



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45595

Kl. 12 q, 13

Imperial Chemical Industries Limited
Londyn, Wielka Brytania

Sposób wytwarzania pochodnych hydrazyny

Patent trwa od dnia 2 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 17 czerwca 1959 r. dla zastrz. 1, 2, 3;

20 maja 1960 r. dla zastrz. 4 (Wielka Brytania).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych hydrazyny o wartościowych właściwościach terapeutycznych, stosowanych w zmianach stanu wydzielania wewnętrznego u ludzi i zwierząt.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się pochodne hydrazyny, o wzorze:



w którym jeden z podstawników R_1 , R_2 i R_3 oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla lub rodnik alkenylowy, a z dwóch pozostałych podstawników jeden oznacza wodór lub rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, rodnik alkenylowy, rodnik aralkilowy ewentualnie podstawiony, rodnik cykloalkilowy, rodnik alkoksyalilowy lub rodnik alkilotioalkilowy, a drugi oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla, rodnik alkenylowy, rodnik aralkilowy ewentualnie podstawiony,

rodnik alkilotioalkilowy, lub w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy, R_2 oznacza wodór, a R_3 oznacza rodnik karboetoksyłowy.

Rozumie się, że wynalazek nie obejmuje sposobu wytwarzania czterech znanych związków: N^1 , N^2 -bis-(metylotiokarbamoilo)-hydrazyny, N^1 , N^2 -bis-(etylotiokarbamoilo)-hydrazyny, N^1 , N^2 -bis-(allilotiokarbamoilo)-hydrazyny i N^1 -metylotiokarbamoilo - N^2 - allilotiokarbamoilo-hydrazyny.

Przykładem rodników alkilowych są rodniki: metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy, II-rzęd. butylowy i III-rzęd. butylowy, rodników alkenylowych: allilowy, α -metyloallilowy, (2-but-3-enyl), β -metyloallilowy, γ -metyloallilowy, (but-3-enyl), α -etyloallilowy, γ -etyloallilowy, α -n-propyloallilowy, γ -n-propyloallilowy, α , γ -dwumetyloallilowy, α -etylo- β -metyloallilowy i pent 4-enyl. Odpowiednimi rodnikami aralkilowymi mogą być: rodnik ben-

zyłowy ewentualnie podstawiony przez chlorowec, rodnik metylowy lub metoksyłowy, a cykloalkilowym rodnikiem może być rodnik cykloheksyłowy. Rodnikiem alkoksyalilowym może być rodnik γ -metoksypropylowy, a rodnikiem γ -metoksypropylowym może być rodnik γ -metylotiopropylowy.

Korzystnymi pod względem aktywności i (albo) braku toksyczności związkami są te, w których R_1 oznacza rodnik alilowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 3 atomach węgla, R_2 oznacza wodór, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy lub rodnik alkenyłowy, albo R_1 oznacza rodnik alkenyłowy, a R_2 i R_3 oznaczają niższe rodniki alkilowe, albo R_1 oznacza wodór, a R_2 i R_3 oznaczają rodniki alkenyłowy albo R_1 oznacza niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza wodór, a R_3 oznacza rodnik III rzęd.-butylu.

W szczególnie korzystnym przypadku R_1 oznacza rodnik alilowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem α -metyłowym, podczas gdy R_2 oznacza wodór, a R_3 oznacza rodnik metylowy lub alilowy, lub R_2 i R_3 oznaczają rodniki metylowe lub R_1 oznacza wodór, podczas gdy R_2 i R_3 oznaczają rodniki alilowe.

Korzystnymi pod względem terapeutycznym związkami są: N^1 - α -metyloallilotiokarbamoilo- N^2 -metylotiokarbamoilołohydrazyna, N^1 - γ -metyloallilotiokarbamoilo - N^2 - metyloallilotiokarbamoilołohydrazyna, N^1 -allilotiokarbamoilo- N^2 , N^2 -dwumetylotiokarbamoilołohydrazyna i N^1 -allilotiokarbamoilo- N^2 -etylotiokarbamoilołohydrazyna.

