



323792

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS HIDRACINICOS  
SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE  
& CO., S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados hidra-  
cánicos substituídos y a un procedimiento para su prepara-  
ción. Los nuevos compuestos de este invento incluyen los  
derivados hidracánicos de la fórmula

5.



POOR  
QUALITY

323792



on la que X es hidroxilo o alcoxi carbonilo inferior,

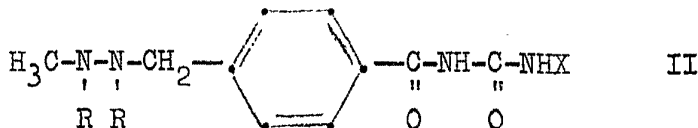
asi como las sales de estos compuestos.

5. El grupo alcoxycarbonilo inferior designado por X puede contener hasta 7 átomos de carbono. De preferencia, X representa el grupo etoxycarbonilo o el grupo isopropoxycarbonilo. Representantes preferidos de esta clase de compuestos son, por ejemplo:

- 10. - la 1- $\overline{p}$ -(4-hidroxilo-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina,
- la 1- $\overline{p}$ -(4-etoxycarbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina,
- la 1- $\overline{p}$ -(4-isopropoxycarbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina y
- 15. - la 1- $\overline{p}$ -(4-etoxycarbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina.

Según el procedimiento de este invento los compuestos de la fórmula I se sintetizan eliminando de un compuesto de

20. la fórmula



25.

323792 E4



en la que

X tiene el significado expuesto antes y

R representa un radical arilalcoxicarbonilo inferior,

- 5. los radicales designados con R y, si se quiere, convirtiendo en una sal el derivado hidracínico obtenido.

De los grupos de arilalcoxicarbonilo inferior designados con R se prefieren aquellos en los cuales el radical arilo es un radical fenilo. La expresión "alcoxi inferior" incluye

- 10. las porciones hidrocarbonoxi que contienen un grupo de alquilo inferior. Sumamente apto como grupo protector es el grupo benciloxicarbonilo.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden sintetizarse, por ejemplo, de la manera siguiente:

- 15. Se convierte 1,2-bis-(arilalcoxicarbonil)-1-(p-carboxibencil)-2-metil-hidracina en un haluro de ácido y a continuación se trata éste con amoníaco. La 1,2-bis-(arilalcoxicarbonil)-1-(p-carbamoilbencil)-2-metil-hidracina obtenida se transforma luego, por acción de cloruro de oxalilo, en el isocianato correspondiente. Este último puede convertirse, con hidroxilamina, en 1,2-bis-(arilalcoxicarbonil)-1- $\sqrt{p}$ -(4-hidroxi-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina; o, con un ácido carbámico esterificado por medio de un alcohol inferior, en 1,2-bis-(arilalcoxicarbonil)-1- $\sqrt{p}$ -(4-alcoxicarbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina.
- 20.
- 25.

Los grupos protectores R existentes en los



compuestos de la fórmula II pueden escindirse de manera ya de sí conocida, (por ejemplo, mediante hidrogenólisis).

La hidrogenólisis se efectúa convenientemente con hidrógeno excitado catalíticamente. En concepto de catalizador se emplea de preferencia carbón paladiado.

5. Los derivados hidracínicos substituídos de la fórmula I forman sales tanto con los ácidos medicinalmente aceptables, tanto orgánico como inorgánicos; por ejemplo, con ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico, con otros
10. ácidos minerales, como el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico, y asimismo con ácidos orgánicos como el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido oxálico, el ácido canfosulfónico, el ácido salicílico, el ácido ascórbico, el ácido malóico, el ácido mandélico, etc. Sales preferidas son los
15. halohidratos, en particular los clorhidratos y bromhidratos. Las sales de adición de ácido se preparan de preferencia en un disolvente inerte, por tratamiento de la base libre con el ácido correspondiente. Las sales de adición de ácido no aceptables farmacéuticamente pueden convertirse en
20. sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente por neutralización seguida de reacción con un ácido aceptable en medicina.

25. Los derivados hidracínicos de la fórmula I, así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, son útiles como agentes citostáticos. Inhiben el cre-



- 5 - 323792

cimiento de los tumores transplantables (por ejemplo, el carcinoma de Walker) en los ratones y las ratas. En particular, la 1- $\sqrt{p}$ -(4-hidroxi-alofanoil)-boncil7-2-metil-hidracina y la 1- $\sqrt{p}$ -(4-ctoxicarbonil-alofanoil)-boncil7-2-metil-hidracina se han revelado especialmente activas en el carcinoma de Walker de las ratas.

