

386862

P - 46.699

PF/K Ju 67/627

386862

9 ENE



Memoria descriptiva

REGISTRO NACIONAL
COMERCIO
CLASE <u>C07</u> <u>R61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

entidad / ~~de nacionalidad~~ húngara

con domicilio en 21, Gyömrői ut, Budapest, Hungría.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE N,N'-DIACILHIDRAZINA" (Clase
Internacional C07c)

386862

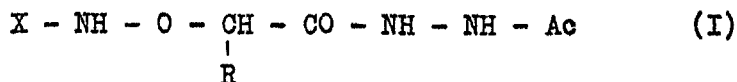


El invento concierne a la preparación de nuevos derivados de N,N'-diacilhidrazina con efecto tuberculostático.

5 Es sabido que ciertas hidrazidas, tales como por ejemplo la hidrazida de ácido isonicotínico, tienen ventajosos efectos tuberculostáticos. Por otro lado, es conocido también desde hace mucho tiempo el efecto bacteriostático del ácido aminooxiacético (C. B. Favour, *Bakteriol.* 55, 1/1948/), pero este efecto sólo fue investigado con más de
10 talle cuando se supo que a la cicloserina (D-4-amino-3-isoxazolidinona), que contiene el grupo aminooxi en forma cerrada para formar el anillo, le corresponde un importante papel en la terapia de la tuberculosis humana (véase: F. A. Kuel y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2344/1955/; P. H. Hidy y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2346/1955/).
15 Posteriormente, se describieron también otros aminooxidervados (McHale y colaboradores, *J. Chem. Soc.* 1960, 225; P. Mamalis y colaboradores, *J. Chem. Soc.* 1960, 229; E. Testa y colaboradores, *Helv. Chim. Acta* 46, 766/1963/; P. Mamalis y colaboradores, *J. Med. Chem.* 6, 684/1965/; V. Markova y colaboradores, *Chim. Farm. Zh.* 3, 13/1969/), algunos de los cuales también fueron ensayados en cuanto a su efecto bacteriostático (véase S.A. Price y colaboradores, *Brit. J. Pharm.* 15, 243/1960/), pero hasta ahora no se pudo encontrar ningun
20 no de tales compuestos suficientemente eficaz contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Se ha encontrado de manera sorprendente que los sencillos derivados de N,N'-diacilhidrazina hasta ahora no descritos en la bibliografía, de la fórmula general I

386862



5 en que X significa hidrógeno o un radical acilo, R signifi
ca hidrógeno o un grupo alcoholilo, aralcoholilo o arilo even-
tualmente sustituido y Ac significa el radical acilo de un
ácido carboxílico alifático, aromático, aralifático o hete-
rocíclico, así como las sales por adición de estos compues-
tos formadas con ácidos terapéuticamente utilizables, y even-
10 tualmente sus isómeros ópticamente activos, muestran efec-
tos tuberculostáticos muy ventajosos.

Los nuevos compuestos de la fórmula I suscepti-
bles de ser preparados de acuerdo con el invento contienen
en el lugar de X la mayor parte de las veces hidrógeno, pe-
15 ro en este lugar pueden contener también un radical acilo,
el cual por su parte puede contener eventualmente también
un grupo apropiado para la formación de sales. Caso de que
estos compuestos contengan en el lugar de R un átomo de hí-
drógeno, se trata de derivados de hidrazida de ácido amino-
20 oxiacético, mientras que los compuestos en los cuales R es
distinto de hidrógeno, son los derivados de hidrazida de
ácido alfa-aminooxicarboxílico, que pueden existir en for-
mas ópticamente activas. El grupo Ac puede ser en primer lu-
gar el grupo acilo de un ácido carboxílico heterocíclico,
25 por ejemplo el ácido isonicotínico, o también el grupo aci-
lo de un aminoácido alifático o de un ácido aminocarilcarbo-
xílico.

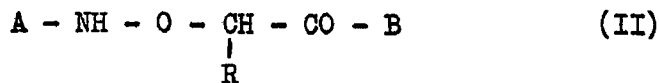
Los compuestos de la fórmula general I pueden ser
preparados, en el sentido del invento, haciendo reaccionar
30 derivados de ácido alfa-aminooxicarboxílico de la fórmula

386862

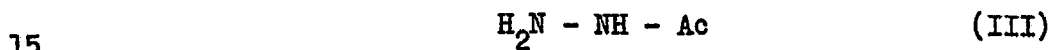
9 217



general II

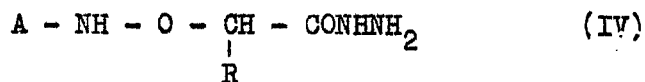


5 en que A significa un radical acilo o, cuando X representa un átomo de hidrógeno en el producto a preparar, significa un grupo protector apropiado para la protección transitoria del grupo amino, ventajosamente un grupo benciloxicarbonilo o ter-butiloxicarbonilo; B significa un grupo hidroxilo o
10 un grupo apropiado para la activación del grupo carboxilo, ventajosamente un grupo pentaclorofenoxi, además un átomo de halógeno o un grupo N₃; y R tiene el significado anterior, con hidrazidas de la fórmula general III



en que Ac tiene el significado anterior.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados también, en el sentido del invento, haciendo reaccionar hidrazidas de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos de la fórmula general IV
20



25 en que A y R tienen los significados anteriores, con derivados de ácido carboxílico de la fórmula general V



en que Ac y B tienen los significados anteriores.