Sposób wytwarzania pochodnych hydrazyny, o wzorze wyżej podanym, w którym R_1 i R_2 oznaczają ten sam rodnik, a R_3 oznacza wodór, który polega na reakcji izotiocyanianu o wzorze:



w którym R_4 oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla lub rodnik alkenyłowy z hydrazyną.

Reakcję można prowadzić dogodnie w obecności rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, np. etanolu.

Pochodne hydrazyny o wyżej podanym wzorze można także wytwarzać przez reakcję izotiocyanianu o wzorze:



z pochodną semikarbazydu o wzorze:



w których to wzorach R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję można prowadzić korzystnie w obecności rozpuszczalnika, np. etanolu.

Rozumie się, że izotiocyanian (R_1NCS) stosowany jako reagent w powyższym procesie można zastąpić przez odpowiednią pochodną dwutiokarbaminianu, o wzorze:



w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_5 oznacza rodnik metylowy albo etylowy, przy czym pochodna dwutiokarbaminianu dostarcza pożądanego izotiocyanianu w warunkach prowadzenia procesu.

Jak stwierdzono wyżej pochodne hydrazyny według wynalazku posiadają wartościowe właściwości i można je stosować w kontroli nowotworów zależących od hormonu lub w kierowaniu cyklem seksualnym i w jego odchyleniach.

Pochodne hydrazyny, otrzymane sposobem według wynalazku, mogą występować w postaci preparatów farmaceutycznych i weterynaryjnych odpowiednich do stosowania ludziom i zwierzętom, zawierających jako substancję aktywną co najmniej jedną pochodną hydrazyny, o wzorze:



w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, w mieszaninie z nietoksycznymi farmaceutycznie dopuszczalnymi obojętnymi rozcieńczalnikami lub nośnikami.

Farmaceutyczne i weterynaryjne preparaty mogą być w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego lub pozajelitowego. Preparaty doustne mogą być np. w postaci tabletek, kapsułek, roztworów lub zawiesin w wodnym środowisku lub nietoksycznym rozpuszczalniku organicznym, w postaci dających się dyspergować proszków, odpowiednich do wytwarzania zawiesin w cieczy, mieszanin ze zwierzęcą karmą lub wstępnych mieszanin odpowiednich do dodawania do karmy zwierzęcej. Te wstępne mieszaniny korzystnie zawierają 0,1—25% wagowych substancji czynnej. Preparaty odpowiednie do stosowania pozajelitowego można stosować np. w postaci roztworów albo zawiesin w środowisku wodnym lub w środowisku nietoksycznego organicznego rozpuszczalnika lub w postaci dających się dyspergować proszków odpowiednich do wytwarzania ciekłych zawiesin.

Farmaceutyczne i weterynaryjne preparaty mogą zawierać dodatkowo składniki takie, jak np. czynniki zwilżające, dyspergujące, zawieszające, nadające słodki smak, zapach lub zabarwienie itd.

Preparaty doustne do stosowania ludziom mają postać tabletek, w których obojętnym rozpuszczalnikiem lub nośnikiem jest np. skrobia kukurydziana, laktoza lub kwas alginowy. Mogą w nich być obecne również czynniki zwilżające, np. sole metalu alkalicznego lub sulfonowane dwualkilonaftaleny, np. sól sodowa sulfonowanego dwuizopropylonaftalenu lub czynniki ułatwiające tabletkowanie, np. stearynian magnezowy. Tabletki te zawierają korzystnie 40—99% wagowych substancji czynnej, zwłaszcza 70—85% wagowych substancji czynnej. Tabletki te mogą zawierać około 50—1000 mg substancji czynnej.

Wynalazek wyjaśniają przykłady, nieograniczające go, w których części są częściami wagowymi:

Przykład I. Mieszaninę 6,5 części 4-alliliotiosemikarbazydu, 4,25 części etyloizotiocyanianu i 25 części etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę oziębia się, przesącza i pozostałość przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się N¹-alliliotiokarbamoilo-N²-etylotiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 208—210°C z rozkładem (z etanolem).

