

345283

PATENTE DE INVENCION

Case 6019/1+2

345283



Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de hidrazinas"

==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==

El objeto de la invención es la obtención de hidrazinas que, en la posición 1, contienen un resto arilo y el resto R y, en la posición 2, un resto 2-imidazolin-2-il, significando R un resto hidrocarburo de carácter alifático, en cada dado sustitui

5.

345283



21 SEP 1967

do.

- Los restos de arilo son en los nuevos compuestos, ante todo, los restos de arilo de dos núcleos como máximo, tales como los restos de naftilo o especialmente los restos de fenilo. Estos pueden estar sin sustituir o llevar uno, dos o más sustituyentes iguales o distintos, entrando en consideración como sustituyentes ante todo los radicales de alquilo, alquenilo, alcoxi y alqueniloxi, los átomos de halógeno y los radicales de trifluormetilo.
- 5.
- 10.

- Los radicales de alquilo son más arriba y a continuación, ante todo, los radicales de alquilo inferior, tales como los radicales de metilo, etilo, n- ó isopropilo ó los distintos radicales isómeros de butilo o pentilo. Radicales de alquenilo son especialmente los radicales de alquenilo inferior, por ejemplo, los radicales alilo. Los radicales alcoxi son especialmente los radicales de alcoxi inferior, tales como los radicales de metoxi o etoxi, o los distintos radicales isómeros de propoxi, butoxi o pentoxi. Los radicales de alqueniloxi son especialmente los radicales de alqueniloxi inferior, tales como, por ejemplo, los radicales aliloxi. Átomos de halógeno son ante todo los átomos de fluor, cloro o bromo.
- 15.
- 20.
- 25.

- Un resto hidrocarburo de carácter alifático R, en caso dado sustituido, es por ejemplo un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático o aralifático, tal como especialmente un resto alquilo o alquenilo, un resto cicloalquilo, cicloalquenilo o
- 30.

345283



cicloalquilalquilo, en caso dado sustituido por restos de alquilo, o un resto fenilalquilo en caso dado sustituido en el anillo fenilico como arriba indicado.

5. Restos de cicloalquilo o cicloalquenilo son, por ejemplo, los restos de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentilo o ciclohexanilo.

10. Como sustituyentes de los restos hidrocarburo R de carácter alifático son de mencionar por ejemplo los radicales hidroxilo o alcoxi, tales como los arriba mencionados.

15. Los nuevos compuestos pueden estar ulteriormente sustituidos, por ejemplo en los átomos de carbono del resto imidazolinílico por restos de alquilo, o en los átomos de nitrógeno secundarios del radical hidrazino y del resto imidazolinílico por restos de hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituidos. Estos restos son aquí los ya mencionados más arriba.

20. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran en especial un efecto antihipertensivo, tal y como se demuestra en el ensayo con animales, por ejemplo en las ratas renalhipertónicas. Además muestran en el ensayo con animales, tal como por ejemplo en los vasos aislados de las extremidades posteriores de los conejos, un efecto vasoconstrictor.

25. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto farmacológicamente en el animal o

30.

345283

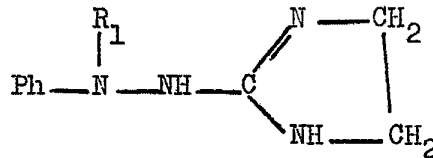


medicamentos como antihipertónico o vasostrictores locales. Los nuevos compuestos se pueden emplear también como piloerectores y son valiosos productos intermedios para la preparación de otros materiales útiles, especialmente de compuestos farmacológicamente valiosos.

5.

Especialmente valiosos con respecto a sus propiedades farmacológicas son los compuestos de fórmula

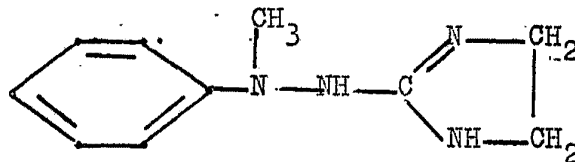
10.



15.

en la que Ph significa un resto fenilo, en caso dado sustituido, por ejemplo como arriba indicado y R₁ un resto de alquilo, inferior y, ante todo, la 2-(N²-metil-N²-fenilhidrazino)-2-imidazolina de fórmula

20.