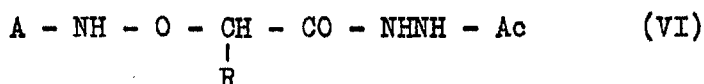
30 Mediante las reacciones antedichas se obtienen,

386862

9 ENE 1971



como productos de reacción directos, compuestos de la fórmula general VI



5

en que A, R y Ac tienen los significados anteriores; entonces, éstos - caso de que el grupo acilo Ac presente en ellos no sea idéntico al sustituyente X deseado en el producto final - pueden ser transformados mediante la separación del grupo protector A, que tiene lugar de manera conocida, en el correspondiente compuesto de la fórmula general I o en una sal por adición de ácido terapéuticamente utilizable.

10

15

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de este modo, que en el lugar de X contienen un átomo de hidrógeno, pueden ser acilados en caso deseado, de manera de por sí conocida, para la introducción del grupo acilo X deseado en el producto final; dichos derivados acílicos se pueden obtener también utilizando compuestos de partida de la fórmula general II que en el lugar de A ya contienen el deseado grupo acilo X.

20

25

Caso de que en las sustancias de partida de las fórmulas generales III o V estén presentes los grupos acilo Ac, que por su lado también contengan grupos que todavía han de ser protegidos, por ejemplo grupos amino, entonces es conveniente utilizar, para la protección transitoria de estos grupos, también el mismo grupo protector A, que se utilizó asimismo para la protección transitoria del grupo aminooxi, con el fin de hacer posible entonces la separación de todos los grupos protectores en una única etapa y de manera homogénea o uniforme.

30

386862

9 EN 3



Si en calidad de sustancias de partida se utilizan compuestos de las fórmulas generales II o IV ópticamente activos, entonces se obtienen en calidad de productos de reacción los correspondientes productos de las fórmulas generales VI o I ópticamente activos, mientras que en el caso de la utilización de sustancias de partida ópticamente inactivas se obtienen productos finales de las fórmulas generales I o VI, los cuales, caso de que contengan átomos de carbono asimétricos, pueden ser desdoblados de manera de por sí conocida en los antípodas ópticamente activos.

Tanto la reacción de las sustancias de partida de la fórmula general II con compuestos de la fórmula general III, como también la reacción de los compuestos de la fórmula general IV con los de la fórmula general V, se pueden llevar a cabo en presencia de disolventes orgánicos, ventajosamente de dimetilformamida, a la temperatura ambiente. El tratamiento de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo de manera sencilla evaporando el disolvente y recristalizando el producto de reacción de la fórmula general VI a partir del residuo obtenido. Este compuesto, según la naturaleza de los grupos protectores presentes, es tratado luego con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial o con cloruro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo, siendo eliminados los grupos protectores y resultando al mismo tiempo la correspondiente sal del deseado producto final de la fórmula general I; dado que estas sales son insolubles en éter, pueden ser precipitadas de manera sencilla desde la mezcla de reacción por adición de éter.

Según un modo de realización especialmente ventajoso del procedimiento, para la protección transitoria de

386862

9 ENE 1971



los grupos amino de los derivados de ácidos alfa-aminooxi-
carboxílicos utilizados en calidad de sustancia de partida,
se utiliza el grupo ter-butiloxicarbonilo o benciloxicarbo-
nilo, y se activa el grupo carboxilo por transformación en
5 el éster pentaclorofenílico. De esta manera se obtienen,
con excelentes rendimientos, los productos intermedios de
la fórmula general VI. Caso de que en este producto interme-
dio el grupo acilo Ac contenga una agrupación básica - por
ejemplo en el caso de Ac = isonicotinoilo - se forma en es-
10 ta reacción el pentaclorofenolato del producto intermedio
de la fórmula general VI; dado que este pentaclorofenolato
es una sal estable, fácilmente aislable, se facilitan de es-
te modo la separación y purificación de este producto inter-
medio de manera considerable.

15 A partir del producto intermedio de la fórmula ge-
neral VI se puede obtener entonces el deseado producto fi-
nal de la fórmula general I de manera de por sí conocida,
por tratamiento con ácido. Este producto final, dependiendo
de las condiciones de reacción utilizadas se obtiene en for-
20 ma de sal o en la forma de base libre. A partir de las sa-
les se pueden liberar las bases por lo demás de manera de
por sí conocida, y las bases libres también pueden ser trans-
formadas de la manera usual, por reacción con ácidos farma-
céuticamente utilizables, en las correspondientes sales por
25 adición de ácido.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pre-
parados de acuerdo con el invento inhiben "in vitro" en gra-
do considerable el desarrollo de la cepa Mycobacterium tu-
berculosis H₃₇R_v, así como también el desarrollo de cepas
30 de este organismo resistentes contra hidrazida de ácido iso

386862

9 ENE 1971



nicotínico, ácido para-aminosalicílico y estreptomina. El grado de esta inhibición es especialmente llamativo por ejemplo en el caso del compuesto descrito en el subsiguiente ejemplo 1, que muestra una concentración inhibitoria mínima por debajo de 0,1 mcg/ml. Los ensayos llevados a cabo "in vivo" en cobayas y en ratones han confirmado también la elevada eficacia de estos compuestos. Los animales infectados con 0,01 mg de bacterias/kg de peso corporal (calculado con relación al peso de las bacterias húmedas) fueron tratados durante 90 días con dosis diarias de 3,5-7 mg/kg, luego los animales fueron muertos, y fueron investigados en cuanto a la infección los cinco órganos usuales (ganglios linfáticos regionales, ganglios linfáticos retroperitoneales, bazo, hígado, pulmón). Los resultados encontrados fueron registrados, según la gravedad de las variaciones patológicas comprobadas, por números de 0 hasta 5. En el caso de los animales no tratados del grupo testigo se encontró un valor medio de 15,5, mientras que los animales del grupo tratado con la sustancia activa muestran un valor medio de 3,1. El compuesto descrito en el Ejemplo 1, el clorhidrato de N-aminoxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina, provocó en dosis de 7 mg/kg una inhibición prácticamente total de la generalización de la infección con micobacterias en cobayas.