Przykład II. Proces opisany w przykładzie I powtarza się i otrzymuje z n-propyloizotiocyanianu N¹-alliliotiokarbamoilo N²-n-propyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 206—208°C z rozkładem (z etanolem) z izopropyloizotiocyanianu N¹-alliliotiokarbamoilo-N²-izopropyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 200—202°C (z butanolem); z n-butylizotiocyanianu N¹-alliliotiokarbamoilo-N²-n-butylotiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 194—196°C (z etanolem); i z cykloheksyloizotiocyanianu N¹-allilokarbamoilo-N²-cykloheksyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 204—206°C (z etanolem).

Przykład III. Proces opisany w przykładzie I powtarza się i otrzymuje z 4-metylotiosemikarbazydu i n-propyloizotiocyanianu N¹-metylotiokarbamoilo - N² - n - propyloitiokarbamoilo-hydrazynę o temperaturze topnienia 210—212°C, z rozkładem (z butanolem); z 4-n-butylotiosemikarbazydu i metyloizotiocyanianu; N¹-n-butylotiokarbamoilo - N² - metyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 210—211°C z rozkładem (z butanolem); z 4-n-propyloitiokarbazydu i etyloitiocyanianu N¹-etylotiokarbamoilo-N²-propyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 208—209°C, z rozkładem (z butanolem); z 4-izopropyloitiokarbazydu i n-propyloizotiocyanianu N¹-n-propyloitiokar-

bamoilo-N²-izopropyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 204—206°C z rozkładem (z etanolu) i z 4-izopropyloitiokarbazydu N¹ - butylotiokarbamoilo - N² - izopropyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze 200—202°C z rozkładem (z etanolu).

Przykład IV. Roztwór 5,65 części α -metyloallilozotiocyanianu w 10 częściach etanolu dodaje się kroplami do oziębionego mieszanego roztworu 1,25 części wodzianu hydrazyny (100%) w 10 częściach etanolu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym dodaje węgla i przesącza. Przesącz oziębia się i sączy, a pozostałość przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się N¹, N²-bis-(α -metyloallilotiokarbamoilo)-hydrazynę, o temperaturze topnienia 186—187°C po krystalizacji z etanolu.

α -metyloallilozotiocyanian stosowany jako produkt wyjściowy można otrzymać przez reakcję bromku krotylego(γ -metyloallilowego) i tio-cyanianu amonowego, proces ten wywołuje przegrupowanie i otrzymuje się α -metyloallilozotiocyanian.

Przykład V. Mieszaninę 4,4 części 4-dwu-n-propyloitiokarbazydu, 2,5 części alliliotiocyanianu i 15 części etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Mieszaninę przesącza się i stałą pozostałość krystalizuje w butanolu. Otrzymuje się N¹-allilotiokarbamoilo-N²-dwu-n-propyloitiokarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 168—170°C z rozkładem 4-dwu-n-propyloitiokarbazyd, stosowany jako produkt wyjściowy można otrzymać następująco: 76 części dwusiarczku węgla dodaje się kroplami do mieszanej mechanicznie mieszaniny z 107 części dwu-n-propyloaminy, 56 części wodorotlenku potasowego, 50 części wody i 150 części etanolu, temperaturę reakcji utrzymuje się poniżej 20°C. Dodaje się roztwór 116,5 części chlorooctanu sodowego w 100 częściach wody i mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 18—20°C w ciągu 18 godzin, po czym zakwasza się ją kwasem solnym i przesącza. Stałą pozostałość krystalizuje się w cykloheksanie i otrzymuje się kwas dwu-n-propyloitiokarbamoilglikolowy, o temperaturze topnienia 71—73°C. Mieszaninę kwasu dwu-n-propyloitiokarbamoilglikolowego, 8 części wodorotlenku sodowego, 22 części wodzianu hydrazyny i 60 części wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, sączy i stałą pozostałość wyciąga chloroformem. Wyciąg chloroformowy rozcieńcza się eterem nafto-

wym (temperatura wrzenia 60–80°C) i otrzymuje 4-dwu-n-propylotiosemikarbazyd, który po krystalizacji w chloroformie i eterze naftowym (temperatura wrzenia 60–80°C) ma temperaturę topnienia 100–101°C.