25.

que por ejemplo en las ratas renalhipertónicas en repetida administración oral de 0,1 hasta 1,0 mg/kg/día muestra un pronunciado efecto reductor de la presión sanguínea.

30.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos, tal como por ejemplo hacien-

34528321



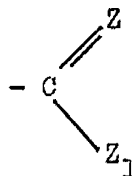
5. do reaccionar una hidrazina, que en la posición 1 muestra un resto arilo y el resto R arriba mencionado, y que en la posición 2 lleva por lo menos un átomo de hidrógeno, con un 2-X-imidazolin-2, en la que X significa un resto intercambiable por un radical hidrazino.

10. Un resto intercambiable por un radical hidrazino es por ejemplo un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, tal como ante todo un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro o de bromo, o un radical mercapto libre o eterado, por ejemplo un radical alquilo inferior-mercapto, tal como un radical metilmercapto, ó un radical bencilmercapto, o un radical nitroamino.

15. La reacción se efectúa en la forma usual, preferentemente a temperatura más elevada y en caso dado en presencia de agentes de condensación, ante todo medios de condensación básicos, tales como por ejemplo acetatos o carbonatos alcalinos.

20. Otra posibilidad para la obtención de los nuevos compuestos consiste, por ejemplo, en condensar intramolecularmente una hidrazina, que en la posición 1 muestre un resto de arilo y el resto R arriba mencionado y en la posición 2 el resto de fórmula

25.



30. significando Z un átomo de oxígeno o de azufre ó un radical imino, Z₁ un radical β-Y-etil-amino e Y un

46 -
345283



5. radical que forma con Z, durante la condensación, el puente de fórmula =N- ó Z un radical etilímico que lleva en la posición β un radical amino y Z_1 un radical intercambiable por un radical amino, ante todo un radical hidroxilo eterado o mercapto o un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, en un radical amino.

10. En esta reacción significa Y por ejemplo un radical amino libre, ó, cuando Z significa un radical imino, también un radical intercambiable por un radical amino, por ejemplo un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o un radical amino.

15. La reacción se efectúa en la forma usual, en presencia o bajo ausencia de diluyentes y/o de agentes de condensación, a temperatura normal o más elevada. Un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, es aquí ante todo un átomo de halógeno, un radical hidroxilo eterado o mercapto, especialmente un radical alocoxi inferior o alquilo inferior-mercapto.
- 20.

25. Según las condiciones de reacción y los productos de partida se obtiene el compuesto final en forma libre o en la forma, asimismo incluida en la invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener por ejemplo las sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- ó polihidratos de las mismas. Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en sí conocida en el compuesto
- 30.

345283



21 SEP 57

- libre, por ejemplo con medios básicos, tales como álcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte puede formar la base libre obtenida sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención
- 5: de las sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, el ácido sulfúrico, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico; los ácidos carboxílicos o sulfónicos
10. alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartrico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico o pirúvico; el ácido fenilacético, benzoico, p-amino-benzoico,
15. antranílico, p-hidroxi-benzoico, salicílico ó p-amino-salicílico, el metilen-bis(2-hidroxi-ácido naftoico-3) el ácido metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico; el ácido halógenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfánilico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.
- 20.

Estas y otras sales del nuevo compuesto, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir también para la limpieza de los compuestos libres obtenidos, transformándose el compuesto libre en sales, separando éstas y liberando de las sales nuevamente el compuesto libre.

25.

Debido a la estrecha relación existente entre el nuevo compuesto en forma libre y en forma de sus sales de adición de ácido se entenderá en lo

30.

345283



anterior y a continuación bajo el compuesto libre, según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales de adición de ácido.

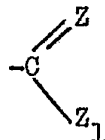
La invención se refiere también a aque-

- 5. llas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de la reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

Así se puede por ejemplo reaccionar una

- 15. hidrazina, que en la posición 1 lleva un resto arilo y el resto R arriba definido, y en la posición 2 un radical carboxilo libre o ante todo modificado, capaz de reacción, con una etilendiamina monosustituida como máximo en el átomo de nitrógeno, o un compuesto transformable por reacción con amoniaco y una amina primaria en tal etilendiamina, o un N-derivado capaz de reacción de tal etilendiamina, formándose intermediariamente los compuestos hidrazínicos arriba mencionados que muestran el resto de fórmula

25.



en la posición 2.

