



PATENTE DE INVENCION

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C.07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>B</u> <u>B</u>

Case 600-6166/E.

3700/KU/MK.

377121

Memoria Descriptiva

sobre:

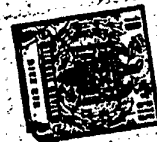
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE BENZALHIDRAZONAS.

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

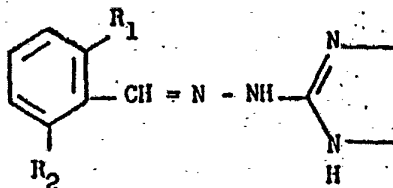
La presente invención se relaciona con un nuevo procedimiento para la producción de benzalhidrazonas, de fórmula I,

377 121

- 2 -

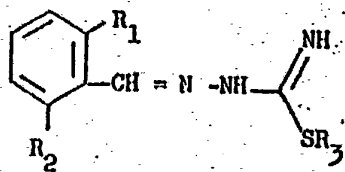


600-6166/E



I

en donde cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de cloro o flúor, o un radical metilo o metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II

5 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y R_3 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

con etilendiamina, en presencia de un disolvente polar inerte, de preferencia un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 10 etanol o isopropanol.

El compuesto de fórmula II se hace reaccionar de preferencia en forma de sal de adición de ácido. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura de 40° a 120°C, pero la temperatura particular que se use no es crítica en la obtención de los 15 compuestos de fórmula I.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden recuperarse y purificarse mediante las técnicas usuales.

377121

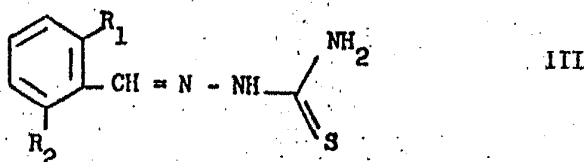
- 3 -



000-6166/E

Deberá tenerse presente que cuando se utiliza una forma de sal de adición de ácido del compuesto de fórmula II y se desea el compuesto I en forma de base libre, será preciso efectuar la basificación, por ejemplo usando hidróxido de potasio.

5 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse tratando una benzaldehído-tiosemicarbazona substituida de fórmula III,

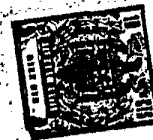


10 en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, con un bromuro o yoduro de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo yoduro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de etilo y similares, en un disolvente que puede ser un exceso del haluro de alquilo o que sea inerte bajo las condiciones de la
15 reacción. Esta reacción puede efectuarse en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, benceno, alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores tal como metanol, etanol e isopropanol, mezclas de los mismos y similares, a una temperatura de aprox. temperatura ambiente a la temperatura del reflujo del sistema, preferentemente de 50° a 80°C. El disolvente particular que se use no es crítico como tampoco lo es la temperatura de reacción. El compuesto de fórmula II puede recuperarse mediante las técnicas usuales en forma de sal de
20 adición de ácido.

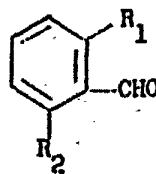
Los compuestos de fórmula II también pueden prepararse haciendo reaccionar el aldehído substituido de fórmula IV,

377121

- 4 -

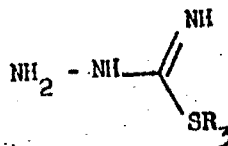


600-0100/E



LV

en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indicados,
con un compuesto de fórmula V,



V

en donde R₃ tiene el significado arriba indicado,
en un disolvente orgánico inerte.

5

El compuesto de fórmula V se hace reaccionar de preferencia en forma de sal de adición de ácido, por ejemplo como un hidrato, un sulfato o un nitrato. La reacción puede efectuarse a una temperatura de 20° a 100°C, de preferencia 50° a 70°C. Entre los disolventes adecuados se incluyen los alcoholes inferiores, por ejemplo metanol, etanol o isopropanol. El disolvente y la temperatura de reacción no son críticos en la obtención de los compuestos de fórmula II. El producto de la reacción puede recuperarse en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido mediante las técnicas usuales, por ejemplo extracción o cristalización.

10

Cuando se aísla una forma de sal del compuesto de fórmula II, ésta puede convertirse en la forma de base libre mediante basificación, por ejemplo mediante tratamiento con carbonato de sodio en un disolvente capaz de disolver los componentes de la reacción.

