

323812



RAN 4060/30

323812

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

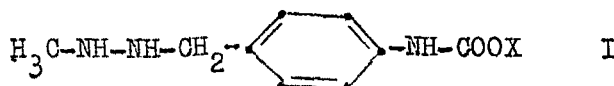
por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE DERIVADOS HIDRACINI-
COS SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

POOR
QUALITY



5. donde X es alquilo inferior,

asi como las sales de estos compuestos.

El grupo alquílico inferior designado por X puede contener hasta 7 átomos de carbono. Puede ser un hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificada, como metilo, etilo, isopropilo, etc. De preferencia, X representa el grupo etílico o isopropílico.

Representantes preferidos de esta clase de compuestos son, por consiguiente:

15.

- la l-(p-etoxicarbonil-amino-bencil)-2-metil-hidracina y

- la l-(p-isopropoxicarbonil-amino-bencil)-2-metil-hidracina.

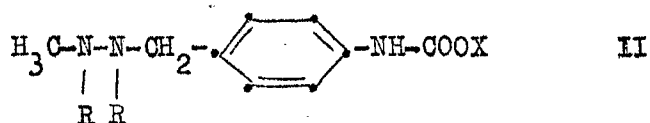
20.

Según el procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan eximiendo un compuesto de la fórmula

323812



- 3 -



donde

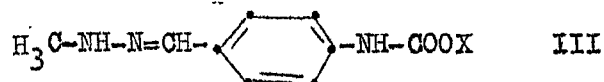
X tiene el significado expuesto antes y

R representa un radical arilalcoxicarbonílico inferior,

de los radicales designados por R;

o bien

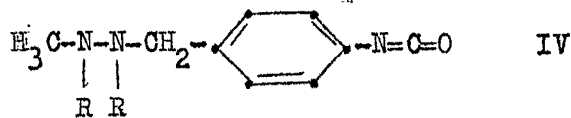
hidrogenando un compuesto de la fórmula



donde X tiene el significado expuesto antes;

o bien

hidrogenando un compuesto de la fórmula



323812



- 4 -

donde R tiene el significado expuesto antes,
en presencia de un alcohol inferior de la fórmula

XOH

V

5.

donde X tiene el significado expuesto antes,

y, si se quiere, convirtiendo en una sal el derivado hidra-
cínico obtenido.

10.

De los grupos arilalcoxicarbonílicos inferiores
designados por R se prefieren aquellos en los cuales el radi-
cal arílico es un radical fenílico. La expresión "alcoxi
inferior" incluye las porciones hidrocarbonoxi que contienen
un grupo alquílico inferior. Particularmente apto como grupo
protector es el grupo benciloxycarbonílico.

15.

Los compuestos de partida de la fórmula II pueden
sintetizarse como sigue:

Se transforma ácida p-alcoxicarbonilamino-benzoico
inferior en el correspondiente haluro de ácido (de preferen-
cia, el cloruro o el bromuro) y se reduce éste en presencia
de un hidruro metálico complejo (por ejemplo, en presencia
de hidruro de litio-aluminio). El alcohol p-alcoxicar-
bonilamino-bencílico inferior así obtenido se convierte, con
ayuda de un agente de halogenación (por ejemplo, con cloruro
de tionilo), en un haluro (por ejemplo, el cloruro) de

25.

323812



- 5 -

- p-alcoxicarbonilamino-bencilo inferior y a continuación se hace reaccionar éste con una sal alcalina de una 1,2-bis--(aril-alcoxicarbonilo inferior-2-metil-hidracina, para formar la deseada 1,2-bis(arilalcoxicarbonilo inferior)-1-
5. --(p-alcoxicarbonilamino inferior-bencil)-2-metil-hidracina de la fórmula II.

Los compuestos de partida de la fórmula III pueden sintetizarse del modo siguiente:

- El haluro (por ejemplo, el cloruro) de p-alcoxicarbonilamino-bencilo obtenible tal como se ha descrito antes se transforma, mediante una reacción de Sommelet, en el aldehído correspondiente. Este se hace reaccionar luego con metilhidracina anhidra para formar la deseada 1-(p-alcoxicarbonilamino inferior-bencilidén)-2-metil-hidracina de la
10. fórmula III.