En los ensayos realizados con ratones después de la disección de los animales tratados de la manera anterior se registró la gravedad de las variaciones patológicas susceptibles de comprobarse en el pulmón, también mediante valores numéricos de 0 hasta 5. Los animales del grupo testigo infectado no tratado con la sustancia activa mostraron valores medios de 4,2, frente a lo cual en el caso de los

386862

9 ENE 19



animales tratados con dosis de 15 mg/kg del compuesto arriba citado, los valores medios se encontraban dentro del margen de 0,4. Otro grupo testigo, cuyos animales fueron tratados con las mismas dosis de viomicina, mostraron valores medios de daño para los pulmones de 2,08.

Tomando como base los resultados de ensayo farmacológicos anteriores se puede comprobar que el nuevo compuesto descrito en el Ejemplo 1 puede ser considerado como un agente tuberculostático equivalente a los agentes tuberculostáticos de primera calidad conocidos.

Para la investigación acerca de la toxicidad del compuesto anterior se administraron a cobayas, a lo largo de 3 meses, dosis diarias de 15 mg/kg, y luego a partir de los hígados, riñones, pulmones, músculos cardíacos y bazo de los animales diseccionados se produjeron después de la fijación usual con formalina secciones histológicas, y se investigaron después de la coloración usual con hematoxilina eosina. En esta investigación histológica no se pudo comprobar en ninguno de los órganos investigados ninguna variación patológica.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados en la terapia por vía oral y/o parenteral, convenientemente en la forma de tabletas, grageas, inyecciones, infusiones o supositorios. La dosis diaria puede ascender en el caso de los pacientes adultos a 7 hasta 50 mg/kg.

La preparación de los nuevos compuestos es explicada con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Los valores de puntos de fusión indicados en los ejemplos no están corregidos. Los valores cromatográficos indicados fue-

386862



ron determinados sobre gel de sílice de acuerdo con Stahl,
con el sistema n-hexano-ácido acético glacial-cloroformo
1:1:8; el revelado tuvo lugar de acuerdo con el método usual
mediante Cl_2 + toluidina. La estructura de los compuestos
5 preparados fue controlada por espectroscopia de IR y de RMN.

Ejemplo 1:

a) N-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-iso
nicotinoil-hidrazina.

10 a₁) Se disuelven 4,73 g (10 milimoles) de éster
pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacé
tico en 50 ml de dimetilformamida absoluta, se mezcla la so
lución con 1,37 g (10 milimoles) de hidrazida de ácido iso
nicotínico y se deja reposar la mezcla durante la noche.
15 Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida y se
cristaliza el residuo en etanol. De este modo se obtiene el
pentaclorofenolato de N-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiace-
til)-N'-isonicotinoil-hidrazina; rendimiento: 5,37 g (88%
de la teoría); p. de f. 160-162°C; $R_f = 0,18$.

Análisis:

20 Calculado: C 43,3 %, H 2,7 %, Cl 29,1 %;
Encontrado: C 43,3 %, H 2,8 %, Cl 29,1 %.

La sal preparada del modo anterior es sometida a
un reparto entre 25 ml de acetato de etilo y 15 ml de ácido
clorhídrico 1 N; la fase acuosa separada es neutralizada me
25 diante la adición de bicarbonato de sodio y luego es dejada
reposar en la nevera. El producto separado es filtrado y es
recristalizado en etanol al 50%. De este modo, se obtienen
2,64 g (87% de la teoría) de N-(N"-benciloxicarbonil-amino
oxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 112-113°C;
30 $R_f = 0,18$.

386862

9 ENE 1971



Análisis:

Calculado: C 55,8 %, H 4,7 %, N 16,3 %;

Encontrado: C 55,8 %, H 4,9 %, N 16,3 %.

5 a₂) Se disuelven 2,15 g (9 milimoles) de hidrazi
da de ácido N-benciloxycarbonil-aminooxiacético en 30 ml de
dimetilformamida absoluta, se mezcla la solución con 3,34
g (9 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido isoni
cotínico y se deja reposar la mezcla de reacción durante la
noche. El disolvente es separado luego por destilación bajo
10 presión reducida y el residuo es cristalizado en etanol. De
este modo se obtienen 3,62 g (66% de la teoría) de pentaclo
rofenolato de N-(N"-benciloxycarbonil-aminooxiacetil)-N'-
-isonicotinoil-hidrazina; este compuesto, cuyas constantes
físicas son idénticas a las del pentaclorofenolato obtenido
15 según el Ejemplo 1 a₁), es transformado luego del modo des
crito en a₁) en la N-(N"-benciloxycarbonil-aminooxiacetil)-
-N-isonicotinoil-hidrazina.