30.

Como radicales carboxilo modificados,

345283



Como radicales carboxilo modificados, capaces de reacción, son de mencionar, por ejemplo, los radicales imidoéter, imidohaluro, tioamida, tioimidoéter, amida, éster, haluro, amida o nitrilo.

5. Siempre que estos compuestos no estén ya descritos en la literatura se pueden obtener según métodos conocidos. En lugar de emplear los derivados de ácido mismos como productos de partida se puede realizar el procedimiento también bajo aquellas condiciones de manera que se formen en el transcurso de la reacción. Cuando se emplean los nitrilos como productos de partida es especialmente ventajoso reaccionarlos en presencia de hidrógeno sulfurado.
10. Aquí se puede formar el hidrógeno sulfurado también, durante el transcurso de la reacción, de medios cededores de hidrógeno sulfurado, tales como carbono sulfurado, pentasulfuro de fósforo, sulfuros alcalinos, sulfuros amónicos, sulfuro de hierro o de aluminio, en caso dado en presencia de reducidas cantidades de agua. Aquí no se precisa la cantidad molecular de hidrógeno sulfurado que corresponda al nitrilo.
15. Compuestos transformables en etilendiaminas de la clase mencionada mediante reacción con amoniac o una amina primaria son por ejemplo los aminotanoles y sus ésteres, además los dihaluros etilénicos o una etilenimina. En esta forma de ejecución del procedimiento se ha de trabajar, según los componentes de reacción empleados, en presencia de amoniac o
20. de aminas primarias o de medios cededores de las mis-
- 25.
- 30.



345283²¹

mas.

5. Los N-derivados capaces de reacción a emplear según el presente procedimiento de etilendiaminas en caso dado sustituidas son aquellas que bajo disociación de los restos capaces de reacción reaccionan a imidazolinas sustituidas en como máximo un nitrógeno, tales como por ejemplo la etilenúrea.

10. Las condiciones de la reacción pueden ser distintas según los productos de partida. Así se puede realizar la reacción en presencia o bajo ausencia de diluyentes y/o agentes de condensación, a temperatura baja o más elevada y a distintas presiones.

15. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.

Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

20. Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmaceuticos que contengan el material activo en mezcla con una sustancia excipiente sólida o líquida, orgánica o inorgánica, farmacéutica, que sea adecuada para aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellas sustancias en
25. consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, féculas, ácido silícico coloidal, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles polialquilénicos, u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados far-
30.



345283

- macéuticos se pueden presentar, por ejemplo, como tabletas, grageas, píldoras, cápsulas, supositorios, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones (por ejemplo como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán productos auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o taponnes. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5. Los preparados se obtienen según los métodos usuales. Asimismo se pueden presentar los nuevos compuestos para su empleo como piloelectores en las formas adecuadas para esta aplicación, por ejemplo lociones.

10. La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

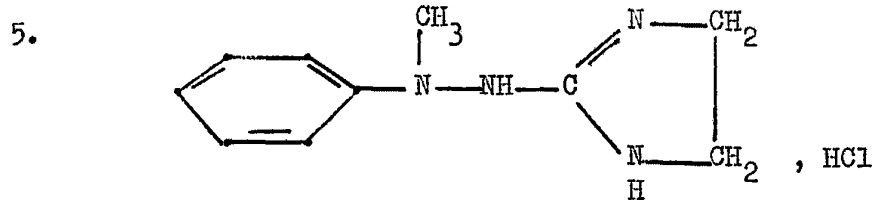
Ejemplo 1

20. 30,0 g de hidroyoduro de N¹-fenil-N¹-metil-S-metil-isotiosemicarbazida se hierven bajo reflujo durante 4 horas con 15 g de etilendiamina en 100 cc de etanol. Después se evapora en vacío al chorro de agua, el resultado se disuelve en sosa cáustica 2N y se filtra. El filtrado se pone alcalino mediante adición de sosa cáustica 10N y a continuación se extrae con cloruro metilénico. Después de secar y evaporar el disolvente queda un aceite que se disuelve en 50 cc de etanol abs. y después se mezcla con 5 cc de ácido clorhídrico 10N en etanol. Después

345283



de agregar éter se presenta cristalización. Se obtiene el hidrocloruro de la 2-(N²-metil-N²-fenilhidrazino)-2-imidazolina de fórmula



10. en cristales que, después de recrystalización en isopropanol, funden a 198-199°.