15

377121

- 5 -



600-6166/E

Los compuestos de fórmula III pueden prepararse tratando un benzaldehído apropiadamente substituido con tiosemicarbazida en un disolvente de alcohol que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como etanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura de aprox. 20° a 100°C, de preferencia a la temperatura del reflujo. El producto puede recuperarse usando las técnicas usuales.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica. Estos compuestos poseen particularmente una actividad hipotensiva como lo indica, por ejemplo, su actividad en el perro anestesiado, al que se le aplica el compuesto activo en forma intravenosa y se somete a ensayo midiendo la presión sanguínea usando un manómetro de mercurio o transductor a través de un catéter introducido en la carótida o arteria femoral. El uso de los compuestos está indicado como agentes hipotensivos.

Las dosificaciones diarias totales indicadas para el uso hipotensivo son de aprox. 0,3 a 10 mg, aplicados preferentemente 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene de aprox. 0,075 a 5 mg del compuesto de fórmula I, o en forma de preparación de acción prolongada.

Para el uso arriba indicado los compuestos pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Los compuestos pueden aplicarse en forma de composición farmacéutica, cuyas composiciones comprenden un compuesto de fórmula I en forma de base libre o de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un diluyente o soporte, farmacéuticamente aceptable.

El Ejemplo siguiente ilustra la invención.



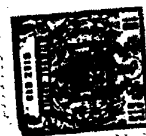
EJEMPLO: 2,6-dimetilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona.

Una mezcla de 3,5 g de yodhidrato de S-metil-2,6-dimetilbenzaldehído-isotiosemicarbazona, 0,7 g de etilenodiamina y 20 cc de etanol se calienta al reflujo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se evapora en vacío y al residuo se le añaden 100 cc de éter, 40 cc de agua y 5 cc de carbonato de sodio 2 normal. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio y luego se pasan burbujas de gas de cloruro de hidrógeno seco a través de la solución. El sólido resultante se recoge mediante filtración y se cristaliza para dar 2,6-dimetilbenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona en forma de clorhidrato. P.F. 167-169°C.

La S-metil-2,6-dimetilbenzaldehído-isotiosemicarbazona arriba utilizada se prepara calentando al reflujo 20,7 g de 2,6-dimetilbenzaldehído-tiosemicarbazona con 14,2 g de yoduro de metilo en 250 cc de etanol durante 3 horas y enfriando luego para obtener S-metil-2,6-dimetilbenzaldehído-isotiosemicarbazona en forma de yodhidrato. P.F. 223-225°C (descomp.).

Mediante el uso de la S-metilbenzaldehído-isotiosemicarbazona substituida apropiada, pueden obtenerse los compuestos siguientes en forma análoga a la arriba indicada: 2,6-diclorobenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona, P.F. 177-178°C; N-(2-cloro-6-fluorobenzaldehído)-2-imidazolin-2-il-hidrazona, P.F. en forma de sal de yoduro de hidrógeno 250-252°C; 2,6-dimetoxibenzaldehído-2-imidazolin-2-il-hidrazona, P.F. en forma de sal de yoduro de hidrógeno 217-219°C.

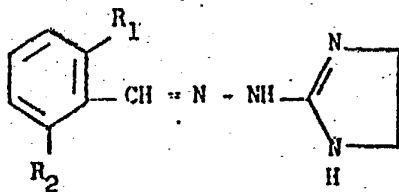
-377121



N O T A

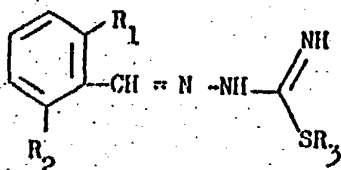
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a unos solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica nº 804.975 de 6 de marzo de 1969, y en Suiza nº 2461/70 de 20 de febrero de 1970, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento, se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la producción de benzalhidrazonas; caracterizándose por lo siguiente:

15. 1.- Procedimiento para la producción de benzalhidrazonas, de fórmula I,



I

20. en donde cada una de R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, significa un átomo de cloro y fluor, o un radical metilo o metoxi, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula II,



II



20 JUL 1972

- 8 - 377121

en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y R_3 significa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con etilenodiamina, en presencia de un disolvente polar inerte, preferiblemente en un alcohol de 1 a 4 átomos de carbono.

5.

2.- Procedimiento para la producción de benzalhidrazonas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid 20 JUL. 1972

SANDOZ A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmados L. Gasta Foralder