20 a₃) Se disuelven 2,25 g (10 milimoles) de ácido
N-benciloxycarbonil-aminooxiacético en 20 ml de dimetilfor
mamida, se mezcla la solución bajo enfriamiento y agitación
con 1,37 g (10 milimoles) de hidrazida de ácido isonicotíni
co, luego con 2,06 g (10 milimoles) de dicitclohexil-carbo
diimida y se sigue agitando la mezcla de reacción durante
1 día a la temperatura ambiente. La dicitclohexilurea preci
25 pitada es luego separada por filtración y el filtrado es
evaporado hasta sequedad bajo presión reducida. Después de
recristalizar el residuo en metanol acuoso se obtienen 2,26
g (66% de la teoría) de N-(N"-benciloxycarbonil-aminooxi-
acetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina, cuyas constantes fisi-
cas son idénticas a las del producto obtenido según el ejem
30

386862



plo la₁).

b) N-(N"-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

5 b₁) Se disuelven 4,39 g (10 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético en 50 ml de dimetilformamida, se mezcla la solución en 1,37 g (10 milimoles) de hidrazida de ácido isonicotínico y se deja reposar la mezcla de reacción durante la noche. Luego, el disolvente es separado por destilación bajo presión reducida y el residuo es sometido a 0°C a un reparto entre 50 ml de acetato de etilo y 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa separada es neutralizada y es extraída con acetato de etilo; la fase orgánica es secada, es evaporada hasta sequedad y el residuo es recristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 2,36 g (76% de la teoría) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 168-169°C; R_f = 0,16.

Análisis:

20 Calculado: C 50,3 %, H 5,9 %, N 18,0 %;
 Encontrado: C 50,1 %, H 6,1 %, N 18,1 %.

25 b₂) Se disuelven 1,91 g (10 milimoles) de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético en 20 ml de dimetilformamida absoluta y se mezcla la solución, bajo agitación, con 1,37 g (10 milimoles) de hidrazida de ácido isonicotínico y con 2,06 g (10 milimoles) de dicitclohexil-carbodiimida. Se sigue agitando la mezcla durante 24 horas, luego se separa por filtración de la dicitclohexilurea precipitada, se evapora hasta sequedad el filtrado bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en acetato de etilo. Se obtienen 30 2,28 g (61% de la teoría) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-ami

386862



9 ENE 1977

nooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina, cuyas constantes físicas son idénticas a las del producto obtenido según b₁).

c) Dibromhidrato de N-aminooxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina.

5 Se suspenden 97,0 g (159 milimoles) de pentacloro fenolato de N-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina en 250 ml de ácido acético glacial y se mezcla la suspensión bajo agitación y con exclusión de la humedad del aire, con 250 ml de solución de 4 moles/litro de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial. Después de agitar durante 1 hora se añaden 4,5 litros de éter anhidro. El producto precipitado es separado por filtración, es lavado con éter y luego es disuelto en 750 ml de metanol absoluto y la solución es mezclada con 1 litro de éter. Se obtienen 58,0 g (98% de la teoría) de dibromhidrato de N-aminooxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina en forma cristalina; p. de f. 166-167°C.

Análisis:

Calculado: C 25,8 %, H 3,2 %, N 15,1 %, Br 43,0 %;

20 Encontrado: C 25,8 %, H 3,3 %, N 15,2 %, Br 42,9 %.

d) Diclrorhidrato de N-aminooxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina.

25 Se suspenden 1,6 g (5,2 milimoles) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina en 7,0 ml de acetato de etilo anhidro y se mezcla la suspensión a 20°C bajo agitación con 8,0 ml de solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo. Después de agitar durante 30 minutos se añaden 80 ml de éter anhidro. El producto precipitado es separado por filtración, es lavado con éter y es recristalizado en metanol. Se obtie

30

386862



nen 1,28 g (87% de la teoría) de diclorhidrato de N-amino-oxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 182-184°C.

Análisis:

Calculado: C 33,9 %, H 4,3 %, Cl 25,1 %;

5 Encontrado: C 34,0 %, H 4,3 %, Cl 25,0 %.

Ejemplo 2:

a) N,N'-di-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina.

10 Se disuelven 2,36 g (5 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético en 25 ml de dimetilformamida absoluta, se mezcla la solución bajo enfriamiento y agitación con 0,17 ml (2,5 milimoles) de hidrato de hidrazina y se deja reposar la mezcla durante la noche. Luego se separa el disolvente por destilación bajo presión reducida y se recristaliza en etanol el
15 residuo triturado con éter. Se obtienen 0,8 g (72% de la teoría) de N,N'-di-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina; p. de f. 164-166°C; $R_f = 0,12$.

Análisis:

20 Calculado: C 53,8 %, H 5,0 %;

Encontrado: C 53,7 %, H 4,9 %.

b) Dibromhidrato de N,N'-di-aminooxiacetil-hidrazina.

25 Se hacen reaccionar 3,2 g de N,N'-di-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina, de la manera descrita en el Ejemplo 1 c), con bromuro de hidrógeno disuelto en ácido acético glacial. Se obtienen 2,3 g (94% de la teoría) de dibromhidrato de N,N'-di-aminooxiacetil-hidrazina; el
30 dibromhidrato recristalizado en etanol/éter funde a 178-180°C.

