

357996

PATENTE DE INVENCION

Case 60-6166. 37/EU/MK.

## Memoria Descriptiva

sobre:

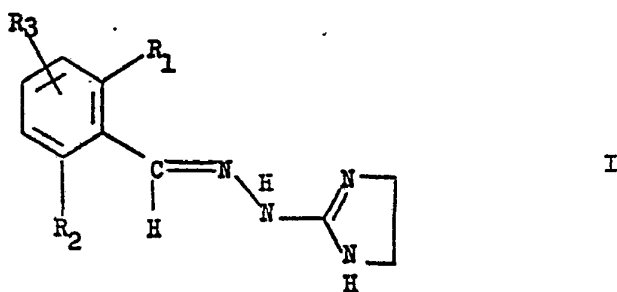
"Procedimiento para la preparación de  
benzalhidrazonas"

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

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la producción de benzalhidrazonas, de fórmula I,

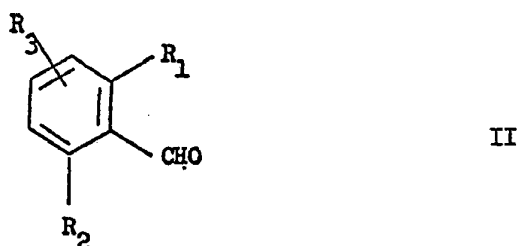


en la que cada una de  $R_1$  y  $R_3$ , que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, o un radical metilo, metoxi o trifluorometilo, y

5  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, o un radical metilo o metoxi, con la condición de que

- 1) por lo menos una de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tenga un significado que no sea hidrógeno, y
- 10 2) no se encuentren dos grupos trifluorometílicos en átomos de carbono adyacentes.

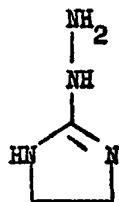
La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído de fórmula II,



15 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados,



con 2-hidracino-2-imidazolina de fórmula III.



III

La reacción de la invención se efectúa preferentemente en un disolvente, siendo los disolventes preferidos los alcoholes, tal como el metanol, etanol o isopropanol, aunque también pueden usarse otros disolventes inertes, tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, tetra-  
5 hidrofurano y pentano. La temperatura preferida para la reacción fluctúa entre 25°C y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Mientras que el tiempo de la reacción dependerá de las condiciones de reacción usadas, se ha encontrado que un tiempo de reacción adecuado  
10 es entre 2 y 24 horas. En la obtención de los compuestos I no es crítico el disolvente ni la temperatura de la reacción.

Según un método preferido para efectuar el procedimiento de la invención, se usa el compuesto III en la forma de una sal de adición de ácido del mismo, por ejemplo el yodhidrato. Deberá tenerse  
15 presente que cuando se usa una sal de adición de ácido del compuesto III y se desea un compuesto I en la forma de la base libre, deberá efectuarse la alcalinización usando, por ejemplo, hidróxido potásico, o deberá efectuarse la reacción en presencia de un agente básico, por ejemplo hidróxido potásico.



Las hidrazonas de fórmula I generalmente son sólidos a temperatura ambiente; con ácidos inorgánicos y orgánicos forman sales estables que son cristalinas a temperatura ambiente. Por lo tanto, si se desea un compuesto de fórmula I en la forma de una sal de adición de ácido del mismo, éste podrá reaccionarse con un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, metanosulfónico, tartárico, málico, maleico, fumárico, cítrico o benzoico.

El compuesto III es conocido, y los compuestos II son conocidos o pueden producirse en forma de por sí conocida. La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad hipotensiva, como lo indican las mediciones de la presión sanguínea en perros anestesiados, usando un manómetro de mercurio o transductor a través de un catéter que se pasa por la carótida o arteria femoral, y su uso está indicado como agentes hipotensivos.

Una dosificación diaria total indicada, adecuada, es de aprox. 0,3 miligramos a aprox. 10 miligramos, en dosis divididas de aprox. 0,075 miligramos a aprox. 5 miligramos 2 a 4 veces por día, o en forma retard.

Los compuestos de la invención, en forma de bases libres o en la forma de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma oral, entérica o parentérica. Con el fin



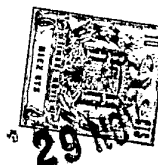
de producir preparaciones medicinales adecuadas, pueden elaborarse los compuestos con adyuvantes orgánicos o inorgánicos que sean inertes y fisiológicamente aceptables. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 5 para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurecidos y ceras.

10 Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas que contiene lo siguiente:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula I, por ejemplo N-(2-cloro-6-fluorobenzaldehído)- 2-imidazolin-2-il-hidrazona	10
20	en la forma de su yoduro de hidrógeno	
	tragacanto	2
	lactosa	79,5
	almidón de maíz	5
	talco	3
25	estearato de magnesio	0,5



Los Ejemplos siguientes ilustran adicionalmente el invento.