- 5.
- Los derivados hidracínicos de la fórmula I son, en consecuencia, farmacológicamente útiles; por ejemplo, pueden administrarse por vía interna en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contengan las materias activas o sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables en mezcla con un vehículo farmacéutico inerte, orgánico o inorgánico, apto para aplicación enteral o parenteral, como por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, 10. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilon-glicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida (por ejemplo, de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo, de soluciones, suspensiones o emulsiones). A veces están esterilizados y/o contienen materias coadyuvantes, como agentes de conservación, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores. También pueden contener, en combinación, otras materias de actividad terapéutica.
- 15.
- 20.
25. Los ejemplos que siguen ilustran el invento. Todas



323792

las temperaturas se expresan en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

5. Se disuelven 21 g de 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1-(p-(4-hidroxiclofanoil)-bencil)-2-metil-hidracina en 300 cc de metanol absoluto y, después de añadir 4 g de catalizador de carbón paladiado al 5%, se sacude la solución a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente, en atmósfera de hidrógeno. La hidrogenación cesa después de absorberse 1,5 litros de hidrógeno. A continuación, bajo atmósfera de nitrógeno, se trata la mezcla reaccional con un pequeño exceso de una solución metanólica 1-n de ácido clorhídrico y se prosigue la agitación hasta que el sedimento se ha disuelto por completo. Se separa por filtración bajo atmósfera de nitrógeno, el catalizador y se evapora el, filtrado a 40°C, bajo presión reducida. El clorhidrato de 1-(p-(4-hidroxiclofanoil)-bencil)-2-metil-hidracina que queda funde, después de recristalización en una mezcla de metanol y éter, a 167-168° C.

El producto de partida utilizado en el Ejemplo 1 puede prepararse de la manera siguiente:

25. Se disuelven 20 g de 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1-(p-carbamoilbencil)-2-metil-hidracina en 100 cc de cloruro de etileno (que se ha secado por completo sobre cloruro cálcico) y, después de añadir 5 cc de cloruro de oxalilo recién



4 MAR

dostilado, se calienta la solución reaccional en reflujo durante 12 a 14 horas y luego se la evapora bajo presión reducida. El isocianato de 1,2-bis-(benciloxycarbonil)-1-(p-isocianato-bencil)-2-metil-hidracina que se segrega en forma de aceite, es recogido en 100 cc de dimetilformamida seca.

Se disuelven 7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 cc de dimetilformamida anhidra y se trata la solución con 14 cc de trietilamina anhidra, lo que hace que la trietilamina se precipite en forma de clorhidrato. A esta mezcla se incorpora a gotas y a temperatura entre 25 y 30° C la solución de isocianato preparada antes. Terminada la adición del isocianato, se agita la mezcla reacciona a la temperatura ambiente durante 3 horas y luego se la vierte en 1 litro de agua helada. Después de una hora de reposo, se separa y desecha la fase acuosa. El sedimento pastoso se recoge en 1500 cc de éter con una adición de 100 cc de cloruro de metileno. A continuación se lava con agua la fase orgánica hasta reacción neutra, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la evapora a 40°C bajo presión reducida, hasta sequedad. La 1,2-bis-(benciloxycarbonil)-p-(4-hidroxi-alofancil)-bencil-2-metil-hidracina, oleosa y amarilla, que queda puede usarse sin más purificación.



323792

EJEMPLO 2.

- 24 g de 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1- $\bar{p}$ -  
-(4-ctoxicarbonil-alofanoil)-bencil $\bar{7}$ -2-metil-hidracina en
5. forma de un aceite límpido, ligeramente pardusco, se disuelven en 300 cc de alcohol etílico absoluto y, después de añadir 4 g de carbón paladiado al 5% a la solución, se hidrogena ésta a la presión atmosférica y a la temperatura ambiente. La hidrogenación cesa después de absorberse 0,5
10. a 0,6 litros de hidrógeno. Se vuelven a añadir 4 g de carbón paladiado al 5% y se prosigue la hidrogenación hasta que se han absorbido en total 1,4 a 1,5 litros de hidrógeno. A continuación se separa el catalizador por filtración bajo atmósfera de nitrógeno y, después de agregar al filtrado
15. un pequeño exceso de solución etanólica 1-n de ácido clorhídrico, se diluye gradualmente con 800 cc de éter absoluto. El clorhidrato de 1- $\bar{p}$ -(4-ctoxicarbonil-alofanoil)-bencil $\bar{7}$ -2-metil-hidracina se precipita espontáneamente en forma de un polvo cristalino incoloro. Después de dejar la mezcla
20. reaccional reposar en frío por cerca de 1 hora, se aísla el compuesto con exclusión del aire y se le lava con unos 10 cc de éter absoluto. El compuesto funde a 188-190° C, con descomposición.

- El material de partida utilizado antes puede sintetizarse del modo siguiente:
- 25.