386862



Análisis:

Calculado: C 14,2 %, H 3,6 %, N 16,5 %, Br 46,7 %;

Encontrado: C 14,2 %, H 3,7 %, N 16,4 %, Br 46,8 %.

Ejemplo 3:

5

a) N-(N"-benciloxicarbonil-glicil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina.

10

a₁) 2,0 g de N-benciloxicarbonil-glicin-hidrazida son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo la₁) con 3,78 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético. Se obtienen 3,34 g (97% de la teoría) de N-(N"-benciloxicarbonil-glicil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina; p. de f. 148-149°C (en etanol); R_f = 0,12.

Análisis:

15

Calculado: C 55,8 %, H 5,2 %;

Encontrado: C 55,7 %, H 5,3 %.

20

a₂) 1,0 g de hidrazida de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo la₂) con 1,74 g de éster pentaclorofenílico de N-benciloxicarbonil-glicina. Se obtienen 1,25 g (72% de la teoría) de N-(N"-benciloxicarbonil-glicil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina; las constantes físicas son idénticas a las del producto obtenido de acuerdo con a₁).

25

b) Dibromhidrato de N-glicil-N'-aminooxiacetil-hidrazina.

30

1,05 g de N-(N"-benciloxicarbonil-glicil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina son tratados de acuerdo con el ejemplo lc) con ácido bromhídrico disuel

386862



9 FNE 1971

to en ácido acético glacial. Se obtienen 0,71 g (90% de la teoría) de dibromhidrato de N-glicil-N'-aminooxiacetil-hidrazina; el dibromhidrato recristalizado en metanol/éter funde a 179-184°C.

5

Análisis:

Calculado: C 14,8 %, H 3,8 %, Br 49,2 %;

Encontrado: C 14,9 %, H 3,9 %, Br 49,2 %.

Ejemplo 4:

10

a) N-(N"-benciloxicarbonil-L-alanil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina.

15

11,82 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1a) con 6,4 g de hidrazida de N-benciloxicarbonil-L-alanina. Se obtienen 7,92 g (71% de la teoría) de N-(N"-benciloxicarbonil-L-alanil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina; p. de f. 185-186°C;

$R_f = 0,7$.

Análisis:

20

Calculado: C 56,8 %, H 5,4 %;

Encontrado: C 56,9 %, H 5,5 %.

b) Dibromhidrato de N-L-alanil-N'-aminooxiacetil-hidrazina.

25

3,0 g de N-(N"-benciloxicarbonil-L-alanil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-hidrazina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1c) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtienen 2,1 g (92% de la teoría) de dibromhidrato de N-L-alanil-N'-aminooxiacetil-hidrazina; el dibromhidrato recristalizado en etanol/éter funde a 108-110°C.

30

386862

9 ENE 19



Análisis:

Calculado: C 17,7 %, H 4,2 %, Br 47,3 %;

Encontrado: C 17,8 %, H 4,1 %, Br 47,2 %.

Ejemplo 5:

5 a) N-(N'-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetil)-N'-(N''-ter-butiloxycarbonil-L-seril)-hidrazina.

3,94 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacético son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 b₁) con 2,19 g de N-ter-butiloxycarbonil-L-seril-hidrazina. Se obtienen 3,4 g (87% de la teoría) de N-(N''-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetil)-N'-(N'''-ter-butiloxycarbonil-L-seril)-hidrazina; p. de f. 118°C (en etanol); R_f = 0,1.

15 Análisis:

Calculado: C 45,9 %, H 7,2 %, N 14,3 %;

Encontrado: C 46,0 %, H 7,4 %, N 14,4 %.

b) Dibromhidrato de N-L-seril-N'-aminooxiacetil-hidrazina.

3,15 g de N-(N''-ter-butiloxycarbonil-aminooxiacetil)-N'-(N'''-ter-butiloxycarbonil-L-seril)-hidrazina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtienen 1,9 g (81% de la teoría) de dibromhidrato de N-L-seril-N'-aminooxiacetil-hidrazina. El dibromhidrato recristalizado en etanol/éter funde a 139-141°C.

25 Análisis:

Calculado: C 20,0 %, H 4,0 %, Br 45,2 %;

Encontrado: C 20,1 %, H 4,1 %, Br 45,2 %.

386862



Ejemplo 6:

a) N-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-(N"-benciloxicarbonil-L-fenilalanil)-hidrazina.

5 4,25 g de éster pentaclorofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético son hechos reaccionar de acuerdo con el Ejemplo la₁) con 3,2 g de N-benciloxicarbonil-L-fenilalanil-hidrazina. Se obtienen 4,19 g (81% de la teoría) de N-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-(N"-benciloxicarbonil-L-fenilalanil)-hidrazina; p. de f. 199-10 -200°C (en etanol); R_f = 0,35.

Análisis:

Calculado: C 62,3 %, H 5,4 %;

Encontrado: C 62,2 %, H 5,4 %.

15 b) Dibromhidrato de N-aminooxiacetil-N'-L-fenilalanil-hidrazina.

3,0 g de N-(N"-benciloxicarbonil-aminooxiacetil)-N'-(N"-benciloxicarbonil-L-fenilalanil)-hidrazina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtienen 2,17 g (90% de la teoría) de dibromhidrato de N-aminooxiacetil-N'-L-fenilalanil-hidrazina; p. de f. 143°C.