Przykład VI. Mieszaninę 3,3 części etoksykarbonyloizotiocyanianu, 3,3 części 4-allilotiosemikarbazydu i 20 części benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut po czym chłodzi i sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się z alkoholem i otrzymuje N¹-allilotiokarbamoilo-N²-etoksykarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 158–160°C z rozkładem.

Przykład VII. Proces opisany w przykładzie IV powtarza się i otrzymuje z β-metyloalliloizotiocyanianu, N¹, N²-bis (β-metyloallilotiokarbamoilo)-hydrazynę, o temperaturze topnienia 200–201°C z rozkładem.

Przykład VIII. Proces opisany w przykładzie I powtarza się i otrzymuje z 4-allilotiosemikarbazydu i α-metyloalliloizotiocyanianu N¹-allylotiokarbamoilo-N²-α-metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 196–198°C, z rozkładem (z etanolu); z α-metyloalliloizotiocyanianu i 4-metylotiosemikarbazydu, N¹-α-metyloallilotiokarbamoilo-N²-metylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 198–200°C, z rozkładem (z butanolu); z 4-allilotiosemikarbazydu i β-metyloalliloizotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-β-metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę o temperaturze topnienia 195–196°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-metylotiosemikarbazydu i β-metyloalliloizotiocyanianu N¹-metylotiokarbamoilo-N²-β-metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 200–201°C, z rozkładem (z butanolu); z α-metyloalliloizotiocyanianu, 4-n-propylotiosemikarbazydu N¹-α-metyloallilotiokarbamoilo-N²-n-propylotiocarbamolohydrazynę, o temperaturze topnienia 185–186°C, z rozkładem (z butanolu); z 4,4-dwumetylotiosemikarbazydu i alliloizotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-dwumetylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 157–159°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-allilotiosemikarbazydu i but-3-enyloizotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-but-3-enylokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 194–196°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-metylotiosemikarbazydu: γ-metyloalliloizotiocyanianu N¹-metylotiokarbamoilo-N²-γ-metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 198–200°C, z rozkładem (z etanolu); z γ-metyloalliloizotiocyanianu i 4-allilotiosemikarbazydu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-γ-me-

tyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 184–186°C z rozkładem (z 50%-owego wodnego etanolu); z 4,4-dwumetylotiosemikarbazydu i allilotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo - N² - dwumetylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 156–158°C (z butanolu) i z 4-metylotiosemikarbazydu i but-3-enyloizotiocyanianu N¹-but-3-enylokarbamoilo-N²-metylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 198–199°C, z rozkładem (z etanolu).