- Se disuelven 20 g de 1,2-bis-(benciloxicar-  
bonil)-1-(p-carboxibencil)-2-nctil-hidracina en 100 cc  
de cloruro de tionilo reccion destilado y se calienta la  
solución durante 1 hora en condiciones de reflujo. Se des-  
5. tilla a 40°C y bajo presión reducida el cloruro de tionilo  
excedente y, para eliminar por completo las últimas por-  
ciones de cloruro de tionilo, se disuelve el residuo en  
60 cc de benceno absoluto. En la solución enfriada, se  
introduce, a temperatura entre 50 y 5°C, una corriente  
40. de gas amoniacal seco, hasta que la solución esté satu-  
rada y no se precipita más cloruro amónico. Se separa éste  
por filtración y se lava con benceno. A continuación, las  
fases bencénicas combinadas se evaporan hasta sequedad,  
a 40°C y debajo presión reducida. La 1,2-bis-(benciloxicar-  
15. bonil)-1-(p-carbonil-bencil)-2-nctil-hidracina, oleosa y  
amarillenta, que queda se disuelve en 100 cc de cloruro de  
otileno (que se ha deshidratado sobre cloruro cálcico) y,  
después de añadir 5 cc de cloruro de oxalilo rección des-  
20. tilado, se calienta la solución en condiciones de reflujo  
durante 12 a 14 horas. Se añaden a la solución enfriada  
5,2 g de uretano, se agita la mezcla reaccional 15 minutos  
a la temperatura ambiente y a continuación se la calienta  
de nuevo en condiciones de reflujo durante 30 horas. Luego  
se sado la solución enfriada, por dos veces, con 50 cc  
25. de agua, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la

323792



evapora hasta sequedad, a 40°C y bajo presión reducida. La 1,2-bis-(benzoxicarbonil)-1- $\sqrt{p}$ -ctoxicarbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina que queda (un aceite límpido, de color parduzco) puede usarse sin más purificación.

5.

EJEMPLO 3.

10. Siguiendo las indicaciones del Ejemplo 2, se transforma 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1- $\sqrt{p}$ -(4-notoxicarbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-Hidracina en 1- $\sqrt{p}$ -(4-notoxi-carbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina, de punto de fusión 193-195° C.

15. El material de partida puede sintetizarse, siguiendo el procedimiento con que se prepara en el Ejemplo 2, a partir de 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1-(p-carboxibencil)-2-metil-hidracina y éster metílico de ácido carbanílico.

EJEMPLO 4.

20. Siguiendo las indicaciones del Ejemplo 2, se transforma 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1- $\sqrt{p}$ -(4-isopropoxi-carbonil-alofanoil)-bencil-2-etil-hidracina en 1- $\sqrt{p}$ -(4-isopropoxi-carbonil-alofanoil)-bencil-2-metil-hidracina de punto de fusión 193-195°C.

25. El material de partida puede sintetizarse, siguiendo

323792



el procedimiento con que se prepara en el Ejemplo 2, a base de 1,2-bis-(benciloxycarbonil)-1-(p-carboxibencil)-2-metil-hidracina y éster isopropílico de ácido carbamínico.

5. E J E M P L O 5.

Preparación de cápsulas de la composición:

1-p-(etoxicarbonil-alofanoil)-bencil7-

	2-metil-hidracina	10 mg
10.	manitol	110 mg
	talco	<u>5 mg</u>
		125 mg

Se mezcla homogéneamente la materia activa con el talco y el manitol, se pasa la mezcla por un tamiz nº 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente) y se vuelve a mezclar a fondo. Luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina del nº 4.

= . =

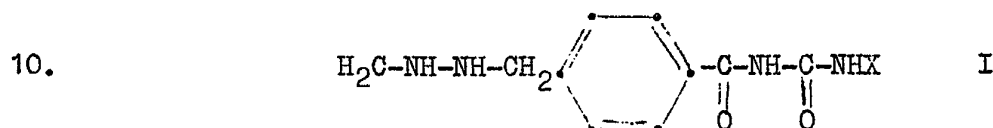


323792

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones; con prioridad de la demanda de patente suiza núm. 3127/65, depositada el 5 de Marzo de 1.965.

5. 1. Procedimiento para la síntesis de derivados hidracínicos substituídos, de la fórmula general



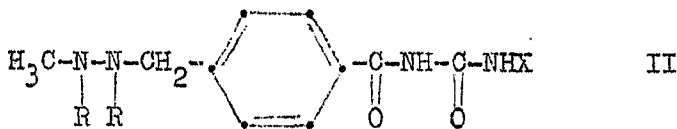
on la que

15. X significa hidroxilo o alcóxicarbonilo inferior,

y las sales de adición de ácido de estos compuestos, que se caracteriza por eliminarse de un compuesto de la fórmula



323792



5.

on la que

X tienen el significado expuesto antes, y R representa un radical arilalcoxicarbonilo inferior,

10. los radicales designados por R y, si se quiere, transformarse en una sal el derivado hidracínico obtenido.

2. procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa el grupo hidroxilo, metoxicarbonilo, 15. ototoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa el grupo hidroxilo y R representa el grupo benciloxicarbonilo.

20. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa el grupo metoxicarbonilo y R representa el grupo benciloxicarbonilo.

25. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa el grupo ototoxicarbonilo y R representa el grupo benciloxicarbonilo.



- 14 -

323792

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa el gruponisopropoxycarbonilo y R representa el grupo benciloxycarbonilo.

5. 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado en que los radicales denotados por R se disocian mediante hidrogenólisis.

10. 8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado en que la hidrogenólisis se efectúa con ayuda de un catalizador de metal noble, en un alcohol inferior, particularmente con carbón paladiado en metanol.

9. Procedimiento para la síntesis de derivados hidracínicos substituídos.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 14 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 MAR. 1966

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

p. a.

JAIME ISERN

R. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA