

323813



RAN 4060/32

323813

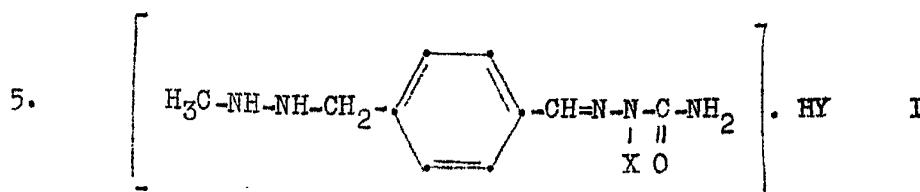
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

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

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados  
hidracinicos substituidos y a un procedimiento para su sín-  
tesis. Los nuevos compuestos de este invento incluyen los  
derivados hidracinicos de la fórmula



**POOR  
QUALITY**



323813

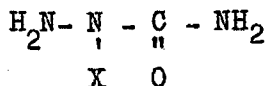
donde X es hidrógeno o alquilo inferior e Y es el catión de un ácido inorgánico u orgánico

El grupo alquílico inferior designado por X puede contener hasta 7 átomos de carbono. X representa, de preferencia,

- 5. el grupo metílico. HY representa, de preferencia, un ácido inorgánico, en particular un ácido halohídrico como el ácido clorhídrico o el bromhídrico. Otros ácidos inorgánicos están representados por el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. HY puede significar también ácidos orgánicos;
- 10. por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido canfosulfónico, ácido salicílico, ácido ascorbico, ácido maléico, ácido mandélico, etc.

Representantes preferidos de los compuestos de la fórmula I son, por ejemplo; el halohidrato de 1-(p-semicarbazono-metil-bencil)-2-metil-hidracina y el halohidrato de 1-[p-(2-metilsemicarbazono)-metil-bencil]-2-metil-hidracina.

- 15.
- 20. Según el procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula I se sintetizan, haciendo reaccionar 1-(p-formilbencil)-2-metil-hidracina o una sal de adición de ácido de este compuesto, en presencia de un agente ácido, con una semicarbácida de la fórmula general



II



323813

en la que X tiene el significado expuesto  
antes,

o con una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula II.

5. La 1-(p-formilbencil)-2-metil-hidracina, o respectivamente una sal de este compuesto, que se utilizan como materia de partida pueden prepararse de la manera siguiente:

Se hace reaccionar 1,4-bis-clorometil-benceno con 1,2-diacetil-2-metil-hidracina sódica. La 1,2-diacetil-1-(p-clorometil-bencil)-2-metil hidracina formada se transforma, por una reacción de Sommelet, en el benzaldehído correspondiente. Los grupos protectores pueden disociarse por medios ya conocidos (por ejemplo, hidrólisis).

10. Para la reacción de la 1-(p-formilbencil)-2-metil-15. -hidracina con una semicarbácida de la fórmula II, es conveniente utilizar una sal de uno, por lo menos, de estos compuestos. Es ventajoso hacer reaccionar los clorhidratos de ambos componentes de la reacción en presencia de un alcohol inferior (por ejemplo, en presencia de metanol). La reacción 20. se favorece efectuándola en condiciones ácidas, por ejemplo con la presencia de un agente ácido, por ejemplo de un ácido inorgánico como un ácido halohídrico (en particular, ácido clorhídrico acuoso), de un ácido orgánico, como ácido oxálico acuoso, o de un ácido sulfónico aromático, como el ácido 25. toluensulfónico. La reacción se lleva a cabo de preferencia



323813

a temperatura elevada (por ejemplo, a la temperatura de ebullición del alcohol empleado) y a ser posible en atmósfera inerte (por ejemplo, bajo capa de nitrógeno).

Las sales de la fórmula I pueden ser convertidas en otras sales englobadas por la misma fórmula I. Por ejemplo, las sales de adición de ácido no aceptable farmacéuticamente pueden ser convertidas en sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente mediante neutralización seguida por reacción con un ácido medicinalmente aceptable.

10. Los derivados hidracínicos de la fórmula I son útiles como agentes cistostáticos. Inhiben el crecimiento de los tumores transplantables (por ejemplo, el carcinoma de Walker) en los ratones y las ratas. En particular, el clorhidrato de 1-(p-semicarbanzo-metil-bencil)-2-metil-15. -hidracina y el clorhidrato de 1-[p-(2-metilsemicarbazono)-metil-bencil]-2-metil-hidracina son especialmente eficaces contra el carcinoma de Walker de las ratas.

Los derivados hidracínicos de la fórmula I son, por lo tanto, farmacéuticamente útiles; por ejemplo, se los puede 20. administrar por vía interna en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contengan las materias activas 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 25. por ejemplo agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón,



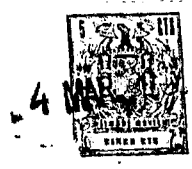
323813

- estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, 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 esterilizados y/o contener 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.
- 5.
- 10.