EJEMPLO 1: 2,6-diclorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

En un matraz provisto de una barra agitadora magnética se colocan 22,8 g (0,10 moléculas-gramo) de yodhidrato de 2-hidracino-  
5 imidazolina, 50 cc de hidróxido potásico 2 normal, 150 cc de etanol y 19,3 g (0,11 moléculas-gramo) de 2,6-diclorobenzaldehído. La mezcla de la reacción se agita y se calienta al reflujo durante 12 horas, y el disolvente se separa en un vacío sobre un evaporador rotatorio. El residuo se extrae con 250 cc de tolueno caliente, y las sales in-  
10 solubles se separan por filtración. El filtrado de tolueno se enfría y se concentra, después de lo cual se obtiene la 2,6-dicloro-  
benzalaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 177-178°C.

EJEMPLO 2: Yoduro de hidrógeno de N-(2-cloro-6-fluorobenzaldehído)-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

15 Una mezcla de 3,2 g (0,02 moléculas-gramo) de 2-cloro-6-fluorobenzaldehído, 5,7 g (0,025 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-2-imidazolina y 50 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración y se cristaliza de isopropanol con el fin de proporcionar 3,3 g de yoduro de hidrógeno de N-(2-cloro-6-fluorobenzaldehído)-  
20 2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 250-252°C.

EJEMPLO 3: Yoduro de hidrógeno de 2,4-diclorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

Una mezcla de 6,3 g (0,036 moléculas-gramo) de 2,4-dicloro-  
25 benzaldehído, 6,9 g (0,03 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de



2-hidracino-imidazolina y 100 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración con el fin de proporcionar yoduro de hidrógeno de 2,4-diclorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 276-278°C.

EJEMPLO 4: Yoduro de hidrógeno de 2-clorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

Una mezcla de 5,1 g (0,036 moléculas-gramo) de 2-clorobenzaldehído, 6,9 g (0,03 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 100 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración con el fin de proporcionar yoduro de hidrógeno de 2-clorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 238-240°C.

EJEMPLO 5: Yoduro de hidrógeno de 4-fluorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

Una mezcla de 4,1 g (0,033 moléculas-gramo) de 4-fluorobenzaldehído, 6,9 g (0,03 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 100 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración con el fin de proporcionar yoduro de hidrógeno de 4-fluorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 204-206°C.

EJEMPLO 6: Yoduro de hidrógeno de 2-trifluorometilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona.



Una mezcla de 3,48 g (0,02 moléculas-gramo) de  
2-trifluorometilbenzaldehído, 4,56 g (0,02 moléculas-gramo) de  
yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 70 cc de etanol al  
95 % se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido re-  
5 sultante se separa por filtración y se recrystaliza de agua para dar  
6,6 g de yoduro de hidrógeno de 2-trifluorometilbenzaldehído-2-  
imidazolín-2-il-hidrazona con un P.F. de 247,9°C.

EJEMPLO 7: Yoduro de hidrógeno de 2-fluoro-4-clorobenzaldehído-  
2-imidazolín-2-il-hidrazona.

10 Una mezcla de 3,17 g (0,02 moléculas-gramo) de 2-fluoro-  
4-clorobenzaldehído, 4,56 g (0,02 moléculas-gramo) de yoduro de  
hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 70 cc de etanol se agita a  
temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa  
por filtración y se recrystaliza de metanol/agua (1:1) para dar  
15 4,9 g de yoduro de hidrógeno de 2-fluoro-4-clorobenzaldehído-2-  
imidazolín-2-il-hidrazona con un P.F. de 261-263°C.

EJEMPLO 8: Yoduro de hidrógeno de 2,6-dimetoxibenzaldehído-  
2-imidazolín-2-il-hidrazona.

20 Una mezcla de 4,2 g (0,025 moléculas-gramo) de  
2,6-dimetoxibenzaldehído, 6,85 g (0,03 moléculas-gramo) de yoduro  
de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 75 cc de etanol se agita a  
temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa  
por filtración y se crystaliza de isopropanol para dar yoduro de  
hidrógeno de 2,6-dimetoxibenzaldehído-2-imidazolín-2-il-hidrazona  
25 con un P.F. de 217-219°C.



EJEMPLO 9: Yoduro de hidrógeno de 2,4,6-trimetilbenzaldehido-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

Una mezcla de 3,7 g (0,025 moléculas-gramo) de 2,4,6-trimetilbenzaldehído, 4,56 g (0,02 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 75 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración y se cristaliza de isopropanol para dar yoduro de hidrógeno de 2,4,6-trimetilbenzaldehido-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 228-230°C.

10 EJEMPLO 10: Yoduro de hidrógeno de 2-metoxibenzaldehido-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

Una mezcla de 4,1 g (0,03 moléculas-gramo) de 2-metoxibenzaldehído, 6,85 g (0,03 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 100 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración para dar yoduro de hidrógeno de 2-metoxibenzaldehido-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 207-209°C.