Análisis:

Calculado: Br 38,6 %;

Encontrado: Br 38,3 %.

25

Ejemplo 7:

a) Pentaclorofenolato de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

30 1,73 g (3,8 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-propiónico

386862

9 ENE 1971



y 0,57 g (4,2 milimoles) de hidrazida de ácido isonicotínico son disueltos en 15 ml de dimetilformamida absoluta, y luego la solución es dejada reposar durante la noche. A continuación el disolvente es evaporado hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo es cristalizado en acetato de etilo. Se obtienen 1,46 g (65% de la teoría) de pentaclorofenolato de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 154-155°C; $R_f = 0,25$; $[\alpha]_D^{25} = + 40,0^\circ$ (c = 1, en etanol).

5

10

Análisis:

Calculado: C 40,7 %, H 3,4 %, Cl 30,1 %;

Encontrado: C 40,7 %, H 3,5 %, Cl 30,0 %.

b) Diclórhidrato de N-(alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

15

1,89 g (3,2 milimoles) de pentaclorofenolato de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina son suspendidos en 5 ml de solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y son agitados durante 30 minutos. Después de la adición de 10 ml de éter anhidro se separa por filtración el producto precipitado, se lava con éter y se recristaliza en etanol anhidro/éter.

20

25

Se obtienen 0,86 g (90% de la teoría) de diclorhidrato de N-(alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 185°C.; $[\alpha]_D^{25} = + 36,6^\circ$ (c = 1, en etanol al 90%).

Análisis:

Calculado: C 36,4 %, H 4,8 %, Cl 23,8 %;

Encontrado: C 36,5 %, H 4,8 %, Cl 23,8 %.

386862

9 ENE 194



Ejemplo 8:

Diclorhidrato de N-(alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

2,4 g (6 milimoles) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-
5 -alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidra
zina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 d) con cloru
ro de hidrógeno disuelto en acetato de etilo. Se obtienen
1,85 g (83% de la teoría) de diclorhidrato de N-(alfa-amino
oxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina. El
10 clorhidrato recristalizado en metanol/éter funde a 92°C;
 $[\alpha]_D^{25} = +42,0^\circ$ (c = 1, en etanol).

Análisis:

Calculado: C 48,3 %, H 4,8 %, N 15,0 %, Cl 19,0 %;

Encontrado: C 48,2 %, H 5,0 %, N 14,9 %, Cl 19,2 %.

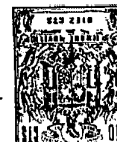
15

Ejemplo 9:

Diclorhidrato de N-aminooxiacetil-N'-(N"-aminooxi
acetil-aminooxiacetil)-hidrazina.

Se disuelven 2,22 g (0,008 moles) de hidrazida de
ácido N-(N'-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacetil)-aminooxi-
20 acético en 25,0 ml de dimetilformamida absoluta y se mezcla
la solución con 3,07 g (0,007 moles) de éster pentaclorofe
nílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-aminooxiacético, se
agita la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente
y se deja reposar luego durante 16 horas. Se destila el di
25 solvente bajo presión reducida, como máximo a 50°C, se di
suelve el residuo en 30 ml de acetato de etilo, se extrae
la solución tres veces cada vez con 7 ml de solución 0,1 N
de ácido clorhídrico y luego dos veces cada vez con 7 ml de
30 agua. La fase orgánica separada es secada sobre sulfato de
sodio anhidro, es evaporada, el residuo es mezclado con 20

386862



9 ENE 37

5 ml de solución de 4 moles/litro de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo y es agitada durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Luego se añaden 60 ml de éter absoluto, se separan por filtración los cristales precipitados, se lavan con éter, se secan en el desecador sobre pentóxido de fósforo y se recristalizan en etanol/éter. Se obtienen 1,7 g (75% de la teoría) de diclorhidrato de N-aminooxiacetil-N'-(N"-aminooxiacetil-aminooxiacetil)-hidrazina; p. de f. 176-178°C.; $R_f = 0,18$.

10 Análisis:

Calculado: C 22,2 %, H 4,8 %, N 21,6 %, Cl 21,9 %;

Encontrado: C 22,2 %, H 4,9 %, N 21,4 %, Cl 22,0 %.

Ejemplo 10:

15 a) Pentaclorofenolato de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-DL-alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

Se disuelven 1,73 g (3,8 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido DL-alfa-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico en 15,0 ml de dimetilformamida absoluta y se mezcla la solución a la temperatura ambiente, bajo agitación, con 0,57 g (4,15 milimoles) de hidrazida de ácido isonicotínico. Se deja reposar la mezcla durante 16 horas, luego se destila el disolvente bajo presión reducida, como máximo a 50°C, y se recristaliza el residuo en acetato de etilo. Se obtienen 2,00 g (91% de la teoría) de pentaclorofenolato de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-DL-alfa-aminooxi-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 136-138°C; $R_f = 0,22$.

25 Análisis:

Calculado: C 40,7 %, H 3,4 %, Cl 30,1 %;

30 Encontrado: C 40,7 %, H 3,5 %, Cl 30,1 %.

386862

9 ENE. 1970



b) Dibromhidrato de N-DL-alfa-aminooxi-propionil-N'-isonicotinoil-hidrazina.

1,65 g (2,7 milimoles) de pentaclorofenolato de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-DL-alfa-aminooxipropionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1c) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtienen 1,00 g (95% de la teoría) de dibromhidrato de N-DL-alfa-aminooxi-propionil-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 145-149°C.