La N¹-fenil-N¹-metil-S-metil-isotiosemicarbacida, necesaria como material de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

15. A una solución de 22 g de N-metil-N-fenilhidrazina en 300 cc de cloruro metilénico se gotean 32 g de benzoilisocianato. A continuación se calienta durante tres horas, agitando, a 50°. La solución se evapora entonces a la mitad de su volumen, se
20. agrega éter de petróleo y se separa por filtración del precipitado obtenido. Se obtiene así la N¹-fenil-N¹-metil-N³-benzoiltiosemicarbazida que funde a 138-140°.

25. 28,5 g de N¹-fenil-N¹-benzoiltiosemicarbazida se calientan con 200 cc de sosa cáustica al 10% bajo agitación durante 30 minutos a 90°. La parte precipitada se separa por filtración y se
30. recrystaliza en etanol. Se obtiene la N¹-fenil-N¹-metil-tiosemicarbazida en cristales del punto de fusión 188-189°.

345283



5. 18,1 g de N¹-fenil-N¹-metil-tiosemicarbazida se agitan con 15,0 g de yoduro metílico en 100 cc de etanol durante 5 horas a 50°. Seguidamente se evapora la solución y se recristaliza en etanol-éter. Se obtienen así la N¹-fenil-N¹-metil-S-metil-isotiosemicarbazida en cristales del p.f. 136-138°.

Ejemplo 2

10. Una solución conteniendo hidrocloreto de la 2-(N²-fenil-N²-metilhidrazino)-2-imidazolina se puede preparar por ejemplo en la siguiente composición:

15. 0,10 g de hidrocloreto de 2-(N²-fenil-N²-metilhidrazino)-2-imidazolina
0,28 g de fosfato sódico primario
0,30 g de fosfato sódico secundario
0,70 g de cloruro sódico
0,01 g de cloruro benzalcónico
ad 100 cc de agua.

20. Esta solución se puede emplear por ejemplo como gotas nasales.

Ejemplo 3

25. Tabletas conteniendo 0,05 g de hidrocloreto de 2-(N²-fenil-N²-metilhidrazino)-2-imidazolina se pueden preparar por ejemplo en la composición siguiente:

	<u>Composición</u>	<u>por tableta</u>
25.	Hidrocloreto de 2-(N ² -fenil-N ² -metilhidrazino)-2-imidazolina	0,05 mg
30.	Fécula de trigo	30,00 mg
	Lactosa	50,00 mg

345283 21



	Ácido silícico coloidal	5,00 mg
	Fécula de maranta	9,45 mg
	Talco	5,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
5.		100,00 mg

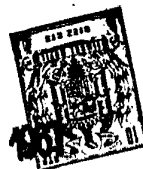
Preparación:

El hidrocioruro de la 2-(N²-fenil-N²-metil hidrazino)-2-imidazolina se mezcla con unaparte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamíz. La fécula de trigo restante se engrada con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa débilmente plástica. La masa plástica se pasa a través de un tamíz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y en granulado seco se pasa nuevamente a través de un tamíz. Seguidamente se agregan y mezcla la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se elabora a tabletas de 100 mg de peso.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes presentadas en Suiza con los número 13739/66 de 23 de septiembre de 1966, y 11488/67 de 16 de agosto de 1967, acogiéndose por lo

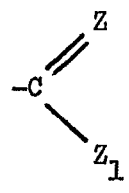
21 SEP 1961



tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por veinte años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE HIDRAZINAS", caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- Procedimiento para la obtención de hidrazinas, que en la posición 1, muestran un resto arilo y el resto R, y en la posición 2, un resto 2-imidazolin-2-il, significando R un resto hidrocarburo de carácter alifático, en caso dado sustituido, caracterizado porque una hidrazina, que en la posición 1 muestra un resto arilo y el resto R arriba mencionado, y que en la posición 2 lleva por lo menos un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con una 2-X-imidazolina-2, representando X un resto intercambiable por un radical hidrazino, ó una hidrazina, que en la posición 1 muestra un resto arilo y el resto arriba mencionado y en la posición 2 el resto de fórmula

20.