Los compuestos de partida de la fórmula IV pueden prepararse así:

- Se convierte 1,2-bis-(arilalcoxicarbonil)-1-(p-carboxibencil)-2-metil-hidracina en un derivado reactivo (por ejemplo, en un haluro o un éster) y se hace reaccionar con azida sódica para formar la respectiva 1,2-bis-(arilalcoxicarbonil)-1-(p-azidocarbonil-bencil)-2-metil-hidracina.
20. Esta se convierte, por medio de una reacción de Curtius, en la deseada 1,2-bis(arilalcoxicarbonil)-1-(p-isocianato-bencil)-2-metil-hidracina de la fórmula IV.
- 25.

323812



- 6 -

Los grupos protectores R existentes en los compuestos de la fórmula II pueden desdoblarse de manera ya conocida (por ejemplo, mediante hidrogenólisis).

5. La hidrogenólisis se lleva a cabo convenientemente con hidrógeno excitado catalíticamente. En concepto de catalizador se emplea de preferencia un catalizador de metal noble, en particular carbón paladiado.

10. Los hidrazonas de la fórmula III pueden transformarse en los productos finales deseados de manera ya conocida, mediante hidrogenación, de conveniencia en presencia de catalizadores de metal noble (como el óxido de platino o el carbón paladiado) y de preferencia en un disolvente inerte, como el alcohol metílico o el alcohol etílico.

15. Igualmente los isocianatos de la fórmula IV, en presencia de un alcohol inferior, pueden convertirse directamente en los productos finales deseados, de manera ya conocida, mediante hidrogenación. También en este caso se efectúa la hidrogenación convenientemente en presencia de un catalizador de metal noble, en particular en presencia de carbón paladiado.

20. Los compuestos hidracínicos substituidos de la fórmula I forman sales farmacéuticamente aceptables con los ácidos medicinalmente aceptables, tanto inorgánicos como orgánicos; por ejemplo, con ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico, con otros ácidos minerales, como el ácido

POOR
QUALITY



323812

- 8 -

- o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente 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,
5. estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilen-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). Pueden estar
10. esterilizados y/o contener coadyuvantes, como conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para modificar la presión osmótica o tampones. También pueden contener además otras materias de actividad terapéutica.

- Los ejemplos que siguen ilustran el invento. Todas
15. las temperaturas se expresan en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

- Se suspenden en 50 cc de metanol absoluto 6,2 g de 1-(p-metoxicarbonilamino-bencilideno)-2-metil-hidracina y,
20. después de añadir 1 g de carbón paladiado al 5%, se sacude la suspensión en condiciones normales bajo atmósfera de hidrógeno. La hidrogenación cesa al cabo de 1 a 2 horas, una vez absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa entonces el catalizador filtrando bajo capa de nitrógeno y se
25. trata el filtrado con un pequeño exceso de una solución 1-N



323812

- 9 -

- metanólica de cloruro de hidrógeno y a continuación, para suscitar la cristalización, con 80 cc de éter absoluto. El clorhidrato de 1-(p-metoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina que se precipita se deja en reposo durante 1 hora
5. a 0° aproximadamente, bajo atmósfera de aire pero con exclusión de la humedad. Luego se separa el precipitado por filtración y se le lava con éter absoluto. El clorhidrato de 1-(p-metoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina resultante, incoloro pero que se tiñe de amarillo en el aire
10. húmedo, funde a 185-187°C, con descomposición. El punto de fusión permanece invariable aún después de nueva recristalización del compuesto en metanol/éter.

El material de partida utilizado puede prepararse como sigue:

15. Se suspenden en 3000 cc de benceno absoluto 195 g de ácido p-metoxicarbonilamino-benzoico y se trata la suspensión con 86 cc de cloruro de tionilo y a continuación con 8 cc de dimetilformamida. Se calienta la mezcla reaccional en condiciones de reflujo durante 1 hora, lo que hace que se
20. forme una solución casi límpida, que se filtra en caliente. Después del enfriamiento, se trata el filtrado con unos 250 cc de éter de petróleo (de gama de ebullición 30-50°C). Se aíslan los cristales de cloruro de p-metoxicarbonilamino-benzoilo que se precipitan en frío, se lavan con éter de
25. petróleo y se secan en vacío. Se obtiene cloruro de p-metoxi-



323812

- 10 -

carbonilamino-benzoilo, que funde a 157-159°C.