Análisis:

Calculado: C 27,9 %, H 3,6 %, N 14,5 %, Br 41,3 %;

Encontrado: C 27,8 %, H 3,7 %, N 14,7 %, Br 41,2 %.

Ejemplo 11:

a) N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxipropionil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-glicil)-hidrazina.

Se disuelven 0,96 g (4,3 milimoles) de hidrazida de N-benciloxicarbonil-glicina en 20 ml de dimetilformamida absoluta, se mezcla la solución con 1,82 g (4,0 milimoles) de éster pentaclorofenílico de ácido alfa-N-ter-butiloxicarbonil-aminooxi-propiónico y se deja reposar la mezcla durante 16 horas. Luego se separa por destilación el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en 25 ml de acetato de etilo, se extrae la solución tres veces cada vez con 5 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y luego con 5 ml de agua, se seca la fase orgánica separada sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo es disuelto en acetato de etilo caliente y es mezclado con n-hexano hasta la separación incipiente de cristales. Después del enfriamiento se separan por filtración y se secan los cristales separados. Se obtienen 1,21 g (74% de la teo

386862



9 ENE 1971

ría) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-propionil)-
-N'-(N"'-benciloxicarbonil-glicil)-hidrazina; p. de f. 99-
-100°C; $[\alpha]_D^{25} = + 51^\circ$ (c = 1, en etanol); $R_f = 0,27$.

Análisis:

5 Calculado: C 52,7 %, H 6,4 %;
 Encontrado: C 52,7 %, H 6,5 %.

b) Dibromhidrato de N-(alfa-aminooxi-propionil)-
-N'-glicil-hidrazina.

10 1,10 g (2,7 milimoles) de N-(N"-ter-butiloxicarbo
nil-alfa-aminooxi-propionil)-N'-(N"'-benciloxicarbonil-gli
cil)-hidrazina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1 c)
con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se
obtienen 0,66 g (91% de la teoría) de dibromhidrato de N-
15 -(alfa-aminooxi-propionil)-N'-glicil-hidrazina; p. de f.
170-175°C; $[\alpha]_D^{25} = + 30^\circ$ (c = 0,8, en etanol).

Análisis:

 Calculado: C 17,8 %, H 4,2 %, Br 47,3 %;
 Encontrado: C 17,7 %, H 4,2 %, Br 47,5 %.

Ejemplo 12:

20 a) N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-beta-
-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

 Se disuelven 3,28 g (6,2 milimoles) de éster pen
25 taclorofenílico de ácido N-ter-butiloxicarbonil-alfa-amino
oxi-beta-fenil-propiónico en 20 ml de dimetilformamida abso
luta, se mezcla la solución con 0,89 g (6,5 milimoles) de
hidrazida de ácido isonicotínico y se deja reposar la mez-
cla a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora
el disolvente bajo presión reducida, como máximo a 50°C, se
30 disuelve el residuo en 25 ml de acetato de etilo, se extrae

386862

9 ENE. 1971



la solución tres veces cada vez con 10 ml de solución 1 N de ácido clorhídrico y se neutraliza el extracto acuoso reunido con bicarbonato de sodio sólido. Los cristales precipitados son separados por filtración, son lavados con agua y secados. Se obtienen 2,35 g (95% de la teoría) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 99-102°C $\alpha_D^{25} = -67^{\circ}$ (c = 1, en etanol); $R_f = 0,24$.

Análisis:

10 Calculado: C 60,0 %, H 6,0 %, N 14,0 %;
 Encontrado: C 59,9 %, H 6,1 %, N 13,9 %.

b) Dibromhidrato de N-(alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

15 2,0 g (5 milimoles) de N-(N"-ter-butiloxicarbonil-alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina son tratados de acuerdo con el Ejemplo 1c) con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial. Se obtienen 2,29 g (99% de la teoría) de dibromhidrato de N-(alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 168-170°C; $\alpha_D^{28} = -28^{\circ}$ (c = 1, en etanol).

Análisis:

20 Calculado: C 39,0 %, H 3,9 %, Br 34,6 %;
 Encontrado: C 38,9 %, H 4, / %, Br 34,6 %.

25 Ejemplo 13:

N-(N"-acetil-DL-alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

30 Se disuelven 3,25 g (8,7 milimoles) de diclorhidrato de N-(DL-alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina en 20,0 ml de piridina absoluta, se en-

386862

9 ENE 1971



fría la solución a + 5°C, se mezcla ésta con 2,40 ml (17,4 milimoles) de trietilamina y luego se añaden a la mezcla bajo agitación adicional, gota a gota, 1,24 ml (17,4 milimoles) de cloruro de acetilo. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 minutos, se mezcla con 1,2 ml (8,7 milimoles) de trietilamina y se sigue agitando durante una hora a la temperatura ambiente. Luego se diluye la mezcla de reacción con 70 ml de agua y se extrae tres veces cada vez con 25 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida es lavada luego con 20 ml de agua, es secada sobre sulfato de sodio anhidro y es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo es recristalizado en acetato de etilo caliente. Se obtienen 1,98 g (66,5% de la teoría) de N-(N''-acetil-DL-alfa-aminooxi-beta-fenil-propionil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 173-174°C; $R_f = 0,43$.

Análisis:

Calculado: C 59,6 %, H 5,3 %, N 16,4 %;

Encontrado: C 59,7 %, H 5,3 %, N 16,3 %.