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

EJEMPLO 1

- Se calienta durante 30 minutos, a temperatura de ebullición, en atmósfera de nitrógeno y en condiciones de reflujo, una mezcla de 8 g de clorhidrato de 1-(p-formilbencil)-2-metil-hidracina, 4,5 g de clorhidrato de semicarbáida, 40 cc de metanol y 20 cc de agua y a continuación se enfría la solución reaccional hasta  $-5^{\circ}\text{C}$ . El clorhidrato incoloro y cristalino de 1-(p-semicarbazono-metil-bencil)-2-metil-hidracina que se precipita funde, después de dos recristalizaciones en metanol/agua, a  $205-212^{\circ}\text{C}$ , con descomposición.
- 15.
- 20.



323813

EJEMPLO 2

5. Empleando 2-metilsemicarbacida en lugar de semicarbacida y procediendo de manera análoga según las indicaciones del Ejemplo 1, se obtiene clorhidrato de 1-[p-(2-metilsemicarbazono)-metil-bencil]-2-metil-hidracina, un compuesto incoloro y cristalino que, después de recristalización en metanol/agua, funde a 211-215°C, con descomposición.

10. La 1-(p-formilbencil)-2-metil-hidracina utilizada en los Ejemplos 1 y 2 como materia de partida puede sintetizarse de la manera siguiente:

15. Se hacen reaccionar 175 g de 1,4-bis-cloro-metil-benceno con 76 g de 1,2-diacetil-2-metil-hidracina sódica. La 1,2-diacetil-1-(p-clorometil-bencil)-2-metil-hidracina así obtenida se condensa con hexametilentetramina. El aducto formado se disocia por medio de una reacción de Sommelet utilizando ácido acético acuoso y a continuación la 1,2-diacetil-1-(p-formilbencil)-2-metil-hidracina obtenida se convierte, por tratamiento con ácido clorhídrico 2-n, en el clorhidrato de 1-(p-formilbencil)-2-metil-hidracina.

20. EJEMPLO 3

Preparación de cápsulas de la composición:

323813



clorhidrato de l-[p-(2-metilsemicarbazono)-metil-	
-bencil]-2-metil-hidracina	25 mg
manitol	90 mg
talco	<u>5 mg</u>
5.	120 mg

Se mezcla la materia activa homogéneamente con el talco y el manitol, se pasa la mezcla por un tamiz N° 5 (luz de mallas, 0,23 mm aproximadamente) y se vuelve a mezclar, luego se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina dcl N° 4.

10.

- . . . . -



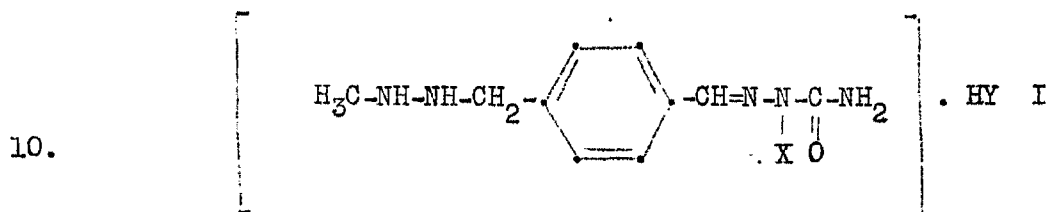
323813

REIVINDICACIONES

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 3128/65

5. del 5 de Marzo de 1965.

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

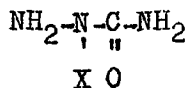


en la que

X es hidrógeno o alquilo inferior, e

Y es el catión de un ácido inorgánico o orgánico, caracterizado por hacerse reaccionar 1-(p-formil-bencil)-

20. 2-metil-hidracina, o una sal de adición de ácido de este compuesto, en presencia de un agente ácido, con una semicarbacida de la fórmula





323813

en la que X tiene el significado expuesto  
antes,

o con una sal de adición de ácido del compuesto de la fórmula II, y, si se quiere, por transformarse la sal de adición de ácido resultante en otra sal de adición de ácido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse un compuesto de la fórmula II, en la que X representa hidrógeno o el grupo metilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa hidrógeno e Y es el ion cloruro.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que X representa el grupo metílico e Y es el ion cloruro.

5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse, en concepto de agente ácido, una solución acuoso-alcanoica inferior de un ácido inorgánico u orgánico, en particular ácido clorhídrico o ácido oxálico.

6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse una sal de la somiacarbocida de la fórmula II cuyo catión es idéntico al catión del agente ácido.

7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por efectuarse en un alcohol inferior (de preferencia, en metanol acuoso), a temperatura elevada (de preferencia, a la temperatura de ebullición del alcohol utilizado).



323813

8. Procedimiento para la síntesis de derivados hidracínicos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara,

Madrid, a 4 de Marzo de 1966

p.a.

**JAIME ISERN**

Firmado: JOSE RODRIGUEZ