- 42,7 g del cloruro de p-metoxicarbonilamino-benzoilo se disuelven en 600 cc de tetrahidrofurano anhidro, se trata la solución, a 5-10°C, con una suspensión de 11,4 g de hidru-
5. ro de litio-aluminio en 300 cc de tetrahidrofurano anhidro y se la sacude durante 2 a 3 horas a la temperatura ambiente. A continuación se enfría la mezcla reaccional hasta 0-5°C y se la trata muy cautamente con 500 cc de agua y luego con un pequeño exceso de ácido clorhídrico. Se destila el tetrahidro-
10. furano y la solución acuosa que queda se extrae con cloroformo. Se evapora hasta sequedad el extracto cloroformico y el alcohol p-metoxicarbonilamino-bencílico que queda (un aceite que cristaliza gradualmente) se recoge en 200 cc de cloroformo y, después de añadir 10,5 cc de cloruro de tionilo, se calien-
15. ta durante 2 horas en condiciones de reflujo. Luego se evapora la mezcla reaccional bajo presión reducida. Para eliminar por completo el cloruro de tionilo sobrante, se disuelve el residuo varias veces en benceno y se lo vuelve a evaporar. A continuación se recoge el residuo en 1000 cc de n-heptano hir-
20. viente, se separan las porciones insolubles y se enfría. El cloruro de p-metoxicarbonilamino-bencilo, incoloro, que se precipita en forma de cristales funde a 117-119°C, con descomposición.

- 13 g del cloruro de p-metoxicarbonilamino-bencilo
25.

- 11 323812

4 MAR



- se disuelven con 10 g de hexametilentetramina en 60 cc de cloroformo y se calienta la solución durante 5 horas en condiciones de reflujo. El producto reaccional que se segrega poco a poco se trata, una vez enfriado, con 150 cc de
5. éter, se filtra, se lava con éter absoluto y, después de añadir 50 cc de ácido acético al 50%, se desdobra hidrolíticamente mediante calentamiento durante 1 hora en condiciones de reflujo. El p-metoxicarbonilamino-benzaldehído cristalino que se precipita con el enfriamiento, después de dejar la
10. mezcla reaccional reposar en frío durante 12 horas, se filtra y se lava con agua. El p-metoxicarbonilamino-benzaldehído así obtenido funde a 156-157°C. El punto de fusión se mantiene invariable aún después de recristalización de este compuesto en metanol.
15. Se disuelven en 60 cc de etanol absoluto 8 g de p-metoxicarbonilamino-benzaldehído y, después de añadir 2,5 g de metilhidracina anhidra y 0,4 g de ácido acético glacial, se calienta la mezcla reaccional durante 1 hora en condiciones de reflujo. Se filtra en caliente la solución reaccional,
20. se enfría el filtrado y se le trata gradualmente con 120 cc de agua helada. La l-(p-metoxicarbonilamino-benciliden)-2-metilhidracina que se precipita es un polvo casi incoloro, que, después del lavado con agua y el secado en vacío, funde a 130-132°C.

EJEMPLO 2.

- Se disuelven en 400 cc de metanol absoluto 22 g de 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1-(p-metoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina, y después de añadir 3 g de carbón paladiado
5. al 5%, se hidrogena en condiciones normales. La operación hidrogenadora cesa en cuanto se han absorbido 1,8 litros de hidrógeno. A continuación se filtra la mezcla reaccional bajo capa de nitrógeno, se concentra el filtrado hasta un volumen de 100 cc y, después de añadir un pequeño exceso de una solución
10. 1-n metilalcohólica de cloruro de hidrógeno y 100 cc de éter absoluto, se deja la mezcla en el refrigerador durante una noche. Se aísla, con exclusión de la humedad del aire, el clorhidrato de 1-(p-metoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina que se ha segregado en forma cristalina y se le
15. lava con un poco de éter absoluto, unos 10 cc. Este compuesto es idéntico al producto obtenido según el ejemplo 1.

El material de partida utilizado puede prepararse del modo siguiente:

20. Una solución de 15,5 g de 1,2-bis-benciloxicarbonil-2-metil-hidracina en 50 cc de dimetilformamida absoluta se instila, a 20-25°C, en una suspensión de 1,25 g de hidruro de litio en 25 cc de dimetilformamida absoluta, y después de añadir 10 g de cloruro de p-metoxicarbonilamino-bencilo
25. en 60 cc de dimetilformamida absoluta, se calienta a 80°C

3238124 MAR 1954



- 13 -

- durante 3 horas. Se trata con 500 cc de agua helada la mezcla reaccional obtenida y se la extrae con cloruro de metileno. Se lava el extracto con agua y a continuación se le evapora bajo presión reducida. La 1,2-bis-(benciloxi-
5. carbonil)-1-(p-metoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina que queda, oleosa y ligeramente teñida de amarillo, se utiliza inmediatamente tal como se ha descrito antes.
10. EJEMPLO 3.
- Se suspenden en 200 cc de metanol absoluto 8,9 g de 1,2-bis-(benciloxicarbonil)-1-(p-isocianato-bencil)-2-metil-hidracina y se calienta la suspensión 30 minutos en condiciones de reflujo. Después del enfriamiento, se trata la
15. solución con 2 g de carbón paladiado al 5% y se la hidrogena a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. La operación hidrogenadora cesa después de la absorción de 0,6 litros de hidrógeno. Se filtra luego la mezcla reaccional bajo capa de nitrógeno, se concentra el filtrado hasta un
20. volumen de 50 cc y, después de añadir un pequeño exceso de una solución 1-n metilalcohólica de cloruro de hidrógeno y 50 cc de éter absoluto, se deja la mezcla en el refrigerador durante una noche. El clorhidrato de 1-(p-metoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina que precipita
25. en forma cristalina es idéntico al producto obtenido según



los ejemplos 1 y 2.

El material de partida utilizado aqui puede prepararse como sigue:

- En una suspensión de 45 g de 1,2-bis-(benciloxycarbonil)-1-(p-carboxibencil)-2-metil-hidracina en 72 cc de acetona se introducen a gotas, a temperatura de 0 a 5°C, después de la adición de 22 cc de agua, primeramente una solución de 16,2 cc de trietilamina en 87 cc de acetona y a continuación una solución de 12 cc de cloroformo de etilo en 29 cc de acetona. Después de 30 minutos de permanencia a 0-5°, se agrega a la mezcla reaccional una solución de 10 g de azida sódica en 58 cc de agua. Se agita la mezcla a 0-5° C durante 2 horas y a continuación se la vierte en 1,5 litros de agua saturada con cloruro sódico y se la extrae con éter. El extracto se lava consecutivamente con agua, con una solución acuosa al 10% de carbonato sódico y otra vez con agua, se le seca sobre sulfato sódico anhidro y se le evapora bajo presión reducida. La 1,2-bis-(benciloxycarbonil)-1-(p-azidocarbonil-bencil)-2-metil-hidracina que queda (51 g) es un aceite amarillento, al que se disuelve en 170 cc de tolueno absoluto. Se calienta la solución a 100°C y se mantiene esta temperatura hasta que remite el desprendimiento de nitrógeno (al cabo de unas 2 horas). A continuación se evapora el disolvente a 70°C, bajo presión reducida, se recoge el residuo oleoso en 20 cc de óxido de n-butir-



323812

- 15 -

lo y se le enfría a 0° aproximadamente durante unas 120 horas. Precipita en forma cristalina la 1,2-bis-(benciloxi-carbonil)-1-(p-isocianato-bencil)-2-metil-hidracina, ligeramente amarilla, que se aísla, se lava con unos 10 cc de éter de petróleo frío (de gama de ebullición 30 a 50°C) y se seca a 30° C/0,1 mm de Hg. El producto así obtenido funde a 50-53°C, con descomposición.

EJEMPLO 4.

10. Se hidrogenan, tal como se ha descrito en el ejemplo 1, 6,6 g de 1-(p-etoxicarbonilamino-bencilideno)-2-metil-hidracina. El clorhidrato de 1-(p-etoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina que se obtiene (un polvo cristalino y casi incoloro) funde a 137-139°C, con descomposición, después de
15. recristalización en etanol/éter.

El material de partida utilizado aquí puede sintetizarse a partir del ácido p-etoxicarbonilamino-benzoico por el procedimiento utilizado para preparar el material de partida del ejemplo 1, pasando por los intermediarios: cloruro de

20. p-etoxicarbonilamino-benzoilo (punto de fusión, 108-110°C) y p-etoxicarbonilamino-benzaldehído (punto de fusión, 138-140°C).



La l-(p-etoxicarbonilamino-benciliden)-2-metil-hidrazona obtenida funde a 125-127°C.

EJEMPLO 5.