EJEMPLO 11: Yoduro de hidrógeno de 4-clorobenzaldehido-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

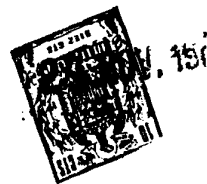
20 Una mezcla de 4,7 g (0,033 moléculas-gramo) de 4-clorobenzaldehído, 6,9 g (0,03 moléculas-gramo) de yoduro de hidrógeno de 2-hidracino-imidazolina y 100 cc de etanol se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido resultante se separa por filtración para dar yoduro de hidrógeno de 4-clorobenzaldehido-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 226-228°C.



- Cuando el procedimiento arriba indicado se efectúa usando 2-fluorobenzaldehído, 3-trifluorometilbenzaldehído, 2,3,6-triclorobenzaldehído, 2,4,6-triclorobenzaldehído o 2,5-bistrifluorometilbenzaldehído en lugar de 4-clorobenzaldehído, se obtiene yoduro de hidrógeno de 2-fluorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 213-216°C, yoduro de hidrógeno de 3-trifluorometilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 192-194°C, yoduro de hidrógeno de 2,3,6-triclorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 256-258°C, yoduro de hidrógeno de 2,4,6-triclorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 262-264°C o yoduro de hidrógeno de 2,5-bistrifluorometilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona con un P.F. de 147-150°C, respectivamente.

EJEMPLO 12

- Una mezcla de 2,6-dimetilbenzaldehído (5,4 g) y de hidroyoduro de 2-hidrazino-2-imidazolina (6,8 g), en etanol (150 ml), se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se recogen por filtración los cristales resultantes y a continuación se lavan con etanol para dar 7,1 g de hidroyoduro de 2,6-dimetilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona, p.f. 250-252°C, descomposición. Se convierten 6,0 g de este hidroyoduro en la base libre mediante una solución de carbonato sódico-agua-metanol. La base libre se convierte entonces en la sal hidrocioruro en metanol-éter empleando cloruro de hidrógeno gaseoso. El sólido resultante se cristaliza en metanol-éter para dar 3,0 g de hidrocioruro de 2,6-dimetilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il hidrazona, p.f. 167-169°C.

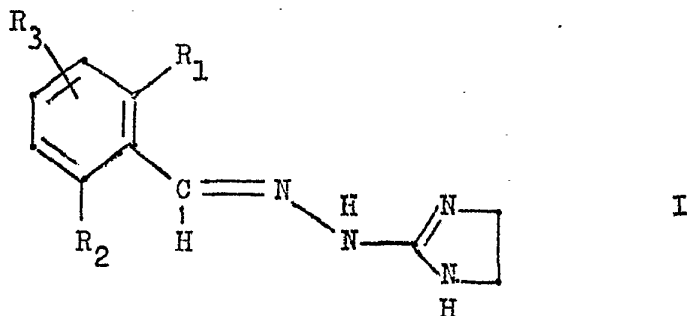


N O T A

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 unas solicitudes de patente presentadas en Norteamérica con los números 666.956 de 11 de Septiembre de 1967, 682.490 de 13 de Noviembre de 1967 y 743.985 de 11 de Julio de 1968, acogándose por lo 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 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZALHIDRAZONAS"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de benzalhidrazonas, de fórmula general I:

20.



25.

30.

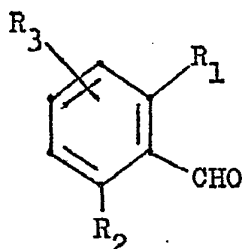
en la que cada una de  $R_1$  y  $R_3$ , que pueden ser idénticas o diferentes, significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, o un radical metilo, metoxi o trifluorometilo, y  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, cloro o flúor, o un

29 NOV. 1968



radical metilo o metoxi; con la condición de que por lo menos una de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tenga un significado que no sea hidrógeno, y no se encuentren dos grupos trifluoracetílicos en átomos de carbono adyacentes, caracterizado porque se hace reaccionar un aldehído de fórmula general II

5.

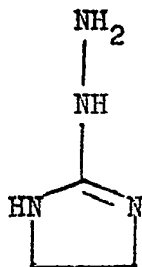


II

10.

en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados arriba indicados, con 2-hidracino-2-imidazolina de fórmula III:

15.



III

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en un disolvente inerte a una temperatura entre 25°C y la temperatura de reflujo.

25.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque el compuesto de fórmula III se usa en la forma de una sal de adición de ácido del mismo.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el compuesto de fórmula III se usa en la forma de su yodhidrato.

30.

5.- Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4.



caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un agente básico.

5. 6.- Procedimiento para la preparación de benzalhidrazonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

29 NOV. 1969

Madrid,  
SANDOZ, A.G.

GOMEZ ACERO Y MODEY  
Firmado F. Hernández Ruiz