25. se condensa intramolecularmente, significando Z un átomo de oxígeno o de azufre o un radical imino, Z₁ significa un radical β-Y-etil-amino e Y un radical formador con Z durante la condensación del puente de fórmula =N- ó Z un radical etilamino que lleva en la posición β un radical amino y Z₁ un radical inter-
- 30.



345283

cambiable por un radical amino o un radical amino, y, si se desea, las bases obtenidas se transforman en sus sales o las sales obtenidas en las bases libres.

5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X significa un radical hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o un radical mercapto libre o eterado.

10. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X significa un átomo de halógeno.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X significa un radical alquilo inferior o bencil-mercapto.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de compuestos en los que X significa un radical nitroamino.

20. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se condensa intramolecularmente un compuesto en el que Z significa un átomo de oxígeno, de azufre o un radical imino y Z₁ un radical β-aminoetilamino.

25. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se condensa intramolecularmente un compuesto en el que Z significa un radical imino y Z₁ un radical β-Y-etilamino e Y un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción o un radical amino.

30. 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se condensa intramolecularmente un compuesto en el que Z significa un radical etilamino que lleva en la posición β un radical amino y Z₁ un ra-



345283

radical hidroxilo eterado o mercapto.

5. 9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se condensa intramolecularmente un compuesto en el que Z significa un radical etilamino que lleva un radical amino en la posición β y Z₁ un radical hidroxilo esterificado capaz de reacción, o un radical amino.
10. 10^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o un material de partida se emplea en forma de una sal.
15. 11^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción.
20. 12^a.- Procedimiento según la reivindicación 11^a, caracterizado porque una hidracina, que en la posición 1 lleva un resto arilo y el resto R definido en la reivindicación 1^a y en la posición 2 un radical carboxilo libre o modificado, capaz de reacción, se hace reaccionar con una etilendiamina mono-sustituída como máximo en un átomo de nitrógeno, o un compuesto transformable por reacción con amoniaco o una amina primaria en tal etilendiamina, o un N-derivado capaz de reacción de tal etilendiamina.
25. 13^a.- Procedimiento según la reivindicación 12^a, caracterizado porque se parte de compuestos en
- 30.

345283



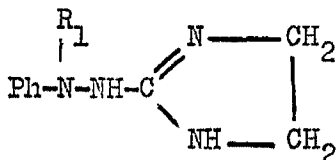
los cuales el radical carboxilo modificado, capaz de reaccion es un radical imidoéter, imidohaluro, tioamida, tioimidoéter, amida, éster, haluro, amidina o nitrilo.

5. 14ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 13ª á 14ª, caracterizado porque el radical carboxilo modificado, capaz de reaccion, se prepara in situ.

10. 15ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12ª-14ª, caracterizado porque como compuesto transformable en un etilendiamina se emplea un aminoetanol o uno de sus ésteres o una etilenimina.

15. 16ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12ª - 14ª, caracterizado porque como N-derivado capaz de reaccion de una etilendiamina se emplea etilenúrea.

20. 17ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª-16ª, caracterizado porque para la obtención de compuestos de fórmula



25. en la que ph significa un resto fenilo sustituido, en caso dado por restos de alquilo inferior, restos de alqueno inferior, restos de alcoxi inferior, restos de alquenoiloxi inferior, átomos de halógeno y/o radicales trifluormetilo y R₁ un resto de alquilo inferior, se emplean productos de partida adecuados.

30. 18ª.- Procedimiento según una de las reivindi



345283

caciones 1^a-16^a, caracterizado porque para la obtención de 2-(N²-metil-N²-fenilhidrazino)-2-imidazolina se emplean sustancias de partida adecuadas.

5. 19^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a-18^a, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

20^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a-18^a, caracterizado porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

10. 21^a.- Procedimiento para la obtención de hidrazinas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

21 SEP 1961

Madrid,

CIBA SOCIETE ANONYME.
J. GÓMEZ ACEBO Y MODEI
P. p. Firmado: F. Hernández Ruiz