Przykład IX. 2,66 części 4-n-propylotiosemikarbazydu 3,2 części metyloallilodwutiokarbaminianu i 10 części wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę przesącza się. Stałą pozostałość suszy i krystalizuje w butanolu. Otrzymuje się N¹-allilotiokarbamoilo-N²-n-propylotiocarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 206–208°C, z rozkładem. Proces opisany wyżej powtarza się, stosując jako reagenty 4-allilotiosemikarbazyd i metylo-n-propylo-dwutiokarbaminian i otrzymuje się w podobny sposób N¹-allylotiokarbamoilo-N²-n-propylotiocarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 206–208°C, z rozkładem. Przykład X. Proces opisany w przykładzie I powtarza się i otrzymuje z 4-allilotiosemikarbazydu i benzyloizotiocyanianu N¹-allylotiokarbamoilo-N²-benzylokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 184–186°C z rozkładem (z etanolu); z II-rzęd. butyloizotiocyanianu i 4-allilotiosemikarbazydu N¹-allylotiokarbamoilo-N²-II-rzęd.-butylokarbamoiloohydrazynę o temperaturze topnienia 194°C z rozkładem (z butanolu); z 4-allilotiosemikarbazydu i izobutyloizotiocyanianu N¹ - allilotiokarbamoilo - N² - izobutylokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 196–198°C, z rozkładem (z butanolu); z 4-allilotiokarbamoilo-N²-III -rzęd. - butylokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 180–182°C z rozkładem (z etanolu); z 4-etylotiosemikarbazydu i III-rzęd.-butyloizotiocyanianu N¹-etylotiokarbamoilo-N²-III -rzęd. - butylokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 170°C, z rozkładem (z etanolu); z β-metyloalliloizotiocyanianu i 4-etylotiosemikarbazydu N¹-β-metyloallilotiokarbamoilo - N² - etylokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 194–196°C (z butanolu); z 4-etylotiosemikarbazydu i α-metyloalliloizotiocyanianu N¹-etylotiokarbamoilo-N²-α-metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 194–196°C, z rozkładem (z butanolu); z β-metyloalliloizotiocyanianu i 4,4-dwumetylotiosemikarbazydu N¹-dwumety-

lotiokarbamoilo - N² - β - metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 176—177°C, z rozkładem (z butanolu); z 3-metylotiopropylizotiocyanianu i 4-allilotiosemi-karbazydu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-3-metylotiopropylkarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 176—177°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-allilotiosemi-karbazydu i 3-metoksypropylizotiocyanianu (temperatura wrzenia 84°C) 16 mm; z 3-metoksypropylaminy i tiofosgeny, N¹ - allylotiokarbamoilo-N²-3-metoksypropylotiokarbamoiloohydrazynę o temperaturze topnienia 164—166°C z rozkładem (z wody) i z 4-metylotiosemi-karbazydu i 3-metoksypropylizotiocyanianu N¹-3-metoksypropylotiokarbamoilo-N²-metylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 190—191°C z rozkładem (z wody). Przykład XI. 5,24 części 3-metoksypropylizotiocyanianu dodaje się do oziębionego roztworu 1 części 100%-owego wodzianu hydrazyny w 5 częściach alkoholu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, chłodzi i sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się z wody i otrzymuje N¹-N²-bis-3-metoksypropylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 168—170°C z rozkładem.

Przykład XII. Proces opisany w przykładzie I powtarza się z tym, że reagenty ogrzewa się razem pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut i otrzymuje się z α-γ-dwumetyloalliloizotiocyanianu (temperatura wrzenia 69—72°C/16 mm, z bromku α, γ-dwumetyloallilowego i tiocyjanianu amonowego) i 4-etylotiosemi-karbazydu N¹-α-γ-dwumetyloallilotiokarbamoilo - N² - etylo-tiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 185—186°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-metylotiosemi-karbazydu i α, γ-dwumetyloalliloizotiocyanianu N¹-α, γ-dwumetyloallilotiokarbamoilo-N²-metylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 200—202°C, z rozkładem (z alkoholu); z 4-allilotiosemi-karbazydu i α, γ-dwumetyloalliloizotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-α, γ-dwumetyloallilokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 186—188°C, z rozkładem (z alkoholu); z α-n-propyloalliloizotiocyanianu (temperatura wrzenia 85—87°C/15 mm z bromku γ-n-propyloallilowego i izotiocyanianu amoniowego) i 4-metylotiosemi-karbazydu N¹-α-n-propyloallilotiokarbamoilo - N² - metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 186—188°C z rozkładem (z 50%-owego wodnego etanolu); z 4-allilotiosemi-karbazydu i α-n-propyloalliloizotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-α-propyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o

temperaturze topnienia 174—175°C, z rozkładem (z 50%-owego etanolu); z czterometyloiosemi-karbazydu i γ-n-propyloalliloizotiocyanianu (temperatura wrzenia 96—98°C/17 mm z γ-n-propyloalliloaminy i tiofosgeny) N¹-metylotiokarbamoilo - N²-γ-n-propyloallilotiokarbamoiloohydrazynę o temperaturze topnienia 192—194°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-allilotiosemi-karbazydu i γ-n-propyloalliloizotiocyanianu-N¹-allilotiokarbamoilo N²-γ-n-propyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 174—176°C, z rozkładem (z etanolu); z α-etylo-β-metyloalliloizotiocyanianu i 4-metylotiosemi-karbazydu N¹-α-etylo-β-metyloallilokarbamoilo-N²-metylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 182—183°C, z rozkładem (z etanolu); z 4-etylotiosemi-karbazydu i α-etylo-β-metyloalliloizotiocyanianu N¹-etylotiokarbamoilo-N²-α-etylo - β - metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 164—166°C, z rozkładem (z 50%-owego wodnego alkoholu); z 4-allilotiosemi-karbazydu i α-etylo-β-metyloalliloizotiocyanianu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-α-etylo - β - metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 178—180°C z rozkładem (z 50%-owego wodnego alkoholu); z pent-4-enyloizotiocyanianu i 4-allilotiosemi-karbazydu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-pent-4-enylo-tiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 178—180°C z rozkładem (z etanolu); z γ-etyloalliloizotiocyanianu (temperatura wrzenia 76—79°C/12 mm z γ-etyloalliloaminy i tiofosgeny) i 4-metylotiosemi-karbazydu N¹-γ-etyloallilotiokarbamoilo - N² - metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 186—188°C, z rozkładem (z etanolu); z α-etyloalliloizotiocyanianu (temperatura wrzenia 102—112°C/100 mm z bromku γ-etyloallilowego i tiocyjanianu amonu) i 4-metylotiosemi-karbazydu N¹-α-etyloallilotiokarbamoilo - N² - metyloallilotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 184—185°C z rozkładem (z etanolu); z 2, 4, 5-trójklorobenzylizotiocyanianu i 4-allilotiosemi-karbazydu N¹-allilotiokarbamoilo-N²-2', 4', 5'-trójklorobenzylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 195—197°C, z rozkładem (z wodnego β-etoksyetanolu) i z 4-metoksybenzylizotiocyanianu i 4-allilotiosemi-karbazydu N¹ - allilotiokarbamoilo-N²-p-metoksybenzylotiokarbamoiloohydrazynę, o temperaturze topnienia 171—172°C, z rozkładem (z etanolu).

Przykład XIII. 5,05 części n-propyloizotiocyanianu w 6 częściach etanolu dodaje się do mieszanego oziębionego roztworu 1,25 części 100%-owego wodzianu hydrazyny w 5 częściach

etanolu. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się w butanolu i otrzymuje N^1 , N^2 -bis- n -propylotioikarbamoilo-hydrazynę, o temperaturze topnienia 207°C z rozkładem.

Przykład XIV. 4,3 części 4-dwuallilotiose-mikarbazydu (temperatura topnienia $66-68^\circ \text{C}$ z dwualliloaminy sposobem opisanym w końcu przykładu V), 2,5 części tiocyjanianu potasowego i 25 części N kwasu solnego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i sączy. Stałą pozostałość krystalizuje się w etanolu i otrzymuje się N^1 -dwuallilotioikarbamoilo- N^2 -tioikarbamoilo-hydrazynę o temperaturze topnienia $170-172^\circ \text{C}$ z rozkładem.

Przykład XV. 500 części N^1 -allilotioikarbamoilo- N^2 - n -propylotioikarbamoilo-hydrazyny, 80 części skrobi kukurydzianej; 2 części kondensatu tlenu etylenu z monoleinianem sorbitanu i 10 części kwasu alginowego granuluje się z 550 częściami 10%-owej pasty wodnej skrobi kukurydzianej i granulki suszy się w temperaturze 40°C . Po zmieszaniu z 3 częściami stearynianu potasowego w odpowiednim mieszalniku suche granulki sprasowuje się w tabletki, zawierające każda po 100 mg lub 500 mg N^1 -allilotioikarbamoilo - N^2 - n - propylotioikarbamoilo-hydrazyny, odpowiedniej do stosowania doustnego.