Ejemplo 14:

N-(N''-benzoil-aminooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina.

Se disuelven 7,44 g (20 milimoles) de dibromhidrato de N-aminooxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina en 25 ml de agua, se enfría la solución a + 5°C y se mezcla a esta temperatura con 1,60 g (40 milimoles) de hidróxido de sodio sólido. Luego la mezcla de reacción es mezclada primero con 2,52 g (30 milimoles) de bicarbonato de sodio sólido, y a continuación se añaden gota a gota además todavía a + 5°C en 30 minutos, 3,50 ml (30 milimoles) de cloruro de benzoilo. La mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura

386862

9 ENE 1969



ambiente, luego se separa por filtración el precipitado obtenido y se recristaliza en agua sin secado. Se obtienen 5,42 g (79% de la teoría) de N-(N"-benzoil-aminooxiacetil)-N'-isonicotinoil-hidrazina; p. de f. 155-156°C; R_f = 0,35.

5

Análisis:

Calculado: C 55,8 %, H 4,7 %, N 16,3 %;

Encontrado: C 55,7 %; H 4,7 %, N 16,2 %.

10

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Hungría, el 29 de Diciembre de 1.969, bajo el N° RI-383, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

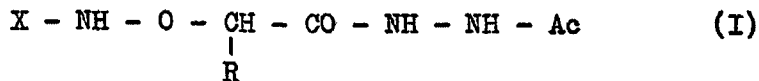
N O T A

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

20

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de N,N'-diacilhidrazina de la fórmula general I



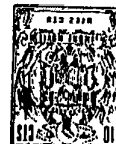
25

en que X significa hidrógeno o un radical acilo; R significa hidrógeno o un grupo alcoholilo, aralcoholilo o arilo eventualmente sustituido y Ac significa el radical acilo de un ácido carboxílico alifático, aromático, aralifático o heterocíclico, así como de sales por adición de ácido terapéuti

30

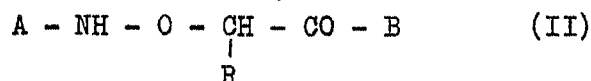
386862

9 ENE 1971



camente utilizables y eventualmente de isómeros ópticamente activos de estos compuestos, caracterizado porque (a) se hacen reaccionar derivados de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos de la fórmula general II

5



10

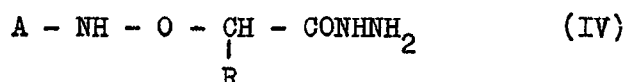
15

en que A significa un radical acilo, o cuando X representa un átomo de hidrógeno en el producto de reacción a preparar, significa un grupo protector apropiado para la protección transitoria del grupo amino, ventajosamente un grupo bencil oxycarbonilo o ter-butiloxycarbonilo, B significa un grupo hidroxilo o un grupo apropiado para la activación del grupo carboxilo, ventajosamente un grupo pentaclorofenoxi, un átomo de halogeno o un grupo N_3 , y R tiene el significado anterior, con hidrazidas de la fórmula general III



20

en que Ac tiene el significado anterior, o b) se hacen reaccionar hidrazidas de ácidos alfa-aminooxicarboxílicos de la fórmula general IV



25

en que A y R tienen los significados anteriores, con derivados de ácidos carboxílicos de la fórmula general V



30

en que Ac y B tienen los significados anteriores, y desde

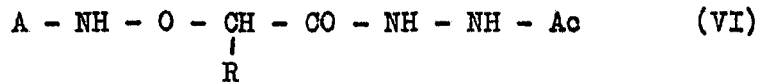
/y.

386862

9 ENE 1971



el compuesto obtenido como producto de reacción, de la fórmula general VI



5

en que A, R y Ac tienen los significados anteriores y, caso de que éstos no sean todavía idénticos a los del producto final deseado de la fórmula general I, se separa de manera de por sí conocida el grupo protector A, y caso deseado se acila el grupo amino liberado, y/o caso deseado se transforma el compuesto obtenido de la fórmula general I en una sal por adición de ácido terapéuticamente utilizable y/o caso deseado se desdobra el producto obtenido en forma de racemato en los antípodas ópticos.

15

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de un ácido carboxílico de las fórmulas generales II ó V con un compuesto de las fórmulas generales III ó IV se lleva a cabo en presencia de dicitclohexil-carbodiimida.

20

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sustancias de partida de las fórmulas generales II ó V se utilizan en la forma de ésteres pentaclorofenílicos.

25

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque las sustancias de partida de las fórmulas generales II ó IV que contienen átomos de carbono asimétricos, se utilizan en forma ópticamente activa.

30

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de sustancia de partida de la fórmula general III se utiliza hidrazida de ácido isónico-

386862

9 ENE 1971



tínico.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de sustancia de partida de la fórmula general V se utiliza ácido isonicotínico o un derivado activado del mismo.

10 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de N-aminooxiacetil-N'-isonicotinoil-hidrazina, caracterizado porque se hace reaccionar éster pentaclo-rofenílico de ácido N-benciloxicarbonil-aminooxiacético con hidrazida de ácido isonicotínico, y se trata el producto intermedio obtenido con ácido bromhídrico disuelto en ácido acético glacial.

15 8.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de N,N'-diacilhidrazina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

9 ENE 1971

P.A.

Alberto de la Cruz
Por Fedat.