- 5. Se hidrogenan, tal como se ha descrito en el ejemplo 1, 7,1 g de l-(p-isopropoxicarbonilamino-benciliden)-2-metil-hidracina. El clorhidrato de l-(p-isopropoxicarbonilamino-bencil)-2-metil-hidracina obtenido funde, después de recristalización en isopropanol/éter, a 157-159°C.
- 10. El material de partida empleado aquí puede sintetizarse por el procedimiento utilizado para preparar el material de partida del ejemplo 1, a partir del ácido p-isopropoxicarbonilamino-benzoico y pasando por el p-isopropoxi-carbonilamino-benzaldehído (punto de fusión, 109-111°C). La l-(p-isopropoxicarbonilamino-benciliden)-2-metil-hidracina obtenida es un compuesto inestable, que funde a 85-87°C, con descomposición, y que debe usarse inmediatamente de haber sido preparado.

20. EJEMPLO 6.

Preparación de grageas de la composición siguiente:

| | | |
|-----|----------------------------------|-------------|
| | l-(p-etoxicarbonilamino-bencil)- | |
| | 2-metil-hidracina | 25 mg |
| 25. | manitol | 100 mg |
| | almidón de maiz | 20 mg |
| | talco | <u>5 mg</u> |
| | | 150 mg |

323812



Se mezcla la materia activa con el manitol y se pasa la mezcla por un tamiz n° 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente). Con el almidón de maíz se prepara una pasta acuosa al 10% y se combina esta pasta homogéneamente, con la

5. mezcla de materia activa y manitol. Se pasa la masa así formada ligeramente húmeda, por un tamiz n° 3 (luz de mallas, 1,0 mm aproximadamente). Se seca el granulado obtenido y, después de añadirle el talco, se le prensa en núcleos biconvexos de 150 mg de peso. Los núcleos obtenidos pueden recubrirse de la manera ordinaria con una capa de azúcar, mediante grageado.

= . =



N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 3126/65 del 5 de marzo de 1965.

5.

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

10.

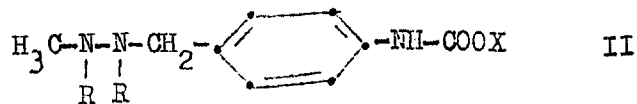


donde

15.

X es alquilo inferior, y de las sales de adición de ácido de estos compuestos, que se caracteriza por eximirse de un compuesto de la fórmula

20.



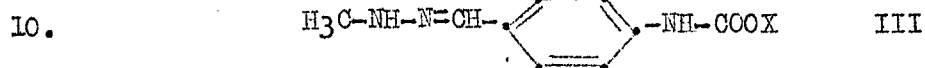
323812



donde

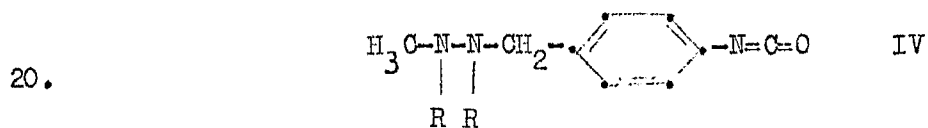
X tiene el significado expuesto antes y R representa un radical arilalcoxicarbonílico inferior, los radicales designados por R,

5. o bien
por hidrogenarse un compuesto de la fórmula



donde

15. X tiene el significado expuesto antes,
o bien
por hidrogenarse un compuesto de la fórmula



donde

R tiene el significado expuesto antes, en presencia de un alcohol inferior de la fórmula

25. XOH



donde X tiene el significado expuesto antes, y, si se desea, por convertirse en una sal el derivado hidracínico obtenido.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse un compuesto de las fórmulas II, III o V, en el que X representa el grupo etílico o isopropílico.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es metilo y R representa el grupo benciloxicarbonílico.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es etilo y R representa el grupo benciloxicarbonílico.

15. 5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es isopropilo y R representa el grupo benciloxicarbonílico.

20. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el que los radicales designados por R se disocian mediante hidrogenólisis.

25. 7. Procedimiento según la reivindicación 6 en el que la hidrogenólisis se efectúa con ayuda de un catalizador de metal noble, en un alcohol inferior, particularmente con



323812

carbón paladiado en metanol.

8. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el que la hidrazona de la fórmula III se hidrogena con ayuda de un catalizador de metal noble en un alcohol inferior, particularmente con carbón paladiado en metanol.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, en el que un isocianato de la fórmula IV se hidrogena en presencia de etanol o isopropanol con ayuda de un catalizador de metal noble, particularmente con carbón paladiado.

10. Procedimiento para la síntesis de derivados hidracínicos substituidos.

15.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de marzo de 1966.

p. a. JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