W podobny sposób aktywną substancję można zastąpić przez N^1 - α -metyloallilotioikarbamoilo- N^2 -metylotioikarbamoilo-hydrazynę, N^1 - γ -metyloallilotioikarbamoilo - N^2 - metylotioikarbamoilo-hydrazynę, N^1 -allilotioikarbamoilo- N^2 , N^2 -dwumetylotioikarbamoilo-hydrazynę lub N^1 -allilotioikarbamoilo- N^2 -etylotioikarbamoilo-hydrazynę i w podobny sposób otrzymuje się tabletki odpowiednie do doustnego stosowania.

Przykład XVI. 50 części N^1 -allilotioikarbamoilo - N^2 - etoksykarbonylotioikarbamoilo-hydrazyny miesza się w młynie kulkowym w ciągu 20 godzin z roztworem 0,5 części kondensatu tlenu polietylenu z alkoholem cetylowym i 1 częścią soli sodowej karbometoksyceulozy w 190 częściach wody. Otrzymuje się zawiesinę, którą można rozcieńczyć wodą jeśli to nie jest pożądane i stosować do podawania doustnego.

Jako substancję aktywną można stosować również N^1 - α -metyloallilotioikarbamoilo- N^2 -metylotioikarbamoilo-hydrazynę, N^1 - γ -metyloallilotioikarbamoilo - N^2 - metylotioikarbamoilo-hydrazynę, N^1 -allilotioikarbamoilo- N^2 , N^2 -dwumetylotioikarbamoilo-hydrazynę lub N^1 -allilotioikarbamoilo- N^2 -etylotioikarbamoilo-hydrazynę i w podobny sposób otrzymuje się zawiesinę, którą można rozcieńczyć wodą jeśli to nie jest pożądane i stosować do podawania doustnego.

moilo- N^2 -etylotioikarbamoilo-hydrazynę i otrzymuje się w podobny sposób zawiesinę, którą można rozcieńczyć wodą, jeśli to jest pożądane i stosować do podawania doustnego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych hydrazyny o wzorze:



w którym z podstawników R_1 , R_2 i R_3 jeden oznacza rodnik alkilowy o nie więcej niż 4 atomach węgla lub rodnik alkenylowy, a z pozostałych dwóch podstawników jeden oznacza wodór lub rodnik alkilowy, o nie więcej niż 4 atomach węgla, rodnik alkenylowy, rodnik aralkilowy, ewentualnie podstawiony rodnik cykloalkilowy, rodnik alkoksyalalkilowy lub rodnik alkilotioalkilowy, a drugi oznacza rodnik alkilowy, o nie więcej niż 4 atomach węgla, rodnik alkilenowy, rodnik aralkilowy ewentualnie podstawiony, rodnik cykloalkilowy, rodnik alkoksyalalkilowy lub rodnik alkilotioalkilowy, lub w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy lub alkenylowy, R_2 oznacza wodór, a R_3 oznacza rodnik karboetoksylowy, znamienny tym, że izotioocyjanin, o wzorze R_1NCS poddaje się reakcji z semikarbazydem o wzorze:



przy czym R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku, gdy R_1 i R_2 oznaczają taki sam rodnik, a R_3 oznacza wodór, znamienna tym, że izotioocyjanin o wzorze R_4NCS , w którym R_4 oznacza rodnik alkilowy, o nie więcej niż 4 atomach węgla lub rodnik alkenylowy poddaje się reakcji z hydrazyną.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku np. w etanolu.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że zamiast izotioocyjanianu (R_1NCS) stosuje się odpowiednią pochodną dwutioikarbaminianu, o wzorze $R_1NHCSSR_5$, w którym R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a R_5 oznacza rodnik metylowy lub etylowy, która dostarcza pożądanego izotioocyjanianu (R_1NCS) w warunkach prowadzonego procesu.

Imperial Chemical Industries Limited
Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy