

o bien el metilar un compuesto de la fórmula

10.



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

- convirtiéndose, si es preciso, la porción A' de la hidrazina
15. resultante en una porción representada por A, disociándose,



281137

si es, preciso, los grupos protectores que estén presentes; oxidando, si se desea, los compuestos hidrazínicos para transformarlos en derivados azo o azoxi; y convirtiendo, si se desea, el producto así obtenido en una sal.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que para la fabricación de preparaciones dotadas de actividad citostática, un derivado hidrazínico sustituido, de la fórmula general



10. donde A se elige en el grupo constituido por los grupos hidrocarburos alifáticos saturados, sustituidos por un sustituyente por lo menos, elegido en el grupo integrado por halógeno, hidroxialkilo (si se desea, esterificado o eterificado), alkiltio, aminoalkilo, aminoalcoxi, carbamoilo, alkilsulfonilo, acilo, ciano, metilhidrazinometilo, metilhidrazinoalcoxi, metilhidrazinoalkilcarbonilo, ureido tioureido, acilamino, amidino, halofanoilo y guanidino, y por radicales hidrocarburos cicloalifáticos e hidrocarburos alifáticos insaturados, que pueden estar sustituidos por uno o más de los sustituyentes anteriores.



281137

o los compuestos azo y azoxi correspondientes, o una sal de los mismos, se pone en forma medicinalmente aceptable, tal como la de comprimidos, grageas, cápsulas o supositorios, por medio de los excipientes usuales, sólidos o líquidos, que se emplean en farmacia.

5.

3. Un procedimiento para la fabricación de derivados hidrazínicos substituídos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 34 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria,

10.

Madrid, a 28 de Septiembre de 1962

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

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLÉS

P.P.